

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

неврология и психиатрия №1, 2019



№

4

Преимущества
диклофенака
с модифицированным
высвобождением
в терапии боли

24

Коррекция
когнитивных нарушений
у пациентов
с хронической ишемией
головного мозга

58

Ранняя
нейрореабилитация
при инсульте:
отечественный
и зарубежный опыт

66



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

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

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



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



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

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяют 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.

Литература:

- Инструкции 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.
- Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285–2293.
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II *Diabetic Medicine*, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

RU_BER_06_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019 Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

XV

Вейновские чтения

15-я ежегодная конференция,
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

28 февраля **-2** марта
2019 г. 2019 г.



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

Реклама

Приглашаем вас на 15-ю Междисциплинарную конференцию с международным участием «Вейновские чтения», посвященную памяти выдающегося российского невролога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии СССР, профессора Александра Моисеевича Вейна.

Второй национальный междисциплинарный конгресс
с международным участием

Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации

www.nasdr.ru

06.04

—

07.04

Москва

2019

детские
реабилитологи
национальная
ассоциация

Место проведения:

гостиница "Холидей Инн Сокольники",
г. Москва, ул. Русаковская, д. 24

Эффективная фармакотерапия. 4/2019

Неврология и психиатрия. № 1

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Генеральный директор
А. СЕНИЧКИН
Руководитель отдела рекламы
В. ВОЙЛАКОВ
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019. Issue 4.

Neurology and Psychiatry. Issue 1

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
General Manager
A. SINICHKIN
Head of Advertising Department
V. VOYLAKOV
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Тираж 15 500 экз. Выходит 6 раз в год. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*),
д.м.н. (Москва)

Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*),
MD, PhD (Moscow)

Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМІРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Неврология

А.В. АМЕЛИН, А.Н. БАРИНОВ, О.В. ВОРОБЬЕВА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, С.Н. ИЛЛАРИОШКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, М.Л. КУКУШКИН, А.В. НАУМОВ,
О.С. ЛЕВИН, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, В.А. ШИРОКОВ,
В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ, С.Н. МОСОЛОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ, А.С. ТИГАНОВ

Редакция

Научный редактор направления «Неврология и психиатрия»
В.В. ЗАХАРОВ

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающий редактор А. КЯЖИНА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Editorial Board

Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN, A.N. BARINOV, V.L. GOLUBEV,
A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA, N.Ye. IVANOVA,
S.N. ILLARIOSHKIN, P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV,
M.L. KUKUSHKIN, A.V. NAUMOV, O.S. LEVIN,
M.G. POLUEKTOV, V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYRYOV,
A.A. SKOROMETS, I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV,
O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, N.G. NEZNANOV, S.N. MOSOLOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH, A.S. TIGANOV

Editorial Staff

Scientific Editor for Neurology and Psychiatry
V.V. ZAKHAROV

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editor A. KYAZHINA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designer T. AFONKIN

Photography I. LUKYANENKO

Содержание

Клинические исследования

- В.И. ЛАРЬКИН, Н.С. СТЕЛЬМАХ
Нейропсихологический статус пациентов с эпилепсией
и клиническими проявлениями краниocereбральной
диспропорции 6

Лекции для врачей

- О.В. ВОРОБЬЕВА
Болевая диабетическая невропатия: клинические аспекты 14
- А.Е. КАРАТЕЕВ
Эффективный контроль острой боли как важнейший
элемент предупреждения ее перехода в хроническую:
возможности применения нового
препарата диклофенака калия 24
- И.А. СТРОКОВ, Л.Т. АХМЕДЖАНОВА, А.С. ФОКИНА,
А.Н. БАРИНОВ
Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии
альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной
медицины 32

Медицинский форум

- Скелетно-мышечная боль: новые возможности
обезболивания 40
- Остеоартрит и боль в спине: от теории к повседневной
практике. Основы комплексной терапии и реабилитации 46
- В потоке коморбидности – как увидеть главное 58
- Нейрореабилитация, основанная на принципах
доказательной медицины 66
- Снижение риска сердечно-сосудистых катастроф
у коморбидного пациента с болезнью мелких сосудов
и метаболическим синдромом: внимание к деталям 72

Contents

Clinical Studies

- V.I. LARKIN, N.S. STELMAKH
Neuropsychological Status of Patients with Epilepsy
and Clinical Manifestations of Craniocerebral
Disproportion

Clinical Lectures

- O.V. VOROB'EVA
Pain Diabetic Neuropathy: Clinical Aspects
- A.Ye. KARATEYEV
Effective Control of Acute Pain as an Important Element
in Preventing Its Transition to Chronic:
the Possibility of Using the New
Drug Diclofenac Potassium
- I.A. STROKOV, L.T. AKHMEDZHANOVA,
A.S. FOKINA, A.N. BARINOV
Pathogenetic Therapy of Diabetic Polyneuropathy
with Alpha-Lipoic Acid
from the Point of View of Evidence-Based Medicine

Medical Forum

- Musculoskeletal Pain:
New Pain Management Options
- Osteoarthritis and Back Pain: from Theory to Everyday Practice.
Basics of Complex Therapy and Rehabilitation
- In the Flow of Comorbidity – How to See the Essence
- Neurorehabilitation Based on the Principles of Evidence-Based
Medicine
- Reducing of the Risk of Cardiovascular Disasters in a Comorbid
Patient with Small Vessel Disease and Metabolic Syndrome:
Attention to Details



Нейропсихологический статус пациентов с эпилепсией и клиническими проявлениями краниоцеребральной диспропорции

В.И. Ларькин, д.м.н., проф., Н.С. Стельмах

Адрес для переписки: Наталья Сергеевна Стельмах, 19830105@mail.ru

Выполнен проспективный сравнительный анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных исследований из историй болезни 78 пациентов, перенесших эпилептические приступы. Диагноз криптогенной эпилепсии поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии и/или видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в течение десяти часов. Группа I состояла из 36 пациентов с уровнем ликворо-краниального индекса в пределах физиологической нормы (от 1,6 до 3,6, среднее значение $2,1 \pm 0,2$). Группу II составили 42 пациента, у которых, согласно комплексному анатомо-функциональному обследованию, ликворо-краниальный индекс был ниже физиологической нормы (от 0,8 до 1,2, среднее значение $1,0 \pm 0,1$). Пациентам обеих групп в период госпитализации и на амбулаторно-поликлиническом этапе проводилась стандартная многокомпонентная терапия основного заболевания. Установлено, что у пациентов с низким ликворо-краниальным индексом более выражен когнитивный дефицит по сравнению с пациентами с нормальным ликворо-краниальным индексом при условии одинаковой продолжительности течения заболевания. Патопсихологический дефицит проявлялся субъективизмом, снижением уровня обобщений, затруднением при выделении сущестительного и использовании абстрактных понятий. Подобные нарушения в совокупности с нарушениями памяти, как кратковременной, так и долговременной, могут качественно ухудшать когнитивную деятельность, что впоследствии может приводить к обеднению мышления и речи по содержанию.

Ключевые слова: эпилепсия, ликворо-краниальный индекс, нейропсихологический статус

Известно, что 30–50% пациентов, страдающих эпилепсией, имеют когнитивные нарушения [1–3]. Характер и степень выраженности когнитивного дефицита могут широко варьироваться [4]. Когнитивные расстройства приводят к социальной дезадаптации больных, существенно влияя на их качество жизни [3, 5–7].

Причины нарушений когнитивных функций разнообразны [5], при этом оценить влияние отдельных факторов достаточно сложно [5]. Множество причин нарушения когнитивных функций при эпилепсии объединяют в три группы: этиология эпилепсии, приступы и противосудорожная терапия [8]. Точные механизмы патогенеза нарушений когнитивных функций до конца не изучены и в настоящее время представляют интерес для ученых всего мира [5]. Считается, что существенную роль играют морфологические изменения головного мозга, ликвородинамика, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, аутоиммунные процессы, межприступная эпилептиформная активность [3].

Материал и методы

Был выполнен проспективный сравнительный анализ данных клинических, инструменталь-



ных и лабораторных методов исследований из историй болезни 78 пациентов (41 мужчины и 37 женщин) 18–45 лет (средний возраст – $35,9 \pm 6,8$ года) с эпилептическими приступами (криптогенной эпилепсией). Диагноз поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и/или видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в течение десяти часов. Все пациенты прошли лечение в эпилептологическом центре Омской областной клинической больницы в период с 2011 по 2017 г.

Согласно предварительно разработанному и согласованному дизайну исследования, пациенты были разделены на две группы на основании уровня ликворо-краниального индекса [9–11].

Группа I состояла из 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин, средний возраст – $34,0 \pm 7,2$ года) с уровнем ликворо-краниального индекса в пределах физиологической нормы (от 1,6 до 3,6 при среднем значении $2,1 \pm 0,2$).

Группу II составили 42 пациента (22 мужчины и 20 женщин, средний возраст – $37,7 \pm 8,2$ года), у которых согласно комплексному анатомо-функциональному обследованию ликворо-краниальный индекс был ниже физиологической нормы (от 0,8 до 1,2 при среднем значении $1,0 \pm 0,1$).

Каждая группа была поделена на три подгруппы:

- пациенты с длительностью заболевания до года (I_1 – 12 пациентов, II_1 – 14 пациентов);
- пациенты с длительностью заболевания от года до пяти лет (I_2 – 12 пациентов, II_2 – 16 пациентов);
- пациенты с длительностью заболевания более пяти лет (I_3 – 12 пациентов, II_3 – 12 пациентов).

Минимальная длительность клинического и инструментального наблюдения за пациентами с момента включения в исследование составила два года. При этом в процессе клинического исследо-

вания были намечены следующие обязательные контрольные точки: момент госпитализации/обращения за медицинской помощью в лечебно-профилактическое учреждение и/или включение в исследование, один и два года от момента включения в исследование. Согласно дизайну исследования, в период госпитализации и на амбулаторно-поликлиническом этапе пациенты обеих групп получали идентичную стандартную многокомпонентную терапию основного заболевания. Главными факторами, влияющими на выбор тактики лечения, были форма эпилепсии, тип и частота приступов, распределение приступов в циркадианном ритме (во время сна или бодрствования, смешанный вариант), возраст, пол, коморбидные заболевания, социальный статус. Эффективность терапии оценивали по наличию и длительности полного контроля над эпилептическими приступами, а также урежению частоты эпилептических приступов на 50% и более. Стартовое лечение больных эпилепсией всегда проводили в формате монотерапии препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации для применения в данном режиме.

При постановке диагноза учитывались анамнез, клинические проявления, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз устанавливался на основании определения заболевания, сформулированного Международной противэпилептической лигой. Установлены типы эпилептических приступов в соответствии с классификацией, предложенной Международной противэпилептической лигой, и формы заболевания. Все пациенты прошли тщательный клинический осмотр, им проводился рутинная ЭЭГ и видеоэлектроэнцефалографический мониторинг ночного сна (в течение десяти часов), магнитно-резонансная и компьютерная томографии, рентгенография головы.

Автоматизированную статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программы Statistica 6, а также с целью дублирования и расчета параллельных значений – актуального пакета прикладных программ Excel для Windows. Исходно перед каждым статистическим анализом определяли нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду каждого параметра анализируемой группы с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм. Только в случае совпадения обоих расчетов вариационный ряд принимали с правильным или неправильным распределением.

При статистическом сравнении количественных параметров двух анализируемых совокупностей не связанных между собой выборок, подчиняющихся закону нормального распределения (согласно критерию Колмогорова – Смирнова и правилу двух и трех сигм), исходно использовали t-критерий Стьюдента как самый мощный из критериев достоверности различий. Сравнение двух зависимых (парных) выборок параметров проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента. Если сравниваемые совокупности не связанных между собой выборок не подчинялись закону нормального распределения, то для их сравнения применяли критерий Манна – Уитни. При статистическом сравнении двух связанных между собой выборок использовали критерий Вилкоксона. При сравнении качественных признаков, которые не представлялось возможным выразить в числовом значении, применяли χ^2 (при анализе качественных показателей). При частотах меньше 10 использовали χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При ожидаемых частотах меньше 5 дополнительно использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Неврология

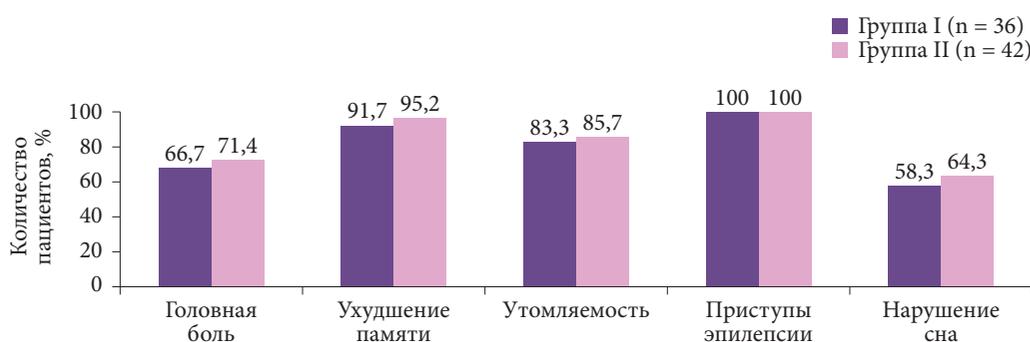


Рис. 1. Жалобы пациентов с эпилепсией в зависимости от величины ликворо-краниального индекса

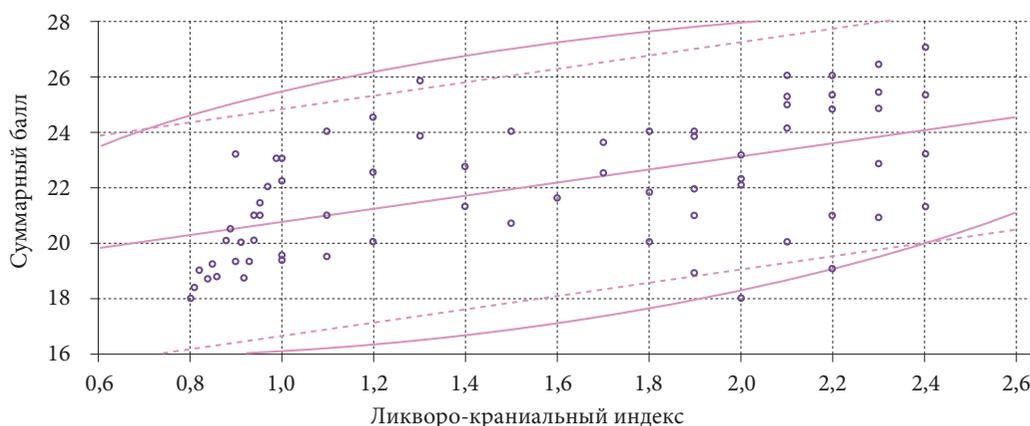


Рис. 2. Корреляционная связь значений ликворо-краниального индекса и суммарного балла по МоСА у пациентов с эпилепсией

Результаты и их обсуждение

При первичном осмотре были проанализированы жалобы пациентов. Приступы эпилепсии имели место в 100% случаев (рис. 1). Среди неспецифических жалоб лидировало ухудшение памяти, которое беспокоило пациентов группы II на 3,5% чаще, чем больных группы I ($p = 0,66$). Несколько реже регистрировались утомляемость (в группе II отмечалась на 2,4% чаще, $p = 0,98$) и головная боль (в группе II отмечалась на 4,7% чаще, $p = 0,65$).

Анализ результатов исследования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) показал, что на выраженность когнитивных расстройств у пациентов с эпилепсией влияли значение ликворо-краниального индекса ($R = 0,35$, $p = 0,0067$) и длительность заболевания ($R = 0,31$, $p = 0,0032$) (рис. 2). Так, среднее значение по MoCA у пациентов с нормальным ликворо-краниальным индексом и длительностью заболевания до года составило $26,2 \pm 3,1$ балла, что

Таблица 1. Результаты тестирования пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции по МоСА в зависимости от величины ликворо-краниального индекса ($M \pm \sigma$)*

Показатель	Максимальный балл	Подгруппа I ₁ (n = 12)	Подгруппа I ₂ (n = 12)	Подгруппа I ₃ (n = 12)	Подгруппа II ₁ (n = 14)	Подгруппа II ₂ (n = 16)	Подгруппа II ₃ (n = 12)
Черчение ломаной линии	1	0,92 ± 0,13	0,75 ± 0,06	0,58 ± 0,04	0,86 ± 0,12	0,69 ± 0,10	0,50 ± 0,08
Оптико-пространственная деятельность (куб)	1	0,92 ± 0,14	0,83 ± 0,11	0,67 ± 0,05	0,86 ± 0,12	0,75 ± 0,09	0,58 ± 0,03
Оптико-пространственная деятельность (часы)	3	2,50 ± 0,50	2,25 ± 0,75	2,00 ± 1,00	2,40 ± 0,60	2,10 ± 0,90	1,70 ± 0,90
Называние	3	3	3	2,80 ± 0,20	3	2,90 ± 0,10	2,70 ± 0,30
Внимание	2	2	1,80 ± 0,20	1,50 ± 0,50	1,90 ± 0,10	1,60 ± 0,40	1,25 ± 0,50
Реакция	4	3,25 ± 0,50	2,70 ± 1,10	2,20 ± 1,40	3,10 ± 0,80	2,40 ± 1,20	1,80 ± 1,20
Повторение предложений	2	1,70 ± 0,30	1,30 ± 0,50	1,10 ± 0,60	1,50 ± 0,40	1,40 ± 0,50	0,90 ± 0,40
Скорость	1	0,80 ± 0,20	0,75 ± 0,20	0,58 ± 0,30	0,79 ± 0,20	0,63 ± 0,30	0,42 ± 0,40
Абстрактное мышление	2	1,75 ± 0,25	1,58 ± 0,31	1,25 ± 0,54	1,64 ± 0,25	1,50 ± 0,40	1,17 ± 0,51
Отсроченное воспроизведение	5	3,80 ± 0,70	3,42 ± 0,90	3,00 ± 1,10	3,14 ± 0,80	2,69 ± 1,30	2,50 ± 1,40
Ориентировка	6	5,50 ± 0,50	5,25 ± 0,75	4,92 ± 0,60	5,36 ± 0,60	5,00 ± 0,40	4,75 ± 0,60
Сумма баллов	30	26,20 ± 3,10	23,70 ± 2,70	20,70 ± 1,80	24,50 ± 2,30	21,75 ± 2,10	18,10 ± 1,50

* Статистически значимых различий между подгруппами не обнаружено.



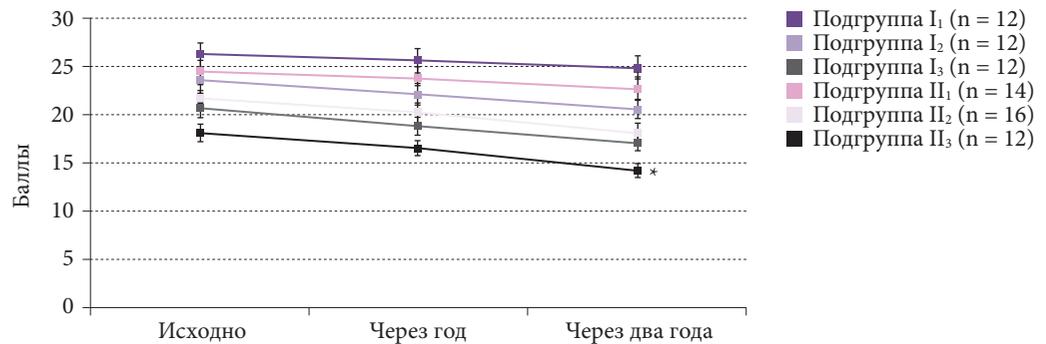
соответствует уровню здоровых людей, а с длительностью заболевания свыше пяти лет оказалось ниже на 21% ($p = 0,0043$) (табл. 1). При длительности заболевания до года у пациентов с низким ликворо-краниальным индексом средняя сумма баллов по МоСА была на 6,5% ниже, чем у пациентов с нормальными значениями ликворо-краниального индекса ($p = 0,064$). При длительности заболевания свыше пяти лет эта разница составила 12,5% ($p = 0,047$).

Средний балл по МоСА у пациентов с частыми генерализованными приступами не превышал 19, у пациентов с редкими фокальными приступами варьировался от 25 до 29.

Более детальный анализ результатов МоСА позволил выделить основные когнитивные нарушения у больных эпилепсией. Все опрошенные были ориентированы в месте. 17% пациентов ошибались в назывании даты и/или дня недели. Нарушение зрительно-конструктивных и исполнительских навыков отмечалось у 37,2% пациентов. В ряде случаев был нарушен конструктивный праксис, который определялся при выполнении рисования геометрических фигур по эталону. Кроме того, обнаруживались нарушения запоминания, непроизвольной памяти в ее слуховой модальности и долговременной памяти (51,3%).

Пациенты с низким ликворо-краниальным индексом хуже воспроизводили слова, имели более выраженный дефицит внимания при счете в уме и обратном счете. У пациентов с частыми приступами и длительным течением заболевания грубо нарушалось абстрактное мышление, выявлялась деменция умеренной степени тяжести.

Через два года наблюдения сумма баллов по МоСА несколько снизилась. Однако статистически значимыми эти отличия были только в группе с низким ликворо-краниальным индексом, длительным те-



* Различия по сравнению с исходными данными статистически значимы ($p < 0,05$).

Рис. 3. Состояние когнитивных функций у пациентов с эпилепсией в зависимости от величины ликворо-краниального индекса по тесту МоСА на протяжении двух лет наблюдения (среднее количество баллов)

Таблица 2. Состояние когнитивных функций у пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции по MMSE в зависимости от величины ликворо-краниального индекса

Уровень когнитивных функций	Группа I (n = 36)		Группа II (n = 42)		p
	абс	%	абс	%	
Нет нарушений	15	41,7	16	38,1	0,75
Преддементные нарушения	13	36,1	15	35,7	0,97
Деменция легкой степени	6	16,7	7	16,7	0,76
Деменция умеренной степени	2	5,6	4	9,5	0,68
Тяжелая деменция	0	0	0	0	–
Средний балл	27,5 ± 3,5		25,7 ± 4,2		0,59

чением заболевания и билатеральными приступами (рис. 3). Так, у пациентов с нормальным ликворо-краниальным индексом и длительностью заболевания до года суммарный балл за два года наблюдения уменьшился на 5% ($p = 0,96$), с длительностью заболевания один год – пять лет – на 13,1% ($p = 0,078$), с длительностью заболевания более пяти лет – на 17,4% ($p = 0,052$). У пациентов с низким ликворо-краниальным индексом и длительностью заболевания до года суммарный балл за два года наблюдения уменьшился на 7,3% ($p = 0,81$) и был на 8,8% ниже ($p = 0,64$), чем в подгруппе I₁, с длительностью заболевания один год – пять лет – на 17% ($p = 0,059$) и был на 12,1% ниже ($p = 0,45$), чем в подгруппе I₂, с длительностью заболевания более

пяти лет – на 21,5% ($p = 0,044$) и был на 17% ниже ($p = 0,058$), чем в подгруппе I₃.

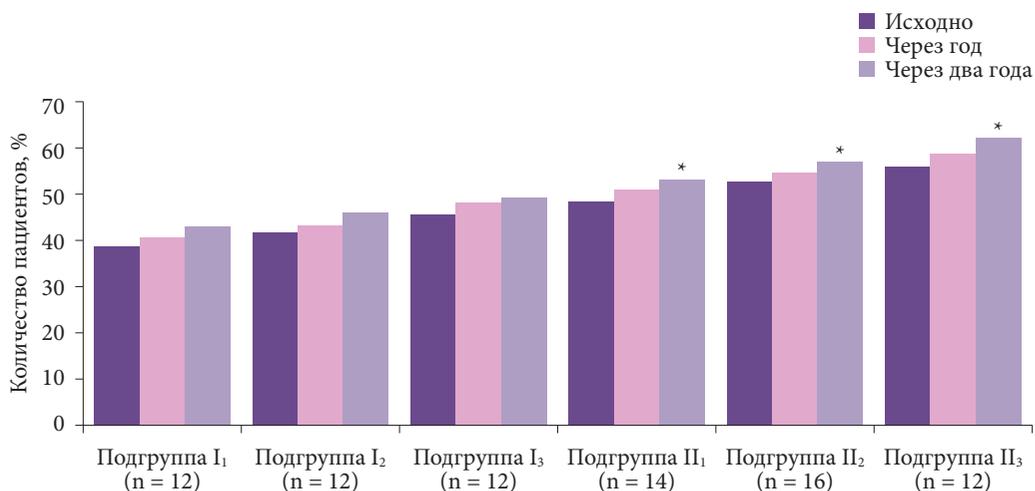
При оценке когнитивных функций по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) большинство пациентов (39,7%) обеих групп набрали 28–30 баллов. Случаев тяжелой деменции не отмечалось, случаи деменции умеренной степени были единичными (табл. 2). Средний суммарный балл в группе II был на 6,5% ниже, чем в группе I ($p = 0,59$). Однако статистически значимых отличий по числу пациентов с когнитивными нарушениями различной степени выраженности между группами не выявлялось. Как и при оценке по МоСА, установлена тенденция к усугублению когнитивных нарушений у пациентов с длительным течением заболевания ($R = -0,15$,



$p = 0,023$) и частыми приступами (R = -0,13, $p = 0,041$). При тестировании через один и два года статистически значимого нарастания когнитивных дисфункций не обнаруживалось. Для более детального исследования кратковременной памяти использовали дополнительные методики тестирования.

Результаты исследования слухоречевой памяти по А.Р. Лурии с отсроченным воспроизведением показали, что большинство пациентов с эпилепсией могли вспомнить три-четыре слова из десяти названных, что свидетельствовало о низком уровне запоминания. Пациенты с длительностью заболевания

до года, нормальным ликворокраниальным индексом и редкими фокальными приступами воспроизводили до пяти слов. Пациенты с низким ликворокраниальным индексом, длительностью заболевания более пяти лет и частыми билатеральными приступами вспоминали лишь одно-два слова.



* Различия по сравнению с аналогичными подгруппами группы I статистически значимы ($p < 0,05$).

Рис. 4. Частота нарушений памяти у пациентов с эпилепсией в зависимости от величины ликворо-краниального индекса на протяжении двух лет наблюдения

Таблица 3. Основные показатели теста Шульте у пациентов с эпилепсией и признаками крапиоцеребральной диспропорции в зависимости от значений ликворо-краниального индекса ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа I (n = 36)	Группа II (n = 42)	p
Эффективность работы, с	87,0 ± 5,0	102,0 ± 7,0	0,048
Степень вработываемости	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3	0,034
Психическая устойчивость	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,450

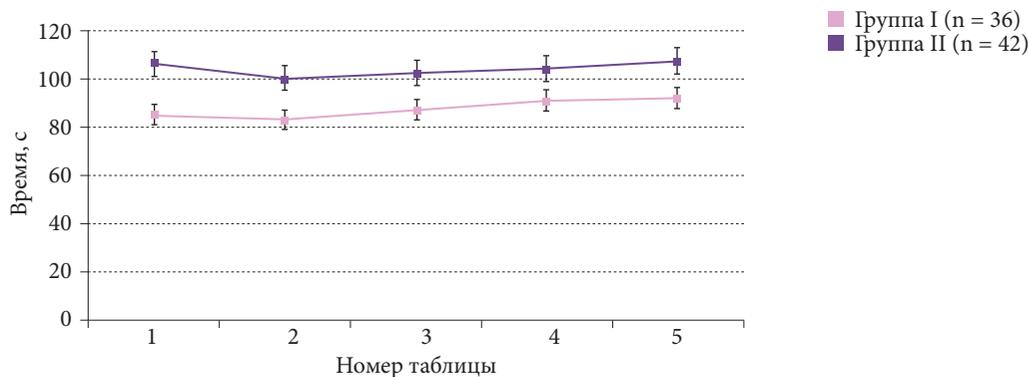


Рис. 5. «Кривая истощаемости» у пациентов с эпилепсией в зависимости от величины ликворо-краниального индекса по результатам теста Шульте, проведенного в день включения в исследование

Исследование слухоречевой памяти при воспроизведении числовых рядов в прямом и обратном порядке (из теста Векслера) показало, что наибольшее затруднение у пациентов вызывало воспроизведение в обратном порядке. Так, повторить числовой ряд в прямом порядке смогли 83,3% пациентов группы I и 76,2% пациентов группы II ($p = 0,58$), в обратном порядке – 63,9 и 54,8% соответственно ($p = 0,41$). Необходимо отметить, что воспроизвести числовой ряд в прямом порядке было сложнее пациентам с височной локализацией эпилепсии, а в обратном – пациентам с лобной локализацией.

При исследовании кратковременной зрительной памяти с помощью теста на воспроизведение двузначных чисел среднее значение у пациентов группы I составило 6 чисел (от 4 до 8 чисел), у пациентов группы II – 4 числа (от 2 до 7 чисел).

В целом нарушения памяти различной степени регистрировались у 41,7% пациентов группы I и 52,4% больных группы II ($p = 0,34$). При повторном тестировании через один и два года отмечалось небольшое снижение показателей, характеризующих способность к запоминанию, и увеличение доли пациентов с нарушением памяти (рис. 4). Так, среди пациентов с нормальным ликворокраниальным индексом и длительностью заболевания до года число пациентов с нарушениями памяти за два года наблюдения возросло на 11,4% ($p = 0,23$), с длительностью заболевания один год – пять лет – на 9,8% ($p = 0,67$), с длительностью заболевания более пяти лет – на 8,6% ($p = 0,72$). Среди



пациентов с низким ликворо-краниальным индексом и длительностью заболевания до года доля пациентов с нарушениями памяти за два года наблюдения возросла на 9,9% ($p = 0,65$) и была на 23,8% выше ($p = 0,041$), чем в подгруппе I₁, с длительностью заболевания один год – пять лет – на 8,6% ($p = 0,59$) и была на 24,2% выше ($p = 0,038$), чем в подгруппе I₂, с длительностью заболевания более пяти лет – на 11,1% ($p = 0,44$) и была на 26,3% выше ($p = 0,027$), чем в подгруппе I₃.

Для оценки внимания в исследовании применялся тест Шульте. Установлено, что для пациентов с эпилепсией типично замедленное, но правильное выполнение теста. Ошиблись в порядке чисел только два (4,8%) пациента группы II. Эффективность работы в группе II была на 17,2% выше (табл. 3), что подтверждается и данными корреляционного анализа о связи средней степени между значением ликворо-краниального индекса и средним временем работы с таблицами ($R = 0,26$, $p = 0,0043$). Степень вработываемости также была на 20% выше в группе II ($p = 0,034$). Следовательно, пациентам с низким ликворо-краниальным индексом требуется больше времени для подготовки к основной работе.

Большинство пациентов обладали хорошей психической устойчивостью к выполнению задания. Однако при височной локализации эпилептического фокуса отмечалась большая тенденция к истощаемости по сравнению с другими локализациями, при этом имел место гипостенический вариант неврастенического синдрома (рис. 5).

По результатам теста Шульте можно сделать вывод, что у большинства пациентов (в среднем 65,7%) внимание характеризовалось как устойчивое, в три раза меньше пациентов имели истощаемое внимание (в среднем 21,6%) (рис. 6). При этом в группе со сниженным ликво-

ро-краниальным индексом пациентов с устойчивым вниманием было на 7,6% меньше ($p = 0,76$), а с неустойчивым и истощаемым – на 4,4 ($p = 0,041$) и 3,2% ($p = 0,049$) соответственно больше, чем в группе пациентов с нормальным ликворо-краниальным индексом. В целом нарушения внимания регистрировались у 30,5% пациентов группы I и 38,1% пациентов группы II ($p = 0,49$).

Через один и два года наблюдения отмечалось замедление скорости работы с таблицами Шульте, однако эти различия не были статистически значимы (рис. 7). Так, у пациентов с нормальным ликворо-краниальным индексом эффективность работы за два года

наблюдения увеличилась на 9,2% ($p = 0,65$), у пациентов с низким ликворо-краниальным индексом – на 7,8% ($p = 0,83$) и была на 15,6% выше ($p = 0,058$), чем в группе I. Степень вработываемости и психическая устойчивость оставались относительно стабильными.

При нейропсихологическом тестировании выявлены различия в состоянии когнитивных функций у пациентов с эпилепсией в зависимости от значения ликворо-краниального индекса, локализации эпилептического фокуса и длительности течения заболевания. Для большинства пациентов характерны инертность, вязкость, замедленное выполнение заданий при небольшом количестве оши-

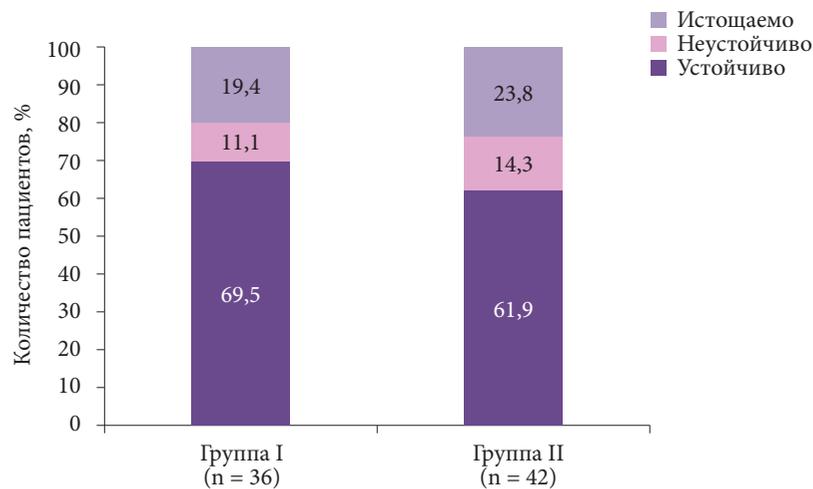


Рис. 6. Характеристика внимания пациентов с эпилепсией в зависимости от величины ликворо-краниального индекса

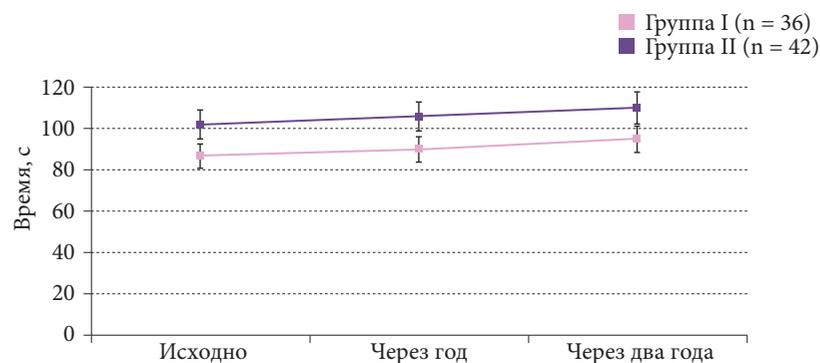


Рис. 7. Эффективность работы с таблицами Шульте у пациентов в зависимости от величины ликворо-краниального индекса на протяжении двух лет наблюдения

Неврология



бок, детализированность и обстоятельность мышления, расстройства целенаправленности в форме сугубо конкретного и конкретного мышления.

Заключение

Установлено, что у пациентов с низким ликворо-краниальным индексом более выражен когни-

тивный дефицит по сравнению с пациентами с нормальным ликворо-краниальным индексом при условии одинаковой продолжительности течения заболевания. Патопсихологический дефицит проявлялся субъективизмом, снижением уровня обобщений, затруднением при выделении существенно-

го и использовании абстрактных понятий. Подобные нарушения в совокупности с нарушениями памяти, как кратковременной, так и долговременной, могут качественно ухудшать когнитивную деятельность, что впоследствии приводит к обеднению мышления и речи по содержанию. *

Литература

1. Зенкова А.Л., Шатеништейн А.А. Влияние эпилепсии на когнитивные функции пациента (обзор литературы) // Вестник эпилептологии. 2014. № 1–2. С. 29–34.
2. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия // Русский журнал детской неврологии. 2012. Т. 7. № 1. С. 3–20.
3. Цыганова А.А., Воробьева Е.А. Когнитивные расстройства, снижающие качество жизни при эпилепсии // Сборник научных трудов «Вопросы медицинской реабилитации при оказании психиатрической помощи». Иваново: ИвГМА, 2016. С. 216–224.
4. Котова О.В. Когнитивный дефицит при эпилепсии // Российский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 30. С. 1936–1937.
5. Торопина Г.Г., Арина Г.А., Зенкова А.Л., Миронова М.Л. Современные представления о характере и патогенезе когнитивных нарушений у больных эпилепсией // Неврологический журнал. 2014. Т. 19. № 3. С. 36–49.
6. Громов С.А., Липатова Л.В., Якунина О.Н. Непсихотические психические и когнитивные расстройства у больных эпилепсией со стойким контролем припадков и их динамика в процессе лечения // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2016. № 4. С. 17–24.
7. Калинин В.В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 2. С. 78–83.
8. Лекомцев В.Т. Когнитивные расстройства при эпилепсии // Восточно-Европейский научный вестник. 2015. № 3–4. С. 17–19.
9. Aldenkamp A.P., Taylor J., Baker G.A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs // Epilepsy: a comprehensive textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. P. 2085–2092.
10. Ларькин В.И. Особенности клиники и хирургического лечения черепно-мозговой травмы у детей с низким ЛКИ: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2000.
11. Ларькин В.И., Игнатьев Ю.Т., Ларькин И.И. и др. Морфометрия головного мозга у детей в норме и при патологии по данным рентгеновской компьютерной томографии // Медицинская визуализация. 2005. № 5. С. 129–133.

Neuropsychological Status of Patients with Epilepsy and Clinical Manifestations of Craniocerebral Disproportion

V.I. Larkin, DM, Prof., N.S. Stelmakh

Omsk State Medical University

Contact person: Natalya Sergeevna Stelmakh, 19830105@mail.ru

In the course of the study, a comparative analysis of clinical, instrumental and laboratory research data was carried out. A history of 78 patients with epileptic seizures (cryptogenic epilepsy) based on a typical clinical picture, anamnesis, dynamics of electroencephalography and/or video electroencephalography monitoring in a 10-hour format were prospectively analyzed. Group I consisted of 36 patients with a level of the liquor-cranial index within the physiological norm (from 1.6 to 3.6, with an average value of 2.1 ± 0.2), which during the hospitalization and out-patient polyclinic stage the standard multicomponent therapy. Group II consisted of 42 patients who, according to the complex anatomical and functional examination, had a less than normal physiological norm (from 0.8 to 1.2, with an average value of 1.0 ± 0.1), and the main diagnosis was also carried out by the standard scheme and was identical to the therapy conducted in group I. It was established that in patients with a low cerebrovascular index the cognitive deficiency is more pronounced compared to patients with a normal cerebrovascular index, provided the same duration of the flow. The pathological deficit was manifested by subjectivism, a decrease in the level of generalizations, a difficulty in isolating the noun and using abstract concepts. Such violations combined with memory impairments, both short-term and long-term, can lead to a qualitative deterioration of cognitive activity, which subsequently manifests itself in a depletion of thinking and speech in content.

Key words: epilepsy, liquor-cranial index, neuropsychological status

10/04/19



XXIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОЖИЛОЙ ЧЕЛОВЕК В НЕВРОЛОГИИ. ДЕГЕНЕРАТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ И БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

09.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
Здание правительства Москвы
Малый конференц-зал

Научные руководители:

Владимир Иванович Шмырев

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ

Светлана Ивановна Гаврилова

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Мартынов Анатолий Иванович

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов», врач высшей категории по специальностям «терапия» и «кардиология», академик Международной академии информационных процессов и технологий, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач РСФСР, лауреат Премии Совета Министров СССР

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65

+7 495 699 81 84

www.medq.ru

info@medq.ru

Реклама



Болевая диабетическая невропатия: клинические аспекты

О.В. Воробьева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

Свыше четверти пациентов с диабетической невропатией (ДН) страдают от боли. Болевая ДН связана с повышенным дистрессом и низким качеством жизни в отличие от ДН без болевого компонента. В статье обсуждаются патогенетические аспекты и клиническая манифестация, а также алгоритм диагностики, патогенетическое и симптоматическое лечение болевой ДН. Отмечается, что препарат альфа-липоевой кислоты Эспа-Липон® может с успехом использоваться как основа патогенетического лечения болевой ДН. Обобщен клинический опыт использования Эспа-Липона в монотерапии для лечения болевой ДН у 22 пациентов. Проведенный анализ свидетельствует в пользу целесообразности как можно более раннего назначения Эспа-Липона после развития болевого невропатического синдрома у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: болевая диабетическая невропатия, хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия, альфа-липоевая кислота, Эспа-Липон

В мире около 400 млн человек страдает сахарным диабетом, что составляет приблизительно 8–9% взрослого населения. Сахарный диабет связан с рядом тяжелых осложнений. Практически у каждого второго больного развивается клинически значимое поражение периферической нервной системы, ассоциированное с негативным прогнозом диабета [1]. Распространенность болевого синдрома колеблется от 10 до 20% среди больных сахарным диабетом и от 40 до 50% среди пациентов с диабетической невропатией (ДН) [2]. Болевая ДН ассоциирована с повышенным дистрессом и низким качеством жизни по сравнению с ДН без болевого компонента. Боль может стать причиной нарушения профессио-

нальной деятельности, нарушения сна, развития депрессии.

Фенотипические варианты болевой диабетической невропатии

Фенотипы ДН различаются по месту сосредоточения боли. Для диффузных форм типична диффузная вовлеченность болевого синдрома. Фокальные формы могут сопровождаться локализованной болью, но они встречаются редко – с частотой от 1 до 5% среди больных диабетом (табл. 1). Классификация диффузных форм ДН связана с временным фактором, позволяющим выделить два наиболее распространенных типа ДН, ассоциированных с болью: острую сенсорную невропатию и хроническую дистальную сен-

сомоторную полиневропатию (ДСПН). Острая сенсорная невропатия характеризуется изолированным болевым синдромом без каких-либо других неврологических признаков. Обычно это остро возникшие жгучие боли, которые локализуются в подошвах стоп («как будто ходишь по горячему песку») и усиливаются ночью. Прикосновения к кожным покровам стоп одежды или обуви причиняют дискомфорт, который можно объективизировать как гиперсенситивность к тактильным (аллодинию) и болевым (гипералгезию) стимулам. Началу острой сенсорной невропатии предшествует стремительная и значительная потеря веса как ответ на адекватный гликемический контроль. Обычно болевой синдром теряет интенсивность в течение нескольких месяцев и не рецидивирует. Исторически для описания синдрома острой сенсорной невропатии использовались термины «диабетическая невропатическая кахексия» и «инсулиновый неврит». Последний термин применялся к случаям развития болевого синдрома в течение нескольких недель после начала терапии инсулином. Стремительная интенсификация гликемического контроля от выраженной гипергликемии до эугликемии – важный фактор риска развития острой сенсорной невропатии. Но, как правило (до 90%), боль сопутствует самой распространенной (около 75% от всех ДН) симметричной восходящей ДСПН. Именно болевому синдрому, связанному с ДСПН, – самому частому осложнению диабета и посвящен настоящий обзор.



Таблица 1. Фокальные болевые ДН

Тип невропатии	Распространенность	Характеристика болевого синдрома
Трункальная невропатия (торакоабдоминальная невралгия/радикулопатия)	Менее 1%	Преимущественно стреляющая, гораздо реже жгучая боль, средней и высокой интенсивности, локализуется унилатерально в области спины, грудной клетки и/или живота. Боль развивается остро, может имитировать аппендицит, холецистит, почечную колику
Диабетическая амиотрофия (проксимальная ДН)	Менее 2%	Жгучая, реже стреляющая боль в бедрах, средней и высокой интенсивности, с асимметричным началом. Боль развивается остро, усиливается в ночной период, одновременно с болью возникает мышечная слабость с последующей атрофией мышц тазового пояса и бедренной мускулатуры. Обычно начало унилатеральное, но в течение нескольких недель или месяцев мышечная слабость распространяется на другую сторону тела
Тоннельные невропатии у больных диабетом	Около 5%	Боль локализуется в зоне иннервации сенсорной порции пораженного нерва. Остро/подостро возникающие ноющие, реже жгучие боли невысокой интенсивности

Патогенетические механизмы

Боль – один из основных и нарушающих качество жизни симптомов ДН, но ее физиологические основы до конца не известны. Несмотря на целостное понимание патофизиологических механизмов, приводящих к развитию ДН, правдоподобной гипотезы, почему у одних индивидуумов развиваются болевые формы заболевания, а у других нет, на сегодняшний день не существует. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что болевая ДН ассоциируется с избыточной массой тела (ожирением), заболеванием периферических артерий и низким уровнем физической активности [3]. Механизмы, лежащие в основе болевой ДН, аналогичны другим невропатическим болевым расстройствам, при которых формируется периферическая и центральная сенсibilизация. Обычно боль рассматривается как один из сенсорных симптомов манифестации невропатии, в основе которых лежит прямое повреждение нервного волокна, в частности слабомиелинизированных А-дельта-волокон и немиелинизированных С-волокон. Но интенсивность боли не зависит от тяжести невропатии, и боль может возникнуть даже в отсутствие повреждения периферических нервов [4]. Разнообразные проявления невропатической боли при диабете и различные ответы на стандарт-

ное лечение заставляют предполагать участие всевозможных механизмов в формировании боли. В недавних исследованиях патофизиологии болевой ДН были установлены дезадаптивные изменения на уровне как периферической, так и центральной нервной системы.

Большое значение в формировании боли имеет повреждение нервных окончаний. Поврежденные нервные окончания продуцируют возбуждающие потенциалы действия, которые интерпретируются центральной нервной системой как боль или дизестезия (спонтанные болевые ощущения). Прямым результатом повреждения нервного волокна становится изменение экспрессии ионных каналов, приводящее к периферической гипервозбудимости [5], что непосредственно связано с невропатической болью. Как показали генетические исследования, пациенты с особенностями вольтаж-зависимых натриевых каналов могут быть более подвержены риску развития невропатической боли в присутствии такого триггера, как диабет [6]. Современные исследования *in vitro* демонстрируют прямую связь между уровнем глюкозы и биофизиологическими изменениями натриевых каналов [7]. Для пациентов с болевой ДН характерен повышенный ток Na^+ по сравнению с пациентами с безболевой невропатией, что может усиливать возбудимость пери-

ферических нервов. Регуляция кальциевых каналов также нарушается в связи с диабетом, в результате увеличивается приток кальция в сенсорные нейроны [8], что сопровождается быстрым выбросом субстанции Р и высвобождением глутамата. Это в конечном итоге приводит к сенситизации нейронов. Экспериментальные исследования на преклинических моделях диабета демонстрируют, что дегликолизация ингибирует кальциевый ток в ноцицепторах и селективно редуцирует гипералгезию [9].

Болевая ДН может быть результатом изменений, касающихся не только периферического, но и центрального отдела нервной системы. Аллодиния, будучи типичным симптомом болевой ДН, служит аргументом в пользу вовлеченности центральной нервной системы в процессы формирования и поддержания боли [10]. Среди факторов, которые могут становиться причиной гиперактивности спинальных нейронов при ДН, важнейшим является повышение выброса глутамата при первичной афферентной трансмиссии в спинном мозге. Функциональные изменения в зонах центральной нервной системы, обеспечивающих болевую трансмиссию за пределами спинного мозга, хорошо описаны и у пациентов с сахарным диабетом, и на экспериментальных моделях [11]. Функциональные невровизуали-

Неврология



зационные исследования демонстрируют чрезмерную активность различных зон мозга, включая медиальные ядра таламуса, после раздражения стоп термальными стимулами у больных диабетом [12]. Кроме того, у пациентов с болевой ДН уровень N-ацетиласпартата в таламусе выражено меньше, чем у пациентов без болевого синдрома [13]. Необходимо отметить, что при неврологических заболеваниях, ассоциированных с утратой нейронов или их дисфункцией, наблюдается последовательное снижение концентрации N-ацетиласпартата в мозге. Это позволяет рассматривать болевую составляющую ДН с позиции нейродегенерации.

Изменения в эндогенной системе ингибирования боли также были описаны в доклинических и клинических исследованиях ДН. Многие из них касались уровня основных нейротрансмиттеров эндогенного контроля боли в различных зонах центральной нервной системы на животных моделях диабета, но они продемонстрировали противоречивые результаты, особенно на уровне спинного мозга. Были получены доказательства снижения уровня норэпинефрина в стволе мозга и таламусе, но более высокая его концентрация в коре головного мозга животных с диабетом [14]. Кроме того, было показано нарушение индуцированного опиоидами спинального выброса серотонина, что, возможно, объясняет низкий ответ на опиоиды, характерный для экспериментальных моделей ДН [15]. Для пациентов с диабетом и позитивными симптомами невропатии свойствен дисбаланс между ингибиторными и возбуждающими нейротрансмиттерами. Например, уровень гамма-аминомасляной кислоты был значительно ниже, а уровень глутамата значительно выше в задней части островка, а также коэффициент глутамата/гамма-аминомасляной кислоты был выше в таламусе у пациентов с диабетом [16]. Эти изменения могут вносить значимый вклад

в формирование болевой ДН, но необходимы дальнейшие исследования для точного определения их клинического значения.

Клиническая манифестация

ДСПН возникает у каждого второго больного сахарным диабетом, а у около 20% (почти каждого пятого) развиваются невропатические боли (болевые ДСПН) [17]. Спектр ощущений индивидуален и чрезвычайно широк: от умеренной до нестерпимой боли. Вместе с тем некоторые пациенты с выраженной невропатией могут не испытывать боли даже при изъязвлении стопы. Выраженность боли не коррелирует с тяжестью сенсорного дефицита и осложнениями ДН.

Современные исследования опровергают бытовавшие представления об улучшении болезненных симптомов по мере ухудшения тяжести невропатии. Так, обсервационное исследование с применением стандартных инструментов оценки тяжести невропатии (Шкалы невропатического симптоматического счета (Neuropathy Symptomatic Score – NSS) и Шкалы невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS)), включавшее широкомасштабную когорту больных диабетом (n = 15 692), показало сопоставимую распространенность болезненных симптомов у пациентов с легкой и более тяжелой ДН [18]. Болевой синдром выявлялся у 21% больных с умеренно выраженной (NSS \geq 5 баллов и NDS > 3 баллов) и 60% пациентов с тяжелой невропатией (NDS > 8 баллов). В то же время болевые симптомы наблюдались в 26% случаев без признаков невропатии.

Следует отметить, что распространенность болевой ДН зависит от типа диабета – риск развития болевой ДН удваивается при диабете второго типа. Кроме того, у женщин риск болевой ДН на 50% выше, чем у мужчин.

Типичный признак болевой ДН – жалобы на боль и гипералгезию в ногах, которые обычно усилива-

ются ночью и ослабевают во время ходьбы. Боль может быть постоянной или эпизодической и возникает преимущественно в ногах. По данным клинического исследования, изучавшего локализацию боли у пациентов с болевой ДСПН (n = 105), чаще всего боль затрагивает стопы (96%), подушечки стоп (69%), большой палец стопы (67%), дорзальную поверхность стоп (54%) и значительно реже кисти (39%), плантарную поверхность стоп (37%), голени (37%), область пяток (32%) [19]. При описании неприятных ощущений пациенты, как правило, отмечают жжение, покалывание, стреляющие или ноющие боли, онемение в ногах. Эти ощущения могут появляться или усиливаться при соприкосновении кожных покровов ног с одеждой, постельным бельем (аллодиния). Иногда пациенты, описывая боль, используют более яркие сравнения: горит, бьет электрическим током, колет, мозжит. Интенсивность болезненных ощущений может колебаться от слабых симптомов в одном пальце ноги до тягостных симптомов в обеих ногах [20]. В среднем интенсивность боли умеренная – 5,75 балла по десятибалльной шкале (минимальная боль – 3,6 балла, а максимальная – 6,9 балла) [19]. Характеристики (дескрипторы) и тяжесть боли могут меняться по мере развития ДН. Естественное течение болевой ДН флуктуирующее, и большинство пациентов со временем испытывает самопроизвольное улучшение и даже полное разрешение боли. Однако, по данным небольшого проспективного исследования (n = 56), у 77% больных болезненные симптомы не ослабевали после пятилетнего периода наблюдения [21].

Диагностика

Следует особенно подчеркнуть, что необходимо расспрашивать о болевых симптомах всех пациентов с сахарным диабетом, а не только тех, кто имеет клинические проявления невропатии. Это обусловлено тем, что почти у трети



пациентов боль – единственный симптом невропатии. Диагноз болевой невропатии базируется на описании пациентом боли и типичных проявлениях периферической невропатии, в частности нарушениях со стороны сенсорной сферы и отсутствии/снижении ахилловых и коленных рефлексов. Важно исключать возможные недиабетические причины боли, например боли, связанные с артритами, сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями, стенозом позвоночного канала и другими (недиабетическими) невропатиями. К поиску иных причин (злоупотребление алкоголем, уремия, гипотиреоз, дефицит витамина B₁₂) невропатии и более детальному неврологическому обследованию клинициста должны побуждать следующие клинические факторы:

- выраженная асимметрия неврологического дефицита;

- преобладание моторных нарушений над сенсорными, мононевропатия, поражение черепно-мозговых нервов;
- быстрое развитие или прогрессирование невропатических нарушений;
- прогрессирование невропатии, несмотря на оптимальный гликемический контроль;
- развитие симптомов невропатии только в верхних конечностях;
- семейный анамнез недиабетической невропатии.

Диагноз невропатии не может устанавливаться по клиническому обследованию.

Три ключевых симптома отличают невропатическую диабетическую боль от ноцицептивной: колющая боль, онемение, усиление боли при прикосновении. И все они входят в перечень характеристик шкалы NSS.

Значительно облегчают работу клинициста специально разра-

ботанные Общая шкала оценки неврологических симптомов (Total Symptoms Score – TSS) и Анкета для определения боли (Identification Pain Questionnaire – ID-P). Для клинического подтверждения ДСПН наиболее надежны два скрининговых теста: оценка тактильной чувствительности на стопе с помощью монофиламента и вибрационной чувствительности большого пальца ноги [12]. Алгоритм расширенного исследования представлен в табл. 2 [22].

Дополнительно оценивается скорость проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам для выявления субклинического поражения быстропроводящих (толстых) волокон. Однако болевой синдром может быть клиническим маркером поражения тонких немиелинизированных волокон. В случае изолированного повреждения тонких волокон скорость проведения возбуждения

Таблица 2. Алгоритм обследования пациента для диагностики невропатии, согласно руководству Международной федерации диабета (2017)

Порядок обследований	Комментарий
1. Оценка тактильной чувствительности в четырех зонах плантарной части стопы с помощью монофиламента	Нарушение тактильной чувствительности в одной из четырех зон позволяет диагностировать невропатию
2. Оценка вибрационной чувствительности	При отсутствии вибрационной чувствительности на большом пальце стопы следует продолжать оценивать чувствительность более проксимальных костных структур (лодыжки, коленной чашечки, вертела), пока пациент не почувствует вибрацию
3. Оценка порогов вибрационной чувствительности с использованием электромеханических инструментов (Biothesiometer или Vibrameter)	Порог чувствительности > 25 V как минимум на одной стопе ассоциирован с высоким кумулятивным риском невропатической ulcerации. Порог между 16 и 24 V соответствует среднему риску. Нормальный показатель порога чувствительности < 15 V характеризуется низким риском
4. Оценка температурной чувствительности дорзальной поверхности стопы с использованием специального прибора Tip-Therm или двух тубов (пробирок) (один с холодной водой – 5–10 °C, второй с теплой водой – 35–45 °C)	Температурная чувствительность градируется как нормальная, слабая или ее отсутствие. При полном отсутствии температурной чувствительности, как правило, отсутствует и боль, поскольку оба эти чувства передаются через тонкие немиелинизированные волокна
5. Оценка болевой чувствительности с использованием шкал TSS и ID-P	TSS – интегративный показатель тяжести и частоты/длительности боли, ранжированный от 0 до 14,64 балла. TSS > 3 баллов рассматривается как патологический показатель. ID-P – оценка невропатической окраски боли
6. Оценка рефлекторной сферы и мышечной силы	Нужно дополнительно исследовать мышечную силу в функциональных пробах, например попросить пациента походить на пятках и носках. Легкая мышечная слабость и сенситивная атаксия могут способствовать падениям больного

Неврология



будет нормальной. В такой ситуации рекомендуется провести обследование, направленное на обнаружение возможного поражения вегетативных волокон. Для ранней диагностики автономной невропатии выполняют тестирование кардиоваскулярных рефлексов (это наиболее простая, неинвазивная, высокочувствительная и воспроизводимая методика). Оно включает оценку частоты сердечных сокращений в покое (паталогическое значение более 100 уд/мин), вариабельности сердечного ритма (лежа, при глубоком дыхании и при ортопробе), подъема артериального давления при проведении пробы Вальсальвы, частоты сердечных сокращений и систолического давления через две минуты после перехода из горизонтального в вертикальное положение, диастолического давления на изометрическое усилие и расчет нормированного QT-интервала. Патологические результаты двух или более тестов подтверждают поражение тонких вегетативных волокон, иннервирующих сосуды и сердце. Альтернативными методами диагностики автономной невропатии могут служить частотные показатели кардиоинтервалографии и 24-часовой мониторинг вариабельности сердечного ритма. Последний метод более чувствителен, чем стандартные кардиальные тесты, и может верифицировать вегетативные нарушения на ранних стадиях болезни.

Наконец, в диагностически сложных случаях может помочь метод кожной биопсии. Его преимущество заключается в том, что он позволяет одновременно оценить состояние миелинизированных и немиелинизированных волокон.

Лечение

Несмотря на яркость симптома, по тем или иным причинам 13% пациентов с болевой ДН не жалуются на боль и более трети (39%) пациентов не получают никакого лечения по поводу боли [23]. Но даже пациенты, которым проводится терапия, в большинстве

случаев не удовлетворены ее результатами. К сожалению, из-за ограниченного понимания механизмов, приводящих к болевой ДСПН, текущие методы лечения остаются неадекватными. Еще одним фактором, который затрудняет ведение пациентов с невропатической болью, является разнообразный ответ на различные методы лечения. Только комплексная терапия, включающая патогенетические и симптоматические средства, способна обеспечить полноценное улучшение состояния пациента.

Патогенетическое лечение

На процессы, лежащие в основе невропатии, патогенетические препараты потенциально оказывают более благоприятное влияние, чем симптоматические средства, купирующие боль. Важность контроля глюкозы крови (на уровне $HbA1c < 7\%$) признается всеми экспертами. Но поскольку в обозримом будущем достижение нормогликемии у большинства пациентов не представляется возможным, особое значение приобретает лечение, направленное на редукцию патогенных эффектов гликемии, в частности окислительного стресса. Опосредованный свободными радикалами окислительный стресс индуцирует нейроваскулярную дисфункцию, в результате которой формируется эндоневральная гипоксия и происходит последующее повреждение нервных волокон. Редукция окислительного стресса с помощью альфа-липоевой кислоты на моделях экспериментального диабета демонстрирует превентивный эффект в отношении нервных волокон и дает рациональное обоснование ее использования у больных диабетом.

На протяжении свыше 40 лет препараты альфа-липоевой кислоты применяются для лечения ДН. Согласно метаанализу ($n = 1258$), инфузии альфа-липоевой кислоты (600 мг/сут в/в) в течение трех недель купировали невропатические симптомы и редуцировали неврологический дефицит [24]. Более того, ставшее классическим

исследование SYDNEY показало, что пятидневная терапия альфа-липоевой кислотой (600 мг перорально) приводила к выраженному улучшению состояния больных ДН, влияя на боль, парестезии и онемение [25]. Интерес представляет многоцентровое рандомизированное четырехлетнее клиническое исследование NATHAN 1, в которое вошли 460 пациентов с ДН. После четырех лет наблюдения в группе, получавшей плацебо, имело место значимое прогрессирование неврологического дефицита. Напротив, в группе, леченной альфа-липоевой кислотой, симптомы невропатии регрессировали, причем терапия хорошо переносилась [26]. Клиническое использование и постмаркетинговые наблюдательные исследования также подтвердили благоприятный профиль безопасности альфа-липоевой кислоты.

Эспа-Липон® – препарат альфа-липоевой кислоты отличается наиболее хорошо изученным спектром переносимости различных форм. В крупном клиническом исследовании Espalipon II были показаны эффективность и хорошая переносимость препарата в лечении ДН. Больные с ДН ($n = 3509$) получали Эспа-Липон® в дозе 600 мг/сут. Целью исследования стала оценка эффективности и переносимости различных форм препарата – растворов для внутривенных инфузий и таблеток. Эффективность препарата как очень хорошую и хорошую оценили 83% лечащих врачей и 80% пациентов. В 95% случаев лечащие врачи и в 95% случаев пациенты таким же образом охарактеризовали его переносимость [27].

В исследовании Л.В. Недосуговой (2007) специально уделялось внимание редукции боли под влиянием Эспа-Липона. Препарат в течение трех недель вводили внутривенно в виде инфузий (по 600 мг/сут), а затем назначали перорально (по 600 мг/сут) на три – шесть месяцев. Болевую чувствительность определяли в баллах по шкале Mc Greii на обеих нижних конечностях, где 0 баллов –



полное отсутствие боли, 20 баллов – очень сильная боль. Через три недели лечения интенсивность боли снизилась почти на 50% (с $15,7 \pm 1,19$ до $8,4 \pm 1,02$ балла), а через три месяца – на 80% (до $3,4 \pm 1,49$ балла) [28].

Нами обобщен клинический опыт использования Эспа-Липона в качестве патогенетической терапии болевой ДСПН. В открытом исследовании было включено 22 пациента, распределенных на две группы: с длительностью болевого синдрома менее двух месяцев ($n = 10$) и более двух месяцев ($n = 12$). Диагноз ДСПН устанавливался на основании клинической картины – нарушения тактильной и вибрационной чувствительности в стопах согласно протоколу (см. табл. 2) и наличия сахарного диабета согласно Диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013). Средний возраст больных – $62,8 \pm 6,3$ года. Уровень HbA1c в крови пациентов – от 7,6 до 9,2%. Для верификации невропатической боли применялся опросник DN4. Критерий включения пациентов – сумма баллов по шкале DN4 4 балла и более. Средний балл по шкале DN4 составил $6,2 \pm 1,1$. Между анализируемыми группами не было значимых различий по полу, возрасту, тяжести сахарного диабета. Всем пациентам выполнялись инфузии препаратом Эспа-Липон® (по 600 мг/сут, курс – 15 введений) с дальнейшим переходом на таблетированную форму (по 600 мг/сут) в течение трех месяцев. Для оценки эффективности использовалась 100-миллиметровая Визуальная аналоговая шкала (ВАШ), выраженность болевого синдрома колебалась от 50 до 90 мм (в среднем 71 мм).

К концу терапевтического курса Эспа-Липона интенсивность боли достоверно снизилась в обеих группах (табл. 3). Однако в первый месяц применения Эспа-Липона редуциция отмечалась только в группе с меньшей длительностью болевого синдрома. Уже через четыре недели ле-

Таблица 3. Динамика интенсивности невропатической боли по Визуальной аналоговой шкале на фоне монотерапии Эспа-Липоном у пациентов с ДСПН и разной длительностью болевого синдрома ($M \pm \delta$), баллы

Период	Группа 1	Группа 2
Неделя 0	$76,2 \pm 10,5$	$64,4 \pm 10,6$
Неделя 4	$53,5 \pm 11,1^*$	$58,7 \pm 12,4$
Неделя 12	$34,2 \pm 12,7^*$	$46,5 \pm 11,5^*$

* Различия достоверны, $p < 0,05$ (внутригрупповая динамика по отношению к исходному показателю).

чения у пациентов первой группы зафиксированы достоверные позитивные изменения в интенсивности боли. Через три месяца терапии наблюдалась полная редуциция боли у 40% больных первой группы и только у 8,3% пациентов второй группы. В последующем симптоматическая терапия потребовалась 20% пациентов в первой группе и 41,7% во второй. Таким образом, Эспа-Липон® начал действовать раньше и продемонстрировал более высокую эффективность в группе с меньшей длительностью болевого синдрома.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость Эспа-Липона. Важно, что обобщенный клинический опыт свидетельствует в пользу целесообразности возможно более раннего назначения Эспа-Липона после развития болевого невропатического синдрома у больных сахарным диабетом. Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать Эспа-Липон® как весьма перспективный препарат для патогенетического воздействия на болевую ДН.

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение может вызывать серьезные затруднения. Залог эффективного лечения боли – баланс между достаточным купированием боли и вероятными побочными эффектами проводимой терапии. В отличие от лекарств патогенетической направленности симптоматические препараты модулируют боль без значимого влияния на невропатические препараты и про-

стые анальгетики не способны контролировать боль, ассоциированную с ДН. Обычно пациентам поэтапно назначаются препараты, зарегистрированные для лечения невропатической боли. Для оценки анальгетических возможностей того или иного средства в клинической практике можно использовать простой инструмент – среднее число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода (Number Needed to Treat – NNT). Этот показатель помогает практически врачу индивидуально подобрать анальгетическую терапию. Величины NNT для препаратов, наиболее часто назначаемых при болевой ДСПН, приведены в табл. 4 [29].

Психотропные препараты, в частности трициклические антидепрессанты. Эти препараты наиболее хорошо изучены и применяются уже более 30 лет для лечения хронических болевых синдромов. Их основной механизм обезболивания – активация системы центрального нисходящего контроля, что опосредованно нивелирует гипералгезию и аллодинию. Имипрамин, amitриптилин и кломипрамин сбалансированно ингибируют обратный захват норэпинефрина и серотонина. Среди 100 пациентов с диабетической невропатической болью, которые лечатся антидепрессантами, у трети боль редуцирует на 50%. Чаще в свободной клинической практике используется amitриптилин. Чтобы минимизировать побочные эффекты, его следует титровать. Инициальная доза – 25 мг (или 10 мг для особенно чувстви-

Неврология



Таблица 4. Препараты для лечения болевой ДСПН

Тактика	Лекарственные препараты	Суточная доза	Дополнительные сведения	NNT (редукция боли на $\geq 50\%$ после трех – пяти недель лечения)
Оптимальный контроль глюкозы	Диета, таблетированные антидиабетические средства, инсулин	Индивидуальный подбор	Цель – HbA1c 6,5–7%	–
Патогенетическое лечение	Альфа-липоевая кислота	600 мг в/в инфузии 600–1800 мг/сут <i>per os</i>	Благоприятный профиль переносимости	2,8–4,2
Препараты первой линии симптоматического лечения	Амитриптилин	От 10 до 25–150 мг	Значимые побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, кардиотоксический эффект	2,1
	Дулоксетин	От 30 до 60–120 мг	Значимые побочные эффекты: тошнота, сонливость, головокружение, сухость во рту, диспепсия	5,3
	Венлафаксин	75–225 мг		6,9
	Прегабалин	От 50 до 300–600 мг	Значимые побочные эффекты: сонливость, головокружение, головная боль, прибавка в весе, периферические отеки	4,0
	Габапентин	От 300 до 1800–3600 мг		3,8–4,0

тельных пациентов) принимается один раз в вечернее время (за один час до сна), затем она постепенно наращивается. Средняя терапевтическая доза составляет 75 мг/сут, максимальная доза – 150 мг/сут. Анальгетический эффект амитриптилина реализуется быстрее (не позднее чем через две недели), чем антидепрессивный. В качестве альтернативных средств с меньшим седативным и антихолинергическим эффектом могут рассматриваться дезипрамин или препараты двойного действия (дулоксетин и венлафаксин). Длительность ле-

чения – от 12 недель до шести месяцев.

Модуляторы кальциевых каналов (альфа-2-дельта-лиганды). Важный представитель этой группы – габапентин относится к классу противосудорожных препаратов, используемых для лечения болевой ДСПН. Габапентин структурно связан с гамма-аминомасляной кислотой и играет значимую роль в передаче и модуляции боли. Прегабалин – более специфический альфа-2-дельта-лиганд, имеющий более (в шесть раз выше) выраженный эффект к рецепторам,

чем габапентин. При приеме прегабалина в дозе 600 мг/сут снижение боли на 50% наблюдалось у 47% больных (NNT – 4,0). Блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин) довольно часто используются для купирования невропатической боли, но не зарегистрированы для лечения болевой ДСПН. В клинической практике вышеописанные препараты разных классов, как правило, комбинируют, но исследований работ, демонстрирующих наиболее удачные комбинации, практически нет. *

Литература

1. Van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A. et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies // *Pain*. 2014. Vol. 155. № 4. P. 654–662.
2. Didangelos T., Doupis J., Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. Vol. 126. P. 53–61.
3. Ziegler D., Rathmann W., Meisinger C. et al. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry // *Eur. J. Pain*. 2009. Vol. 13. № 6. P. 582–587.
4. Sorensen L., Molyneaux L., Yue D.K. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 4. P. 883–887.
5. Dickenson A.H., Matthews E.A., Suzuki R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants // *Eur. J. Pain*. 2002. Vol. 6. Suppl. A. P. 51–60.
6. Sloan G., Shillo P., Selvarajah D. et al. A new look at painful diabetic neuropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 144. P. 177–191.
7. Singh J.N., Jain G., Sharma S.S. In vitro hyperglycemia enhances sodium currents in dorsal root ganglion neurons: an effect attenuated by carbamazepine // *Neuroscience*. 2013. Vol. 232. P. 64–73.

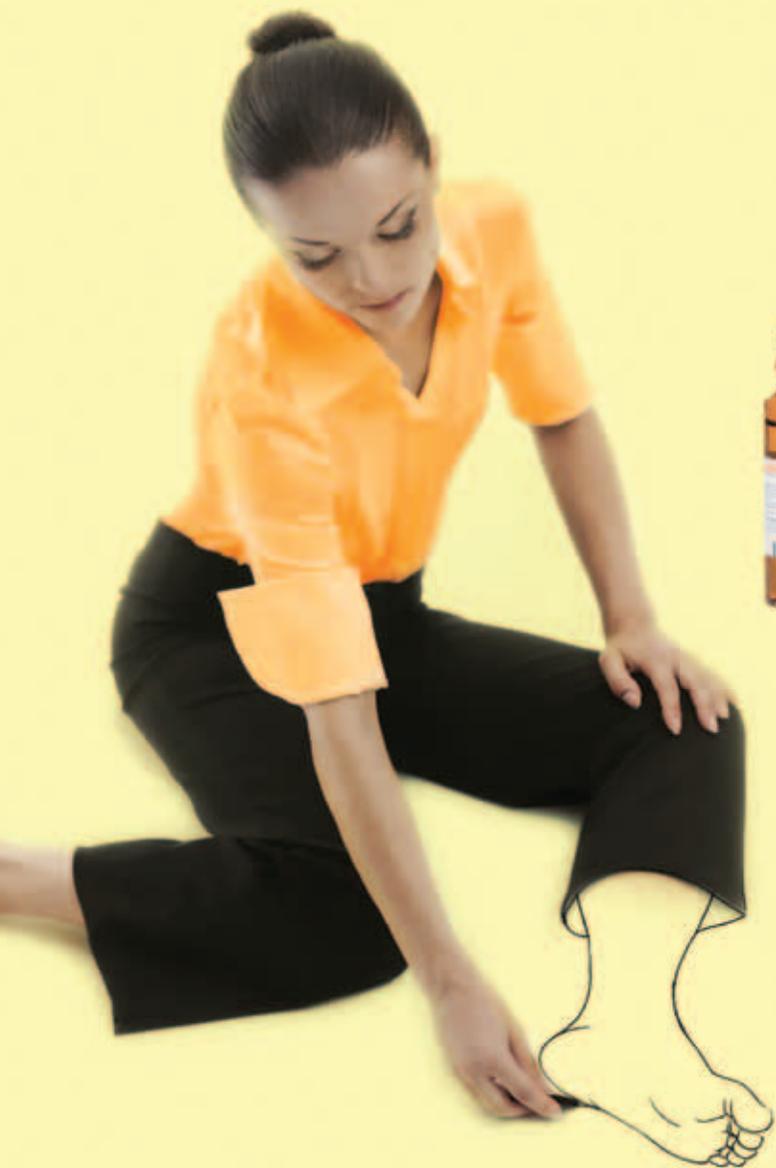
Всё в наших руках!

ЭСПА-ЛИПОН®

тиоктовая кислота

✓ Доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической¹

✓ Раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении²



- ▶ Естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- ▶ Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- ▶ Улучшает трофику нейронов

1. Ziegler D, Novak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21 Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 206 nov;29(11):2365-70

2. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Креминская, "Клиническая фармакология и терапия", 1998, т.7, №2



8. Hall K.E., Liu J., Sima A.A., Wiley J.W. Impaired inhibitory G-protein function contributes to increased calcium currents in rats with diabetic neuropathy // *J. Neurophysiol.* 2001. Vol. 86. № 2. P. 760–770.
9. Mendis S., Kumarasunderam R. The effect of daily consumption of coconut fat and soya-bean fat on plasma lipids and lipoproteins of young normolipidaemic men // *Br. J. Nutr.* 1990. Vol. 63. № 3. P. 547–552.
10. Aslam A., Singh J., Rajbhandari S. Pathogenesis of painful diabetic neuropathy // *Pain Res. Treat.* 2014. Vol. 2014. ID 412041.
11. Silva M., Amorim D., Almeida A. et al. Pronociceptive changes in the activity of rostroventromedial medulla (RVM) pain modulatory cells in the streptozotocin-diabetic rat // *Brain Res. Bull.* 2013. Vol. 96. P. 39–44.
12. Tseng M.T., Chiang M.C., Chao C.C. et al. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: enhanced limbic and striatal activations // *Hum. Brain Mapp.* 2013. Vol. 34. № 10. P. 2733–2746.
13. Sorensen L., Siddall P.J., Trenell M.I., Yue D.K.. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 5. P. 980–981.
14. Ezzeldin E., Souror W.A., El-Nahhas T. et al. Biochemical and neurotransmitters changes associated with tramadol in streptozotocin-induced diabetes in rats // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. ID 238780.
15. Suh H.W., Song D.K., Wie M.B. et al. The reduction of antinociceptive effect of morphine administered intraventricularly is correlated with the decrease of serotonin release from the spinal cord in streptozotocin-induced diabetic rats // *Gen. Pharmacol.* 1996. Vol. 27. № 3. P. 445–450.
16. Petrou M., Pop-Busui R., Foerster B.R. et al. Altered excitation inhibition balance in the brain of patients with diabetic neuropathy // *Acad. Radiol.* 2012. Vol. 19. № 5. P. 607–612.
17. Sloan G., Shillo P., Selvarajah D. et al. A new look at painful diabetic neuropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 144. P. 177–191.
18. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R. et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetes population in the U.K. // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 10. P. 2220–2224.
19. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000. Vol. 47. № 2. P. 123–128.
20. Quattrini C., Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003. Vol. 19. Suppl. 1. P. S2–8.
21. Daousi C., Benbow S.J., Woodward A., MacFarlane I.A. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23. № 9. P. 1021–1024.
22. Clinical practice recommendation on the diabetic foot: a guide for health care professionals. International Diabetes Federation, 2017.
23. Daousi C., MacFarlane I.A., Woodward A. et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 9. P. 976–982.
24. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
25. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
26. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
27. Клиническое исследование Espalipon II. Дозировка 600 мг (№ исследования 616-14-94-002 02.05.1995).
28. Недосузова Л.В. Альфа-липоевая кислота (Эспа-Липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии // *Международный эндокринологический журнал.* 2007. Т. 8. № 2. С. 49–51.
29. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 32. Suppl. 2. P. S414–S419.

Pain Diabetic Neuropathy: Clinical Aspects

O.V. Vorob'eva, DM, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Vladimirovna Vorob'eva, ovvorobeva@mail.ru

Over a quarter of diabetic neuropathy (DN) patients suffer from pain. Painful DN is associated with increased distress and low quality of life in contrast to the DN without a painful component. The article discusses the pathogenetic aspects and clinical manifestation, as well as the diagnostic algorithm as well as pathogenetic and symptomatic treatment of pain DN. Noted that the preparation of alpha-lipoic acid Espalipon® can be successfully used as the basis of pathogenetic treatment of pain DN. Summarized the clinical experience of using Espalipon® in monotherapy for the treatment of pain DN in 22 patients. The analysis indicates in favor of the reasonability of the earliest possible appointment of Espalipon® after the development of pain neuropathic syndrome in patients with diabetes mellitus.

Key words: pain diabetic neuropathy, chronic distal sensorimotor polyneuropathy, alpha-lipoic acid, Espalipon

17/04/19



Научно-практическая
конференция

ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

09.00 – 18.00

Москва, Пречистенка, 16
Центральный дом ученых РАН

Реклама

Научные руководители:

Анатолий Болеславович Смулевич

Академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ, заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Марина Антиповна Самушия

Доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, руководитель курса психиатрии и психотерапии, профессор кафедры семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65

+7 495 699 81 84

www.medq.ru

info@medq.ru



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

Эффективный контроль острой боли как важнейший элемент предупреждения ее перехода в хроническую: возможности применения нового препарата диклофенака калия

А.Е. Каратеев, д.м.н.

Адрес для переписки: Андрей Евгеньевич Каратеев, aekarat@yandex.ru

Главная обязанность лечащего врача – облегчение страданий больного. В первую очередь это касается контроля интенсивной боли, вызванной острой патологией или обострением хронического заболевания. Эффективное купирование боли не только улучшает общее состояние пациента, но и является основным элементом профилактики хронической боли – самостоятельного клинического синдрома, который часто развивается при скелетно-мышечных заболеваниях. Лечение боли должно быть комплексным, поскольку ее патогенез включает как периферические механизмы (повреждение, локальное воспаление, дегенеративные процессы, нарушения биомеханики и периферическую сенситизацию), так и центральные, связанные с нейропластическими изменениями самой ноцицептивной системы (центральную сенситизацию). Необходимый компонент анальгетической терапии – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они блокируют важнейший элемент патогенеза острой и хронической боли – локальное воспаление, которое сопровождается гиперпродукцией одного из центральных медиаторов боли, простагландина E_2 . Диклофенак, который используется уже на протяжении 45 лет, остается самым востребованным в мире представителем НПВП. Имеются четкие доказательства, полученные в серии метаанализов хорошо организованных исследований, что диклофенак не уступает или превосходит другие НПВП по обезболивающему и противовоспалительному действию. Вопреки распространенному мнению, по данным многочисленных клинических и популяционных исследований, диклофенак обладает хорошей переносимостью в отношении желудочно-кишечного тракта в сравнении с большинством других НПВП. Риск сердечно-сосудистых осложнений при приеме диклофенака примерно равен или ниже такового при применении коксибов (в целом по группе) и большинства неселективных НПВП. Появление нового препарата диклофенака калия – быстрорастворимого саше, стабилизированного буфером и содержащего полную разовую дозу (50 мг) действующего вещества (Диалрапид), расширяет возможности контроля острой и хронической боли. Это лекарство целесообразно использовать для купирования острой боли при ургентной патологии, контроля обострений хронических скелетно-мышечных заболеваний, а также в качестве альтернативы внутримышечным инъекциям диклофенака.

Ключевые слова: боль, скелетно-мышечные заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак калия



Острая интенсивная боль независимо от причины (ургентная патология, дебют хронического заболевания или его обострение) требует самого пристального внимания и активной врачебной помощи. Очевидно, что сильная боль вызывает тяжелые страдания и существенно снижает качество жизни пациента, поэтому первостепенной задачей лечащего врача должно быть ее быстрое и максимально полное устранение [1]. Следует напомнить, что возможность получить действенную обезболивающую терапию относится к числу базовых прав человека, провозглашаемых Всемирной организацией здравоохранения. В декларации 2014 г. облегчение боли и страданий называется этическим долгом медицинских работников [2].

Немаловажно, что именно эффективность купирования боли является для пациента одним из основных критериев качества лечения в целом, и недостаточный уровень обезболивания нередко становится причиной недовольства и жалоб больных. Так, недавно были опубликованы данные С. Kahlenberg и соавт. [3], которые оценили удовлетворенность больных после эндопротезирования коленного сустава. Это был метаанализ 208 исследований (n = 95560), в которых о результатах лечения судили на основании оценки пациента. В 84% работ более 80% больных были удовлетворены результатом операции. При этом главнейшим параметром, который определял положительное мнение пациента об исходе эндопротезирования, был низкий уровень послеоперационной боли. Для пациентов, страдающих наиболее распространенными ревматическими заболеваниями, в частности ревматоидным артритом и остеоартритом, боль остается одним из основных симптомов, обуславливающим тяжесть патологии [4]. Так, до 90% больных ревматоидным артритом считают купирование боли приоритетным показателем эффективности лечения [5]. С этим согласны и эксперты Американской коллегии ревматологов (2010), которые отмечают, что устранение боли является, вероятно, самым важным оцениваемым

пациентом результатом в ревматологии [6].

Надежный контроль боли позволяет добиться доверия пациента и хорошей приверженности терапии, что особенно значимо в том случае, когда заболевание носит хронический характер и требует длительного лечения. Недостаточный контроль острой боли становится одним из ключевых факторов ее хронизации. Как известно, хроническая боль – одна из наиболее актуальных глобальных медицинских и социальных проблем. Это причина стойкой потери трудоспособности, социальной активности и финансовых проблем для сотен миллионов жителей Земли. При этом лечение хронической боли требует больших усилий, сложной многокомпонентной терапии, включающей препараты с различным механизмом действия и немедикаментозные методики [1, 7, 8].

Связь острой и хронической боли

Предикторы перехода острой боли в хроническую активно изучались учеными всего мира. Так, имеются веские доказательства того, что плохо купированная боль в раннем послеоперационном периоде ассоциировалась с ее хронизацией при длительном наблюдении, особенно у пациентов с изначальной генетически или психологически обусловленной болевой гиперчувствительностью [9–11]. М. Blichfeldt-Eckhardt и соавт. проанализировали четыре работы, в которых оценивалось развитие послеоперационной боли при разных хирургических вмешательствах: холецистэктомии, лобэктомии и подключичной блокаде диафрагмального нерва [12]. Во всех случаях появление боли в послеоперационном периоде определялось чувствительностью к острой боли непосредственно после вмешательства и эффективностью анальгетической терапии (анестезиологического пособия). По данным метаанализа 32 исследований (n = 30 000), в которых изучались исходы эндопротезирования коленного сустава, важную роль в развитии хронической послеоперационной боли играли высокая интенсивность боли в раннем послеоперационном периоде, ее катастро-

физация и связанные с этим психологические нарушения [13].

Аналогичная ситуация отмечается и в отношении развития хронической скелетно-мышечной боли. Здесь также имеются факторы, способствующие персистенции болевых ощущений и переходу их в хроническое состояние. Это психические нарушения (депрессия и тревожность), катастрофизация своего состояния, рентные установки, физический труд, избыточная масса тела и, конечно, высокая интенсивность боли в дебюте заболевания в сочетании с недостаточно эффективным лечением [14–16].

Влияние выраженности исходной боли на функциональный исход продемонстрировано в работе В. Friedman и соавт. [17]. Они оценивали функциональное состояние (по шкале Роланда – Морриса) 295 пациентов с неспецифической болью в спине через три месяца после первого визита в зависимости от результатов лечения в первую неделю. Худший функциональный результат четко ассоциировался с сохранением боли через неделю терапии – отношение шансов (ОШ) 4,0 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,1–7,7).

Большой интерес вызывает работа J. Clark и соавт. [18]. В ней изучались предикторы развития хронической боли по данным девяти исследований, в которых рассматривались такие патологические состояния, как хлыстовая травма, распространенная боль и дисфункция нижнечелюстного сустава. Основными факторами хронизации боли были высокая болевая чувствительность, катастрофизация, а также низкая оценка выздоровления в преморбидном и остром периоде.

Чтобы понять важность купирования острой боли для предупреждения ее хронизации, нужно четко представлять механизм развития этой патологии. Первичное повреждение живой ткани, вызванное любой причиной (травмой, микроорганизмами, аутоиммунным процессом), возбуждает специализированные периферические болевые рецепторы. Они формируют первичный ноцицептивный сигнал, который ощущается центральной нервной системой как острая боль. Активация

Неврология



ноцицептора происходит и за счет механического раздражения, и под воздействием субстанций, появляющихся в межклеточном пространстве при разрушении клеток. Это так называемый молекулярный паттерн повреждения (Damage-Associated Molecular Pattern – DAMP), представляющий собой смесь гистоновых белков, различных ферментов, обломков ДНК и РНК, мочевины, ионов K^+ , H^+ , Ca^{2+} и др. Кроме прямого воздействия на ноцицептор, DAMP взаимодействует с Toll- и Nod-подобными рецепторами клеток, осуществляющими биологическую защиту, макрофагов, синовиальных фибробластов, дендритных клеток и др. В результате происходит активация внутриклеточных сигнальных путей, которая вызывает синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1-бета и 6, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма и др.), запускающих воспалительный каскад. Активированные макрофаги M1, нейтрофилы и другие мезенхимальные клетки начинают продуцировать медиаторы воспаления, среди которых одно из центральных мест занимает простагландин E_2 . Далее в области повреждения развивается локальное воспаление, а болевой рецептор оказывается погруженным в «воспалительный суп», представляющий собой раствор биологически активных субстанций. И цитокины, и медиаторы воспаления (простагландин E_2) способны взаимодействовать с рецепторами на поверхности нейрональной клетки, вызывая открытие особых трансмембранных каналов: TRPV, Na_v 1.3, 1.7, 1.9, VGCCs, VGCCs, HVCN1, ASIC. Это приводит к изменению потенциала мембраны рецептора и значительному повышению чувствительности последнего к болевым и неболевым стимулам [19–24]. Возникает феномен периферической сенситизации и гипералгезии. Он хорошо известен и врачам, и пациентам: при развитии выраженного локального воспаления даже легкое прикосновение к области поражения вызывает сильную боль. При остром повреждении эти процессы цикличны и обратимы. Индуцированная воспалением репарация снижает ноцицептивную

стимуляцию. Если дальнейшее повреждение ткани (источника DAMP) не происходит, то и само воспаление разрешается – провоспалительные клетки подвергаются апоптозу, медиаторы воспаления метаболизируются специальными ферментами и элиминируются [19].

К сожалению, иная ситуация отмечается при патологии, приводящей к значительным повреждениям ткани, например серьезных травмах и больших операциях. В этом случае нормальное восстановление ткани невозможно – ее замещает грубый фиброз (рубец), следствием чего становятся нарушения естественной биомеханики и дегенеративные процессы (неоангиогенез, неонейрогенез), которые существенно повышают чувствительность к механическим стимулам. То же самое происходит при хронических заболеваниях, сопровождающихся прогрессирующими структурными изменениями: остеоартрите коленных и тазобедренных суставов, хронической неспецифической боли в спине, которая связана с остеоартритом фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, а также поражении межпозвоночных дисков и позвонков (остеоите типа Modic). В этом случае длительная и интенсивная периферическая ноцицептивная стимуляция становится причиной изменений в вышележащих отделах болевой системы – возникает феномен центральной сенситизации. Его запускает стойкая активация нейронов, обуславливающая изменение трансмембранного потенциала и дисбаланс нейромедиаторов. Возникает реакция со стороны нейронального окружения – астроцитов и микроглиальных клеток, активация которых способствует развитию нейрогенного воспаления. Здесь также синтезируются цитокины интерлейкины 1-бета и 6, фактор некроза опухоли альфа, появляется циклооксигеназа 2 и образуется простагландин E_2 . Кроме того, синтезируются и выделяются нейромедиаторы и нейротрофические факторы: фактор роста нервов, брадикинин, субстанция P, глутамат и др. Активация соответствующих рецепторов (при этом важную роль

играет рецептор глутамата NMDA) приводит к открытию лиганд-зависимых трансмембранных каналов. По сути, в вышележащих отделах ноцицептивной системы происходит процесс, близкий по природе периферической сенситизации. В итоге центральная сенситизация меняет восприятие боли – она приобретает характерную невропатическую окраску (боль описывают как «разрезающую», «холодящую», «бьющую эхом»), появляются такие симптомы, как отдаленная гипералгезия и аллодиния, распространенная боль и вторичная фибромиалгия [20, 21]. Таким образом, при сочетании периферических и центральных механизмов развивается хроническая скелетно-мышечная боль – отдельный синдром, который протекает по собственным патологическим законам. Но пусковым моментом этого страдания, конечно, являются периферическое повреждение и воспаление.

Лечение острой и хронической боли: роль диклофенака

Как было отмечено ранее, развитие периферической сенситизации зависит от локального воспаления, которое следует за повреждением ткани. Ключевую роль здесь играет простагландин E_2 , который, взаимодействуя со специальными рецепторами (EP_{1-4}), моделирует болевой порог ноцицептора, во многом определяя развитие его гиперчувствительности [25, 26]. Соответственно, препараты, блокирующие синтез простагландина E_2 , в значительной степени уменьшают периферическую сенситизацию, а значит, выраженность и стойкость возбуждения самих болевых нейронов, провоцирующих появление феномена центральной сенситизации. Эти лекарства – хорошо известные НПВП, ингибиторы циклооксигеназы 2, оказывающие выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Без сомнения, назначение НПВП для купирования острой боли полностью патогенетически обосновано. Более того, по мнению многих зарубежных экспертов, также совершенно оправданно включение в комплексную терапию хронической боли НПВП как



средств, устраняющих периферическую составляющую этой патологии [27–29].

Самым известным и востребованным в мире представителем группы НПВП является диклофенак. Этот препарат был создан швейцарской фирмой Ciba-Geigy, появился на фармацевтическом рынке в 1974 г. и всего через два года вошел в практику врачей Советского Союза. Диклофенак – эффективное обезболивающее и противовоспалительное средство. Его высокий лечебный потенциал был доказан во всех клинических ситуациях, когда применяются НПВП: в анестезиологической практике и травматологии, для контроля онкологической боли, купирования почечной и печеночной колики и, конечно, обезболивания при самых разных ревматических заболеваниях [30].

P. McGettigan и D. Henгу проанализировали использование различных НПВП в 15 разных странах мира, включая Великобританию, Канаду и Китай (данные на 2013 г.) [31]. Диклофенак уверенно занимал первое место по уровню продаж, опережая такие популярные НПВП, как ибупрофен и напроксен. По данным сайта www.drugs.com, на сегодняшний день в мире зарегистрировано более 1500 дженериков диклофенака. Препарат представлен во всевозможных лекарственных формах для перорального приема (таблетки, капсулы SR, быстродействующие формы, саше, сироп), в виде инъекций (для внутривенного и внутримышечного введения), ректальных и вагинальных свечей, глазных капель, назального спрея и разнообразных вариантах для местного применения (растворах, гелях и мазях). В последние годы открылись новые аспекты фармакологического действия диклофенака. Этому вопросу посвящен специальный обзор F. Atzeni и соавт. [32], опубликованный в 2018 г. Оказалось, что помимо традиционного действия (блокады циклооксигеназы 2 и снижения синтеза простагландина E₂) диклофенак способен блокировать внутриклеточный сигнальный путь NO/cGMP, подавлять активность фосфолипазы A₂, блокировать

NMDA-рецепторы и Ca²⁺-каналы нейронов, снижать синтез субстанции P, повышать концентрацию бета-эндорфинов, блокировать рецептор PPAR, и кислотозависимые клеточные каналы ASIC3 и ASIC1, опосредованно снижать синтез интерлейкинов 1-бета и 6, а также появление многих факторов роста.

Обилие дженериков, многие из которых откровенно плохого качества, существенно испортило славу диклофенака, особенно в нашей стране. Тем не менее диклофенак остается надежным препаратом с предсказуемым действием, весьма удачным инструментом для лечения и острой, и хронической боли.

Имеется обширная доказательная база, подтверждающая эффективность диклофенака. Так, K. Pavelka провел систематический обзор 37 исследований, в которых сравнивалась эффективность диклофенака и эторикоксиба, цефекоксиба, рофекоксиба, лумиракоксиба, ацеклофенака, декскетопрофена, этодолака, лорноксикама, набуметона, нимесулида при остеоартрите [33]. Согласно полученным данным, диклофенак не уступал препаратам сравнения. Так, автор заключает, что диклофенак остается таким же эффективным, как и новые лекарства для лечения боли, применяемые при остеоартрите, и является для врачей эталоном фармакотерапии остеоартрита.

В 2016 г. в журнале Lancet опубликован сетевой метаанализ 74 рандомизированных клинических исследований (n = 58 556), в котором сравнивалась эффективность различных НПВП при остеоартрите. Диклофенак продемонстрировал наилучшие показатели лечебного действия. Это позволило авторам прийти к выводу, что диклофенак 150 мг/сут – наиболее эффективный препарат из доступных НПВП как для купирования боли, так и для улучшения функции суставов [34]. Наиболее аргументированным подтверждением преимуществ диклофенака стала работа A. van Walssem и соавт. [35], которые провели метаанализ 176 рандомизированных клинических исследований продолжительностью 6–12 недель (n = 146 524). В них диклофенак 100–150 мг срав-

нивался с цефекоксибом 200 мг, напроксеном 1000 мг, ибупрофеном 2400 мг, эторикоксибом 60 мг, парацетамолом 4000 мг и плацебо при остеоартрите и ревматоидном артрите. Суммарно диклофенак превосходил плацебо и препараты сравнения по всем параметрам: динамике интенсивности боли (по Визуальной аналоговой шкале), глобальной оценке активности заболевания пациентом (по Визуальной аналоговой шкале), частоте отмен терапии из-за неэффективности.

Конечно, диклофенак, как и любые другие НПВП, способен вызывать нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Однако вопреки сформировавшемуся в последние годы среди российских клиницистов мнению, эти осложнения на фоне диклофенака возникают не столь часто.

Весьма показательны результаты метаанализа J. Castellsague и соавт. [36]. В него вошли 28 эпидемиологических работ, выполненных с января 1980 г. по май 2011 г., по изучению относительного риска развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема разных НПВП. ОШ для ацеклофенака, цефекоксиба и ибупрофена было ниже, чем для диклофенака, у которого ОШ составило 3,34 (95% ДИ 2,79–3,99). Однако риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения многих других НПВП был еще выше: у мелоксикама – 3,47 (95% ДИ 2,19–5,50), нимесулида – 3,83 (95% ДИ 3,2–4,6), кетопрофена – 3,92 (95% ДИ 2,70–5,69), напроксена – 4,1 (95% ДИ 3,22–5,23), индометацина – 4,14 (95% ДИ 2,19–5,90). Как видно, опасность развития желудочно-кишечных осложнений на фоне приема диклофенака оказалась даже ниже, чем при использовании многих популярных в России НПВП.

Одной из самых масштабных работ, в которых оценивалась суммарная частота желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений при использовании разных НПВП, стало исследование N. Vhala и соавт. [37]. Они провели метаанализ 280 рандомизированных клинических исследований, где НПВП сравнивались

Неврология



с плацебо (n = 124 513), и 474 рандомизированных клинических исследований, где разные НПВП сравнивались между собой (n = 229 296). Изучив такой обширный материал, авторы пришли к следующим выводам: все НПВП (диклофенак, ибупрофен и селективные ингибиторы циклооксигеназы 2, коксибы рассматривались как единая группа) имеют схожий риск развития больших сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых осложнений). Только у напроксена наблюдался низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. В то же время частота серьезных желудочно-кишечных осложнений на фоне приема напроксена и ибупрофена была выше, чем у диклофенака и коксибов. Это исследование демонстрирует реальный уровень безопасности диклофенака. Частота желудочно-кишечных осложнений у диклофенака практически равна таковой у коксибов и существенно ниже таковой у неселективных НПВП. А риск развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения

диклофенака и других НПВП, за исключением напроксена, существенно не отличается (рис. 1) [37].

Популяционный риск развития острой почечной недостаточности на фоне приема НПВП рассматривался в метаанализе пяти когортных исследований, проведенном P. Ungprasert и соавт. [38]. Установлено, что опасность данного осложнения при использовании диклофенака сопоставима или ниже таковой других представителей этой лекарственной группы. Так, ОШ для диклофенака составило 1,8, целекоксиба – 1,3, напроксена – 1,7, мелоксикама и ибупрофена – 2,0, пироксикама и индометацина – 2,2.

Современная наука предлагает новые решения для модификации действующего вещества и лекарственных форм традиционных НПВП, которые существенно улучшают фармакодинамику, повышают скорость наступления и выраженность анальгетического эффекта этих лекарств [39]. Так, в клиническую практику нашей страны входит новый препарат диклофенака калия – Диалрапид. Он представляет собой саше (быстро растворимый порошок со стабилизирующим буфером) и содержит полную разовую терапевтическую дозу диклофенака (50 мг). Это истинно быстрая (англ. rapid – быстрый) фармакологическая форма: лечебный эффект наступает уже через пять минут после перорального приема, а пиковая концентрация действующего вещества в плазме крови достигается в среднем через десять минут. При этом продолжительность действия после однократного приема составляет до 12 часов [40, 41]. Согласно результатам ряда фармакологических исследований, по быстродействию новый препарат значительно превосходит обычные таблетки диклофенака калия и не уступает инъекционной форме диклофенака для внутримышечного введения.

Серия клинических исследований показала преимущества быстро растворимой формы диклофенака калия при мигрени, острой боли, связанной со стоматологическими операциями и дисменореей [42–45]. Ярко продемонстрированы достоинства нового препарата в работе

G. Gazal и K. Al-Samadani [46]. Они сравнили эффект однократного приема быстро растворимого диклофенака калия 50 мг, ибупрофена 400 мг и парацетамола 1000 мг у 120 пациентов, перенесших болезненные стоматологические манипуляции (экстракцию зуба или обработку глубоких кариозных полостей). Все препараты назначались за 15 минут до процедуры, выраженность боли оценивалась через два, четыре и шесть часов после завершения манипуляции. На всех этапах наблюдения диклофенак показал себя более эффективным анальгетиком. Интенсивность боли при использовании этого препарата была достоверно ниже, чем на фоне приема парацетамола через два, четыре и шесть часов (p < 0,05) и ибупрофена через четыре и шесть часов (p < 0,05) (рис. 2) [46]. Кроме того, при применении диклофенака значительно меньшему числу больных потребовался прием дополнительного анальгетика (10% по сравнению с 35 и 35% в группах препаратов контроля).

Заключение

Купирование острой боли, связанной с ургентным заболеванием или обострением хронической патологии, относится к числу первоочередных задач реальной клинической практики. Эффективный контроль острой боли не только устраняет страдания и улучшает качество жизни пациента, но и снижает риск развития хронической боли. Основное место среди лекарств, используемых для терапии острой и подострой ноцицептивной боли, занимают НПВП, в частности диклофенак – мощный, проверенный временем анальгетик. Появление нового быстродействующего препарата диклофенака калия в виде саше (Диалрапид) существенно расширяет возможности лечения и острой, и хронической боли. Этот препарат может рассматриваться как средство выбора для купирования острой боли в дебюте скелетно-мышечных заболеваний, подавления прорывов боли при хронической патологии, а также как замена небезопасным внутримышечным инъекциям диклофенака. *

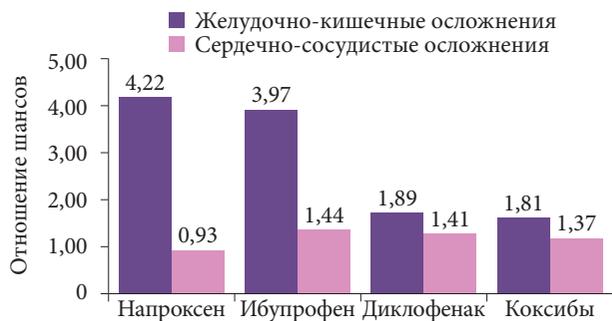
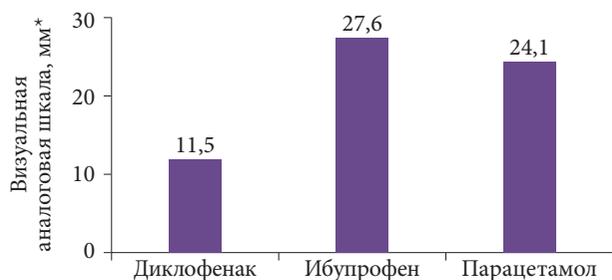


Рис. 1. Риск сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений при использовании различных НПВП (данные метаанализа 754 исследований)



* Уровень боли через шесть часов после манипуляции.

Рис. 2. Сравнение эффективности диклофенака калия, ибупрофена и парацетамола при острой боли, вызванной стоматологическими манипуляциями (n = 120)



Литература

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Карамеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
2. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course / World Health Organization // J. Pain Palliat. Care Pharmacother. 2014. Vol. 28. № 2. P. 130–134.
3. Kahlenberg C.A., Nwachukwu B.U., McLawhorn A.S. et al. Patient satisfaction after total knee replacement: a systematic review // HSS J. 2018. Vol. 14. № 2. P. 192–201.
4. Chua J.R., Gibson K.A., Pincus T. Pain and other self-report scores in patients with osteoarthritis indicate generally similar disease burden to patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2017. Vol. 35. Suppl. 107. № 5. P. 88–93.
5. Ten Klooster P.M., Veehof M.M., Taal E. et al. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of anti-tumour necrosis factor treatment // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. № 11. P. 1485–1490.
6. Report of the American College of Rheumatology pain management task force / American College of Rheumatology Pain Management Task Force // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2010. Vol. 62. № 5. P. 590–599.
7. Monti S., Caporali R. Chronic pain: the burden of disease and treatment innovations // Reumatismo. 2015. Vol. 67. № 2. P. 35–44.
8. Blyth F.M., Noguchi N. Chronic musculoskeletal pain and its impact on older people // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2017. Vol. 31. № 2. P. 160–168.
9. Althaus A., Arránz Becker O., Moser K.H. et al. Postoperative pain trajectories and pain chronification-an empirical typology of pain patients // Pain Med. 2018. Vol. 19. № 12. P. 2536–2545.
10. Gilron I., Vandenkerkhof E., Katz J. et al. Evaluating the association between acute and chronic pain after surgery: impact of pain measurement methods // Clin. J. Pain. 2017. Vol. 33. № 7. P. 588–594.
11. Blichfeldt-Eckhardt M.R. From acute to chronic postsurgical pain: the significance of the acute pain response // Dan. Med. J. 2018. Vol. 65. № 3. ID B5326.
12. Blichfeldt-Eckhardt M.R., Andersen C., Ørding H. et al. From acute to chronic pain after thoracic surgery: the significance of different components of the acute pain response // J. Pain Res. 2018. Vol. 11. P. 1541–1548.
13. Lewis G.N., Rice D.A., McNair P.J., Kluger M. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Anaesth. 2015. Vol. 114. № 4. P. 551–561.
14. Beneciuk J.M., Lentz T.A., He Y. et al. Prediction of persistent musculoskeletal pain at 12 months: a secondary analysis of the optimal screening for prediction of referral and outcome (OSPRO) Validation Cohort Study // Phys. Ther. 2018. Vol. 98. № 5. P. 290–301.
15. Gerhart J.I., Burns J.W., Bruehl S. et al. Variability in negative emotions among individuals with chronic low back pain: relationships with pain and function // Pain. 2018. Vol. 159. № 2. P. 342–350.
16. Lagersted-Olsen J., Bay H., Jørgensen M.B. et al. Low back pain patterns over one year among 842 workers in the DPhacto study and predictors for chronicity based on repetitive measurements // BMC Musculoskelet. Disord. 2016. Vol. 17. № 1. ID 453.
17. Friedman B.W., Gensler S., Yoon A. et al. Predicting three-month functional outcomes after an ED visit for acute low back pain // Am. J. Emerg. Med. 2017. Vol. 35. № 2. P. 299–305.
18. Clark J., Nijs J., Yeowell G., Goodwin P.C. What are the predictors of altered central pain modulation in chronic musculoskeletal pain populations? A systematic review // Pain Physician. 2017. Vol. 20. № 6. P. 487–500.
19. Карамеев А.Е., Карамеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 6. С. 693–704.
20. Salaffi F., Giacobazzi G., Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: mechanisms, metrology, and emerging targets – a focus on the JAK-STAT pathway // Pain Res. Manag. 2018. Vol. 2018. ID 8564215.
21. Zhang A., Lee Y.C. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization // Curr. Osteoporos. Rep. 2018. Vol. 16. № 5. P. 603–610.
22. Schaible H.G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16. № 5. ID 470.
23. Gouin O., LHerondelle K., Lebonvallet N. et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization // Protein Cell. 2017. Vol. 8. № 9. P. 644–661.
24. Habib A.M., Wood J.N., Cox J.J. Sodium channels and pain // Handb. Exp. Pharmacol. 2015. Vol. 227. P. 39–56.
25. Kawahara K., Hohjoh H., Inazumi T. et al. Prostaglandin E2-induced inflammation: relevance of prostaglandin E receptors // Biochim. Biophys. Acta. 2015. Vol. 1851. № 4. P. 414–421.
26. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain – an update // Biol. Pharm. Bull. 2011. Vol. 34. № 8. P. 1170–1173.
27. Koes B.W., Backes D., Bindels P.J.E. Pharmacotherapy for chronic non-specific low back pain: current and future options // Expert Opin. Pharmacother. 2018. Vol. 19. № 6. P. 537–545.
28. Ho K.Y., Gwee K.A., Cheng Y.K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice // J. Pain Res. 2018. Vol. 11. P. 1937–1948.
29. Schünning J., Schwarzer A. Pharmacological basis of pain treatment // Dtsch. Med. Wochenschr. 2018. Vol. 143. № 19. P. 1363–1371.
30. Small R.E. Diclofenac sodium // Clin. Pharm. 1989. Vol. 8. № 8. P. 545–558.
31. McGettigan P., Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle, and high-income countries // PLoS Med. 2013. Vol. 10. № 2. ID e1001388.
32. Atzeni F., Masala I.F., Sarzi-Puttini P. A review of chronic musculoskeletal pain: central and peripheral effects of diclofenac // Pain Ther. 2018. [Epub. ahead of print].
33. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials // Curr. Med. Res. Opin. 2012. Vol. 28. № 1. P. 163–178.



34. *Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al.* Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10090. P. e21–33.
35. *Van Walsem A., Pandhi S., Nixon R.M. et al.* Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. ID 66.
36. *Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al.* Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // *Drug Saf.* 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
37. *Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.
38. *Ungprasert P., Cheungpasitporn W., Crowson C.S., Matteson E.L.* Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Eur. J. Intern. Med.* 2015. Vol. 26. № 4. P. 285–291.
39. *Altman R., Bosch B., Brune K. et al.* Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology // *Drugs*. 2015. Vol. 75. № 8. P. 859–877.
40. *Marzo A., Dal Bo L., Verga F. et al.* Pharmacokinetics of diclofenac after oral administration of its potassium salt in sachet and tablet formulations // *Arzneimittelforschung*. 2000. Vol. 50. № 1. P. 43–47.
41. *Reiner V., Reiner A., Reiner G., Conti M.* Increased absorption rate of diclofenac from fast acting formulations containing its potassium salt // *Arzneimittelforschung*. 2001. Vol. 51. № 11. P. 885–890.
42. *Garnock-Jones K.P.* Diclofenac potassium powder for oral solution: a review of its use in patients with acute migraine // *CNS Drugs*. 2014. Vol. 28. № 8. P. 761–768.
43. *Diener H.C., Montagna P., Gács G. et al.* Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in migraine: a randomized, double-blind, cross-over study in comparison with diclofenac potassium tablets and placebo // *Cephalalgia*. 2006. Vol. 26. № 5. P. 537–547.
44. *Hofele C.M., Gyenes V., Daems L.N. et al.* Efficacy and tolerability of diclofenac potassium sachets in acute postoperative dental pain: a placebo-controlled, randomised, comparative study vs. diclofenac potassium tablets // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. № 3. P. 300–307.
45. *Iacovides S., Baker F.C., Avidon I.* The 24-h progression of menstrual pain in women with primary dysmenorrhea when given diclofenac potassium: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. Vol. 289. № 5. P. 993–1002.
46. *Gazal G., Al-Samadani K.H.* Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations // *Saudi Med. J.* 2017. Vol. 38. № 3. P. 284–291.

Effective Control of Acute Pain as an Important Element in Preventing Its Transition to Chronic: the Possibility of Using the New Drug Diclofenac Potassium

A.Ye. Karateyev, DM

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

Contact person: Andrey Yevgenyevich Karateyev, aekarat@yandex.ru

The main duty of the attending physician is to alleviate the suffering of the patient. First of all, it concerns the control of intense pain caused by acute pathology or exacerbation of chronic disease. Effective pain relief not only improves the general condition of the patient, but also is an important element in the prevention of chronic pain – the independent clinical syndrome, which often develops in musculoskeletal diseases. The treatment of pain should be complex, as its pathogenesis includes both peripheral mechanisms (damage, local inflammation, degenerative processes, biomechanics disorders and peripheral sensitization) and central ones associated with neuroplastic changes of the nociceptive system itself (central sensitization). A necessary component of analgesic therapy – nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). They block the most important element of the acute and chronic pain pathogenesis local inflammation, which is accompanied by hyper production of one of the central pain mediators, prostaglandin E₂. Diclofenac, which has been in use for 45 years, remains the world's most popular representative of NSAIDs. There is clear evidence presented in a series of meta-analyses of well-organized studies that diclofenac is not inferior to or superior to other NSAIDs in analgesic and anti-inflammatory action. Contrary to popular belief, according to numerous clinical and population studies, diclofenac is well tolerated in the gastrointestinal tract compared to most other NSAIDs. The risk of cardiovascular complications when taking diclofenac is approximately equal to or lower than that in the application of coxibs (in the whole group) and most non-selective NSAIDs. The emergence of a new drug diclofenac potassium – soluble sachet, stabilized buffer and containing a full single dose (50 mg) of the active substance (Dialrapid), expands the control of acute and chronic pain. This medicine should be used for relief of acute pain in urgent pathology, control of exacerbations of chronic musculoskeletal diseases, as well as an alternative to intramuscular injections of diclofenac.

Key words: pain, musculoskeletal diseases, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac potassium

Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврологический больной в терапевтической практике

25 марта 2019

Председатель

Левин Олег Семенович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской академии неврологии.

Место проведения конференции

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

Проезд до ст. метро «Смоленская», «Краснопресненская», «Баррикадная».

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru

или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)



Патогенетическая терапия диабетической полиневропатии альфа-липоевой кислотой с точки зрения доказательной медицины

И.А. Строков, к.м.н., Л.Т. Ахмеджанова, к.м.н., А.С. Фокина,
А.Н. Баринов, к.м.н.

Адрес для переписки: Игорь Алексеевич Строков, strigoral@mail.ru

В статье описываются патогенетические механизмы, факторы риска, методы диагностики и лечения диабетической полиневропатии – одного из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Анализируется доказательная база клинического применения инъекционных и таблетированных форм препаратов альфа-липоевой кислоты в качестве средств патогенетической терапии при диабетической полиневропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, диагностика, лечение, альфа-липоевая кислота

Сахарный диабет (СД) приводит к развитию широкого спектра поражений периферических нервов: дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии, торако-абдоминальной радикулопатии, проксимальной моторной невропатии, тоннельным невропатиям, мононевропатии, острой невропатии тонких волокон (атипичной диабетической полиневропатии – ДПН). Наиболее частый вариант поражения периферической нервной системы – ДПН, которая развивается у 50% больных СД [1] и может возникать уже при нарушении толерантности к глюкозе и метаболическом синдроме [2]. Существует несколько определенных ДПН, но с практической точки зрения для установления факта ДПН важно наличие типичных жалоб (боли, жжения, онемения, парестезий) и неврологического дефицита при отсутствии иных причин развития полиневропатии (около 10% случаев ДПН не связано с гипергликемией и зависит от других этиологических фак-

торов). В связи с этим у больных СД с подозрением на полиневропатию целесообразно установить, особенно если имеет место нетипичный фенотип ДПН, уровни витамина В₁₂, фолиевой кислоты, тиреоидных гормонов, провести поиск парапротеинов в плазме крови, исследовать биохимические показатели. Характерный фенотип ДПН подразумевает дистальность и симметричность симптоматики, поражение в первую очередь ног, преобладание нарушений чувствительности, а не двигательной сферы, превалирование изменений поверхностной чувствительности над изменениями глубокой чувствительности, медленное прогрессирование заболевания. Естественное течение ДПН отражают ее стадии:

- ДПН-1 – отсутствие жалоб и неврологических признаков, но наличие изменений по данным электромиографии (ЭМГ):
 - ДПН-1а – изменения, выявленные на ЭМГ в отсутствие жалоб и неврологических признаков;

- ДПН-1б – незначительный неврологический дефицит;
- ДПН-2 – жалобы, неврологический дефицит, изменения на ЭМГ:
 - ДПН-2а – двигательные нарушения отсутствуют;
 - ДПН-2б – больной не может или затрудняется стоять и ходить на пятках;
- ДПН-3 – нарушение трудовой и социальной адаптации из-за различных проявлений ДПН (боли, диабетической стопы и т.д.) [3].

Диагностика

ЭМГ – основной метод диагностики ДПН. При ДПН должны обнаруживаться изменения по крайней мере в двух нервах нижних конечностей, один из которых икроножный. ЭМГ тестирует состояние толстых нервных волокон, поэтому при острой ДПН изменений тонких волокон на ЭМГ может не быть [4]. Самое раннее вовлечение в патологический процесс периферических нервов позволяет обнаружить инвазивная техника биопсии кожи стоп (панч-биопсия) с исследованием плотности тонких нервных волокон в эпидермисе [5, 6] или неинвазивная техника изучения состояния тонких нервов роговицы с помощью конфокальной микроскопии [7, 8]. Для тестирования состояния тонких нервных волокон, отвечающих за проведение болевой и температурной чувствительности, используется метод психофизиологии – количественное сенсорное тестирование, при котором оценивают ответы пациента на предъявляемые болевые и температурные стимулы [3, 9].



Достоинство этих методов заключается в том, что они позволяют выявлять субклинические изменения и своевременно назначать лечение. Среди их недостатков – необходимость наличия специализированного оборудования и квалифицированных специалистов для интерпретации результатов, высокая стоимость биопсии и конфокальной микроскопии [10].

Факторы риска

К основным факторам риска развития ДПН относят длительность СД [11, 12], выраженность и вариабельность гипергликемии, особенно при СД первого типа [13], возраст и рост больных, избыточную массу тела, артериальную гипертензию, дислипидемию, окислительный стресс и системное субклиническое воспаление, низкий уровень витамина D, курение, употребление алкоголя, генетические факторы [14, 15]. Хороший контроль гликемии наряду со своевременной интенсивной терапией СД считается первоочередной задачей лечения пациентов с СД и ДПН. Вместе с тем показано, что риск развития ДПН на фоне интенсивной терапии существенно снижается только при СД первого типа [16]. При СД второго типа не обнаружено существенной корреляции между достижением целевого уровня гликемии и развитием/прогрессированием ДПН [1, 17]. Следовательно, достижения хорошего контроля гликемии и изменения образа жизни явно недостаточно, что обуславливает актуальность специфического лечения поздних осложнений СД, в том числе ДПН.

Лечение

Выбор терапии ДПН определяется современными представлениями о механизмах формирования патологии периферических нервов. К нарушению структуры и функции периферической нервной системы приводят два основных механизма. Первый механизм – молекулярные и биохимические изменения в периферических нервах (активация

полиолового пути, образование повышенного количества продуктов избыточного гликирования белков, активация протеинкиназы С, накопление продуктов нарушенной утилизации глюкозы в цитоплазме клеток, снижение активности транскетолазы из-за нехватки тиамин и др.). Это связано с развитием при СД окислительного стресса и разрушающим действием свободного радикала супероксида на митохондриальную ДНК [18]. Второй механизм – нарушение нормального кровотока в периферических нервах из-за патологии эндоневральных (микроциркуляторных) сосудов. Известно, что изменения сосудов микроциркуляторного русла возникают раньше, чем образуется патология периферических нервных волокон, и имеется корреляция между состоянием эндоневральных сосудов и числом нервных волокон в периферическом нерве [19, 20].

Существуют определенные требования к медикаментозным средствам для лечения ДПН, сформулированные в 1998 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США:

- действие на патогенетические механизмы;
- уменьшение симптомов невропатии;
- улучшение функции нерва;
- уменьшение риска гибели нервных волокон;
- отсутствие значительных побочных эффектов.

В патогенетическом и симптоматическом лечении ДПН используется целый ряд препаратов. Симптоматическое лечение, осо-

бенно болевого синдрома при ДПН, четко регламентируется, поэтому важнее определиться с методами патогенетического лечения [3]. Среди препаратов патогенетической терапии ДПН в литературе рассматриваются альфа-липовая (тиоктовая) кислота (АЛК), бенфотиамин, ацетил-L-карнитин, Актовегин, ингибиторы альдозоредуктазы [21, 22]. Практические врачи должны понимать, что выбор того или иного препарата осуществляется в соответствии с уровнем доказательности рекомендаций (табл. 1).

Среди разнообразных препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, наиболее изученной с подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях действием является АЛК. В медицинской литературе опубликовано много обзоров, посвященных ее использованию при ДПН [23, 24]. На фармацевтическом рынке России представлены многочисленные препараты АЛК различных фирм, в том числе отечественных.

АЛК – мощный липофильный антиоксидант, что определяет возможность ее терапевтического использования. Вводимая в организм, АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности за счет нейтрализации основного свободного радикала – супероксида. Сама дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, так как при хранении легко окисляется.

Таблица 1. Уровень доказательности рекомендаций

Уровень доказательности	Описание
A (наивысший)	Многочисленные рандомизированные контролируемые клинические исследования, систематические обзоры или метаанализ(ы)
B (средний)	Ограниченное число рандомизированных контролируемых клинических исследований, небольших качественных контролируемых исследований
C (низший)	Рекомендации, основанные на мнении экспертов

Неврология



Таблица 2. Общая шкала неврологических симптомов (TSS)

Частота появления симптома	Интенсивность выраженности симптома, баллы			
	отсутствие	легкая	средняя	сильная
Редко	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Экспериментальные исследования показали, что АЛК уменьшает выраженность окислительного стресса, усиливает активность антиоксидантных ферментов, улучшает эндоневральный кровоток и увеличивает скорость распространения возбуждения по нерву [25, 26]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД наблюдались улучшение состояния системы микроциркуляции и эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение перекисного окисления липидов и активации фактора транскрипции ядерного фактора κВ, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков [27, 28]. По результатам экспериментальных и клинических исследований механизма действия АЛК был сделан вывод о том, что АЛК действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН. Первое рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности внутривенного введения АЛК (ALADIN) проведено

в Германии [29] с участием 328 амбулаторных пациентов с СД второго типа. Больные были разделены на четыре группы: получение АЛК в дозе 100, 600 или 1200 мг или плацебо (14 инфузий в течение трех недель). Результаты лечения оценивались по Общей шкале неврологических симптомов (Total Symptom Score – TSS) (табл. 2), которая позволяет определять интенсивность и частоту основных симптомов ДПН: стреляющую боль, жжение, онемение и парестезии. Через три недели в группах, получавших АЛК в дозах 600 и 1200 мг, сумма баллов по шкале TSS была достоверно ($p < 0,002$) ниже, чем в группе, получавшей АЛК 100 мг или плацебо. Таким образом, была показана дозозависимая эффективность АЛК, а оптимальной была признана доза 600 мг. Позже в Германии проведено исследование ALADIN III, в котором больные СД второго типа и ДПН-1 в течение трех недель получали АЛК 600 мг внутривенно. Затем одна группа продолжила принимать АЛК 600 мг три раза в день перорально ($n = 167$), а вторая получала в том же режиме плацебо ($n = 174$) в течение шести месяцев [30]. Исследование подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита у больных СД второго типа с ДПН при внутривенном введении АЛК. Рандомизированное клиническое

исследование SYDNEY проводилось в России с той же целью, что и исследование ALADIN в Германии [31]. 120 больных СД первого и второго типа с симптомной ДПН были разделены на две группы в зависимости от получаемого лечения: АЛК внутривенно в дозе 600 мг/сут или плацебо в течение трех недель. Пациентов обследовали с помощью тестирования по TSS (ежедневно) и Шкале невропатических нарушений в нижних конечностях (Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs – NIS-LL) (табл. 3) до и после лечения. Подтверждена достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и негативной невропатической симптоматики. Эффективность амбулаторного трехнедельного курса внутривенного введения АЛК больным СД ($n = 241$) в сравнении с плацебо ($n = 236$) по данным тестирования по шкалам TSS и Шкале неврологического дефицита (Neuropathy Impairment Score – NIS) в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы показана также в исследовании NATHAN 2 [32]. Стандартный метод и сроки введения АЛК в четырех исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN 2) позволили провести метаанализ их результатов. Всего оценивались данные 716 больных ДПН, принимавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [33]. Эффективность применения АЛК (по шкале TSS) была статистически достоверно выше таковой плацебо ($p < 0,05$). Метаанализ динамики симптомов по NIS проводился только для трех исследований, поскольку в исследовании ALADIN эта шкала не использовалась. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение трех недель (14–15 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. В рандомизированном клиническом исследовании ORPIL с участием больных СД второго типа с ДПН изучали эффективность трехне-

Таблица 3. Шкала невропатических нарушений в нижних конечностях (NIS-LL)*

Показатель	Описание	Значение
Мышечная сила	Сгибание бедра	0 – норма
	Разгибание бедра	1 – снижение силы на 25%
	Сгибание колена	2 – снижение силы на 50%
	Разгибание колена	3 – снижение силы на 75%
	Сгибание голеностопного сустава	4 – паралич
	Разгибание голеностопного сустава	
	Разгибание пальцев стопы	
	Сгибание пальцев стопы	
Рефлексы	Коленный рефлекс	0 – норма
	Ахиллов рефлекс	1 – снижение
		2 – отсутствие
Чувствительность (терминальная фаланга большого пальца)	Тактильная чувствительность	0 – норма
	Болевая чувствительность	1 – снижение
	Вибрационная чувствительность	2 – отсутствие
	Мышечно-суставное чувство	

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



дельного приема таблеток АЛК по 600 мг три раза в день – суммарная суточная доза 1800 мг ($n = 12$) по сравнению с плацебо ($n = 12$). Сумма баллов по шкале TSS достоверно уменьшилась только на фоне приема АЛК ($p = 0,021$), как и сумма баллов по Шкале неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score) ($p = 0,025$).

В рандомизированном клиническом исследовании DEKAN с участием больных СД второго типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках по 200 мг четыре раза в день – суточная доза 800 мг ($n = 39$), либо плацебо ($n = 34$) в течение четырех месяцев. Выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [30].

Целесообразность длительного приема АЛК в таблетках с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [34]. В течение двух лет АЛК в таблетках получали две группы больных СД первого и второго типа: одна группа ($n = 18$) по 600 мг два раза в день, вторая ($n = 27$) по 600 мг один раз в день. Третья группа ($n = 20$) получала плацебо. Скорость распространения возбуждения по чувствительному нерву (*nervus suralis*) возросла у пациентов обеих групп, принимавших таблетки АЛК, по сравнению с группой плацебо. Амплитуда потенциала действия *nervus suralis* достоверно увеличилась только в группе больных, получавших 600 мг АЛК ($p < 0,05$), а скорость распространения возбуждения по двигательному нерву *nervus tibialis* достоверно возросла по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК.

В мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании SYDNEY 2 принимал участие 181 пациент из России и Израиля. После получения в течение одной недели плацебо пациенты были распределены на получение АЛК один раз в день в дозах 600 мг ($n = 45$), 1200 мг ($n = 47$) и 1800 мг

($n = 46$) или плацебо ($n = 43$) в течение пяти недель (оценивалась стабильность по шкале TSS) [35]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NIS и Шкале невропатических симптомов и их изменений (Neuropathy Symptoms and Changes). Общая сумма баллов по шкале TSS в первой группе уменьшилась на 4,9 балла (51%), во второй группе – на 4,5 балла (48%) и в третьей группе – на 4,7 балла (52%). В группе плацебо сумма баллов снизилась на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ($p < 0,05$) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток АЛК не зависит от дозы и доза 600 мг АЛК в день оптимальна с точки зрения соотношения «риск – улучшение».

В 2010 г. группа ведущих экспертов по ДПН пересмотрела все клинические аспекты ДПН: определение, стадии, диагностику, лечение и т.д. [3]. Обсудив вопрос о патогенетической терапии ДПН, эксперты отметили, что АЛК – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью (уровень доказательности А).

В обзоре 2013 г. А. J. Boulton и соавт. отметили, что некоторые варианты патогенетического лечения продемонстрировали значительное клиническое улучшение по показателям симптомов невропатии. АЛК, бенфотиамин и Актовегин лицензированы и применяются для лечения симптомной ДПН в нескольких странах Европы, а ингибитор альдозоредуктазы эпалрестат разрешен к применению в Японии и Индии [22]. Нужно отметить, что в настоящий момент бенфотиамин, ацетил-L-карнитин и ингибиторы альдозоредуктазы имеют уровень доказательности В. АЛК в качестве антиоксидантного средства используется при ДПН более 40 лет [22]. Метаанализ с участием 1258 пациентов показал, что внутривенное введение АЛК в течение трех недель значительно уменьшает симптомы невропатии и невро-

логический дефицит [33]. Прием АЛК в таблетках в течение пяти недель также эффективен.

Следует отметить способность АЛК уменьшать болевой синдром при ДПН, который в наибольшей степени нарушает качество жизни больных. В метаанализах, проведенных голландскими специалистами, показано, что АЛК в виде внутривенных капельных инфузий и таблеток достоверно ослабляет болевые феномены при ДПН [36, 37]. Доказано, что обезболивающий эффект АЛК связан с воздействием на кальциевые каналы и уменьшением возбудимости ноцицептивных нейронов [38]. Согласно точке зрения, основанной на данных литературы и собственных наблюдениях, если интенсивность боли не превышает 3 баллов по Визуальной аналоговой шкале, АЛК эффективно устраняет боль самостоятельно без добавления специфических блокаторов боли [39]. Установлено, что применение АЛК достоверно снижает потребность в обезболивающих препаратах [40].

Казалось, что эффективность АЛК не вызывает сомнений. Однако R. Pop-Busui и соавт., представляя позицию Американской диабетической ассоциации (2017), указали на отсутствие методов лечения, которые эффективно воздействуют на естественное течение ДПН или обратное развитие уже установленной ДПН, несмотря на достигнутый в последнее время прогресс в понимании патогенеза диабетической невропатии. По их мнению, необходимо проведение дополнительных клинических испытаний, для того чтобы получить убедительные доказательства патогенетической эффективности каких-либо методов лечения ДПН [41]. Что имеется в виду? Фармакологическое лечение может оказывать болезнь-модифицирующий и симптом-модифицирующий эффект. В первом случае фармакологическое лечение не только купирует симптомы, но и модифицирует, смягчает или тормозит прогрессирование заболевания, а во втором – толь-



ко уменьшает выраженность симптомов. Заключение об отсутствии болезни-модифицирующего действия у всей группы препаратов для патогенетической терапии ДПН было сделано на основании только одного исследования – NATHAN 1 [42]. В этом исследовании 422 больных СД первого и второго типа с ДПН разделили на две группы: одна (n = 215) получала ежедневно в течение четырех лет таблетированную форму АЛК 600 мг, а другая (n = 207) – плацебо. Основным критерием оценки эффективности лечения была выбрана шкала NIS-LL и семь тестов (порог вибрационной чувствительности, амплитуда М-ответа, латенция и скорость распространения возбуждения при стимуляции малоберцового нерва, латенция при стимуляции большеберцового нерва, амплитуда S-ответа икроножного нерва, вариабельность сердечного ритма). Через четыре года были получены данные о достоверном уменьшении неврологического дефицита (чувствительность, рефлексы, сила мышц) на фоне лечения АЛК по сравнению с плацебо (рисунок). В отношении электрофизиологических тестов достоверной разницы между группой лечения и группой плацебо выявлено не было, но в группе плацебо не произошло ожидаемого ухудшения показателей. Возможно, в какой-то мере на это повлияло уменьшение гликогеоглобина на 0,6% в группе

плацебо, но аналогичное снижение уровня гликогеоглобина наблюдалось и в группе лечения АЛК.

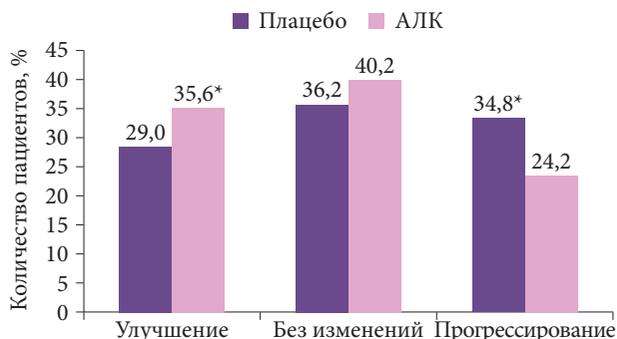
Однако дизайн исследования вызывает несколько вопросов. Во-первых, в исследование включали больных СД первого и второго типа, несмотря на то что при СД первого типа ДПН прогрессирует отчетливее. Во-вторых, в исследовании приняли участие больные с ДПН-1 (субклинической стадией) и ДПН-2а. При этом, вероятно, пациентов с ДПН-1 было много, о чем свидетельствует низкий средний балл по шкале TSS в обеих группах (2,4 в группе лечения и 2,6 в группе плацебо). Например, в исследовании SYDNEY, куда включали больных с ДПН-2а и ДПН-2b, средний балл превышал 9. Скорее всего, ДПН-1 прогрессирует медленнее, чем ДПН-2. В-третьих, исследование проведено в 36 клинических центрах в США, Канаде и Европе, а опыт показывает, что более достоверные данные получают при участии небольшого числа центров. Осталось неясным, почему в этом исследовании при наблюдавшемся по данным шкал NIS и NIS-LL клиническом эффекте не было различий в результатах нейрофизиологического обследования. Все это не позволяет однозначно судить о наличии или отсутствии влияния АЛК на естественное течение ДПН.

Можно согласиться с тем, что необходимо проведение дополнительных исследований, оценивающих болезнь-модифицирующее действие АЛК при ДПН. Однако прежде всего следует определиться с ожиданиями от АЛК: должна ли она улучшать все показатели после длительного лечения или замедлять прогрессирование заболевания. Отталкиваясь от этого решения, следует установить клинические, нейрофизиологические, биохимические, морфологические критерии, которые позволят оценить действие АЛК. Предлагаются различные способы решения этого вопроса: от оценки показателей воспаления до

уточнения состояния тонких волокон при конфокальной микроскопии [43, 44]. Высказывается мнение о целесообразности замены клинических шкал TSS, NIS и NIS-LL на Мичиганский опросник для скрининга невропатии (Michigan Neuropathy Screening Instruments), модифицированную Торонтскую шкалу клинической невропатии (modified Toronto Clinical Neuropathy Scale) и Ютскую шкалу для выявления ранних невропатий (Utah Early Neuropathy Scale). Кроме того, предлагается проведение панч-биопсии с оценкой состояния тонких волокон в дистальных отделах ног [41]. С нашей точки зрения, замена шкал совершенно неоправданна и не решает проблему. Применение панч-биопсии резко ограничит число клинических центров, в которых можно проводить исследование. Кроме того, прогрессирование ДПН определяется не состоянием тонких волокон, которые вовлекаются в патологический процесс раньше всего, а прогрессированием страдания толстых волокон. По нашему мнению, важно включать в исследование больных с одним типом СД, а также больных с ДПН-1 или ДПН-2а, отдельно выделяя пациентов с ДПН-2b, не включать больных с гликогеоглобином более 7,5%. Следует отметить необходимость соблюдения техники ЭМГ-обследования. Опытным ЭМГ-специалистам хорошо известно, что даже незначительные изменения позиции стимулирующих и отводящих электродов могут серьезно влиять на получаемые данные. Все это должно заранее обсуждаться, поскольку сказывается на результатах исследования.

Заключение

На сегодняшний день АЛК – основной препарат для лечения ДПН, который дает хорошие результаты в клинической практике. По данным многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализов, использование АЛК внутривен-



* p = 0,025.

Динамика неврологических нарушений по шкале NIS-LL в группе АЛК и группе плацебо: ≤ -2 баллов – улучшение, от > -2 до < 2 баллов – без изменений, ≥ 2 баллов – прогрессирование



но (14–15 инфузий) и перорально (600 мг в течение 1,5–2 месяцев) у больных СД с ДПН приводит к достоверному уменьшению спонтанных сенсорных феноменов (по TSS) и неврологического дефицита (по NIS-LL), что можно считать симптом-модифицирующим действием. При внутривенном введении АЛК (14–15 инфузий) продолжительность эффекта составляет не менее полугода (табл. 4) [45]. Имеются определен-

ные свидетельства болезнью-модифицирующего эффекта АЛК при ДПН. В частности в исследовании ALADIN II оценивалось использование длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН. АЛК должна применяться курсами в течение двух – шести месяцев. Длительный прием АЛК (годами) станет возможным только после проведения дополнительных многолетних исследований

Таблица 4. Продолжительность эффекта трехнедельного курса лечения АЛК (шкала TSS, баллы)

Группа	До лечения	После трех недель лечения	Через месяц	Через шесть месяцев
Плацебо	9,78 ± 1,23	6,16 ± 1,95	6,52 ± 1,61	7,36 ± 1,31
АЛК	9,46 ± 1,01	3,29 ± 1,49*	2,60 ± 1,18*	4,39 ± 2,01*

* $p < 0,05$.

с использованием согласованных экспертами клинических, биохимических, нейрофизиологических и морфологических критериев. *

Литература

1. Ang L., Jaiswal M., Martin C., Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials // *Curr. Diab. Rep.* 2014. Vol. 14. № 9. ID 528.
2. Stino A.M., Smith A.G. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome // *J. Diabetes Investig.* 2017. Vol. 8. № 5. P. 646–655.
3. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
4. Shabeeb D., Najafi M., Hasanzadeh G. et al. Electrophysiological measurements of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review // *Diabetes Metab. Syndr.* 2018. Vol. 12. № 4. P. 591–600.
5. Фокина А.С., Строков И.А., Демура Т.А. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления // *ПМЖ.* 2017. Т. 25. № 9. С. 572–578.
6. Lauria G., Lombardi R., Camozzi F., Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy // *Histopathology.* 2009. Vol. 54. № 3. P. 273–285.
7. Malik R.A., Kallinikos P., Abbott C.A. et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients // *Diabetologia.* 2003. Vol. 46. № 5. P. 683–688.
8. Jiang M.S., Yuan Y., Gu Z.X., Zhuang S.L. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic neuropathy: a meta-analysis // *Br. J. Ophthalmol.* 2016. Vol. 100. № 1. P. 9–14.
9. Loseth S., Stalberg E., Jorde R., Mellgren S.L. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction study // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255. № 8. P. 1197–1202.
10. Petropoulos I.N., Ponirakis G., Khan A. et al. Diagnosing diabetic neuropathy: something old, something new // *Diabetes Metab. J.* 2018. Vol. 42. № 4. P. 255–269.
11. Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // *Невроно-мышечные болезни.* 2012. № 1. С. 25–31.
12. Ziegler D., Papanas N., Vinic A.L., Shaw J.E. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. Vol. 126. P. 3–22.
13. Ziegler D., Behler M., Schroers-Teuber M., Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes // *BMJ Open.* 2015. Vol. 5. № 6. ID e006559.
14. Babizhayev M.A., Nosikov V.V., Stokov I.A. et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients // *Cell. Biochem. Biophys.* 2015. Vol. 71. № 3. P. 1425–1443.
15. Papanas N., Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015 // *Rev. Diabet. Stud.* 2015. Vol. 12. № 1-2. P. 48–62.
16. Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.
17. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
18. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature.* 2001. Vol. 414. № 6865. P. 813–820.
19. Malic R.A., Newrick P.G., Sharma A.K. et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and severity of neuropathy // *Diabetologia.* 1989. Vol. 32. № 2. P. 92–102.
20. Giannini C., Dyck P.J. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus // *Ann. Neurol.* 1994. Vol. 36. № 3. P. 408–415.
21. Miranda-Massari J.R., Gonzalez M.J., Jimenez F.J. et al. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control // *Curr. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 6. № 4. P. 260–273.
22. Boulton A.J., Kempler P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013. Vol. 29. № 5. P. 327–333.
23. Rochette L., Ghibu S., Muresan A. et al. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. № 12. P. 1021–1027.
24. Строков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Вып. 32. Неврология и психиатрия. № 3. С. 40–46.

Неврология



25. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
26. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.
27. Строчков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
28. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. Vol. 26. № 11–12. P. 1495–1500.
29. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
30. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
31. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
32. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat. Endocrinol.* 2004. Vol. 3. № 3. P. 173–189.
33. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
34. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H., Gries F.A. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
35. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
36. Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? // *Neth. J. Med.* 2010. Vol. 68. № 4. P. 158–162.
37. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. ID 456279.
38. Lee W.Y., Orestes P., Latham J. et al. Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. № 30. P. 9500–9509.
39. Строчков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота – основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике // *Медицинский совет*. 2016. № 17. С. 28–33.
40. Garcia-Alcala H., Santos Vichido C.I., Islas Macedo S. et al. Treatment with α -lipoic acid over 16 weeks in type 2 diabetic patients with symptomatic polyneuropathy who responded to initial 4-week high-dose loading // *J. Diabetes Res.* 2015. Vol. 2015. ID 189857.
41. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
42. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
43. Bönhof G.J., Herder C., Strom A. et al. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy // *Endocr. Rev.* 2018. [Epub. ahead of print].
44. Бреговская А.В., Бабенко А.Ю., Гринева Е.В. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования // *PMЖ. Эндокринология*. 2018. Т. 26. № 1-1. С. 41–46.
45. Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // *Abstracts of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB*. Regensburg, Germany, September 2-5, 2004. P. 195.

Pathogenetic Therapy of Diabetic Polyneuropathy with Alpha-Lipoic Acid from the Point of View of Evidence-Based Medicine

I.A. Strokov, PhD, L.T. Akhmedzhanova, PhD, A.S. Fokina, A.N. Barinov, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Igor Alekseyevich Strokov, strigoral@mail.ru

The article describes the pathogenic mechanisms, risk factors, methods of diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy – one of the most widespread complications of diabetes. The evidence base of clinical application of injectable and tablet forms of alpha-lipoic acid as a means of pathogenetic therapy in diabetic polyneuropathy is analyzed.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, diagnosis, treatment, alpha-lipoic acid

Главное медицинское управление
Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Научно-практическая конференция

Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике

20 марта 2019

Председатель

С. А. Чорбинская — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ

Место проведения конференции

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, большой конференц-зал
(вход через проходную с Калошина пер., д. 3, стр. 2).

Проезд до ст. метро «Смоленская», «Арбатская», «Кропоткинская».

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Документация по данному учебному мероприятию
представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий
и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)



Скелетно-мышечная боль: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ обезболивания

Скелетно-мышечная боль лидирует среди причин временной и стойкой нетрудоспособности, существенно снижает качество жизни и является тяжелым социально-экономическим бременем как для пациентов, так и для государства и общества. В рамках симпозиума, состоявшегося при поддержке компании «Тева», ведущие российские специалисты обсудили вопросы лечения пациентов со скелетно-мышечной болью, рассмотрели преимущества новой лекарственной формы одного из наиболее эффективных и безопасных нестероидных противовоспалительных препаратов – ацеклофенака.



Д.м.н.
А.Е. Каратеев

Открыл симпозиум д.м.н. Андрей Евгеньевич КАРАТЕЕВ (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой), который отметил, что для пациента боль – наиболее тягостное проявление любого заболевания, в особенности скелетно-мышечной системы, важнейшая причина временной и стойкой потери тру-

Лечение острой и хронической скелетно-мышечной боли: возможности междисциплинарного консенсуса

доспособности и одна из главных причин обращения за медицинской помощью. При этом пациенты обращаются к различным специалистам: неврологам, ревматологам, терапевтам, хирургам/травматологам, что обуславливает необходимость выработки единой междисциплинарной тактики ведения таких больных.

Болевой синдром – тяжелый стресс для организма, сопровождающийся активацией симпатoadреналовой системы, возбуждением центральной нервной системы, усилением сердечного выброса и частоты сердечных сокращений, учащением дыхания, снижением почечной фильтрации и торможением перистальтики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Известно, что у пациентов с боле-

вым синдромом гораздо выше, чем в популяции, частота сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, артериальная гипертензия и тромбоз¹.

Некупированная боль – одна из главных причин развития тяжелых осложнений со стороны сердца, легких и кишечника у хирургических пациентов (послеоперационного инфаркта миокарда, тромбоэмболии почечной артерии, нарушения работы кишечника, пареза кишечника)². При одном из самых распространенных заболеваний в популяции – остеоартрозе длительно персистирующая боль способствует прогрессированию состояния^{3, 4}. Приведенные данные

¹ Zhu K., Devine A., Dick I.M., Prince R.L. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women // Spine. 2007. Vol. 32. № 18. P. 2012–2018.

² Carpintero P., Caeiro J.R., Carpintero R. et al. Complications of hip fractures: a review // World J. Orthop. 2014. Vol. 5. № 4. P. 402–411.

³ Bastick A.N., Belo J.N., Runhaar J., Bierma-Zeinstra S.M. What are the prognostic factors for radiographic progression of knee osteoarthritis? A meta-analysis // Clin. Orthop. Relat. Res. 2015. Vol. 473. № 9. P. 2969–2989.

⁴ De Rooij M., van der Leeden M., Heymans M.W. et al. Prognosis of pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2016. Vol. 68. № 4. P. 481–492.



Сателлитный симпозиум компании «Тева»

убедительно подтверждают, что боль нельзя терпеть, необходимо добиваться ее полного купирования или контроля на минимально возможном уровне.

Лечение боли должно быть последовательным, комплексным и учитывать этиопатогенетические факторы. Поскольку определяющее значение в патогенезе боли имеет воспаление, важную роль в лечении болевого синдрома играют лекарства с противовоспалительным потенциалом, среди которых препаратами первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП воздействуют не только на воспаление, но и на такие механизмы развития боли, как неофиброгенез, неоангиогенез, периферическая и центральная сенситизация.

При выборе конкретного НПВП нужно учитывать не только силу и быстроту наступления эффекта, но и переносимость и безопасность препарата, поскольку у подавляющего большинства пациентов со скелетно-мышечной болью есть факторы риска сердечно-сосудистых или желудочно-кишечных осложнений^{5, 6}. Кроме того, НПВП должен иметь удобный режим приема и до-

ступную стоимость⁷. По мнению А.Е. Каратеева, указанным критериям соответствует ацеклофенак – один из наиболее популярных во всем мире НПВП (296 коммерческих наименований). Ацеклофенак эффективно купирует как острую, так и хроническую боль.

В клиническом исследовании 85% пациентов с различными ревматическими заболеваниями оценили терапию ацеклофенаком как «очень хорошую», а 32% отметили, что боль полностью прошла⁸.

Сравнение эффективности ацеклофенака и диклофенака при острой боли в нижней части спины показало, что ацеклофенак лучше купировал боль и при этом реже приводил к развитию осложнений⁹. Тот факт, что прием ацеклофенака ассоциируется с низким риском развития ЖКТ-кровотечений, был установлен также в метаанализе 28 исследований¹⁰. Было показано, что безопасность ацеклофенака даже выше, чем у целекоксиба, который считается золотым стандартом переносимости среди НПВП. Сегодня на фармацевтическом рынке появился ацеклофенак с модифицированным высвобождением – препарат Ацеклагин®.

Он содержит 200 мг ацеклофенака и отличается высокой биодоступностью: максимальная концентрация отмечается уже через 1,25–3 часа после приема, а продолжительность действия достигает 24 часов.

Биоэквивалентность лекарственной формы ацеклофенака с модифицированным высвобождением (200 мг один раз в день натощак/после еды) и обычного ацеклофенака (100 мг два раза в день натощак) подтверждена в клиническом исследовании. Не обнаружено различий в пиковой концентрации и концентрации препарата в крови при использовании обычного ацеклофенака два раза в день натощак и ацеклофенака с модифицированным высвобождением как натощак, так и после еды¹¹.

В клинических исследованиях показано, что динамика снижения выраженности боли на фоне приема ацеклофенака с модифицированным высвобождением и обычного ацеклофенака при боли в спине практически не различалась¹². В другом исследовании при сходном клиническом эффекте ацеклофенак с модифицированным высвобождением переносился гораздо лучше, чем обычный ацеклофенак. Кроме того, на фоне приема ацеклофенака с модифи-

⁵ Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, в популяции СНГ // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 6. С. 600–606.

⁶ 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. Т. 9. № 1. С. 4–23.

⁷ Milder T.Y., Lipworth W.L., Williams K.M. et al. «It looks after me»: how older patients make decisions about analgesics for osteoarthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2011. Vol. 63. № 9. P. 1280–1286.

⁸ Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain // Curr. Med. Res. Opin. 2002. Vol. 18. № 3. P. 146–153.

⁹ Schattenkirchner M., Milachowski K. A double-blind, multicentre, randomised clinical trial comparing the efficacy and tolerability of aceclofenac with diclofenac resinate in patients with acute low back pain // Clin. Rheumatol. 2003. Vol. 22. № 2. P. 127–135.

¹⁰ Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.

¹¹ Bae S.K., Kim S.H., Lee H.W. et al. Pharmacokinetics of a new once-daily controlled-release formulation of aceclofenac in Korean healthy subjects compared with immediate-release aceclofenac and the effect of food: a randomized, open-label, three-period, crossover, single-centre study // Clin. Drug Investig. 2012. Vol. 32. № 2. P. 111–119.

¹² Yang J.H., Suk K.S., Lee B.H. et al. Efficacy and safety of different aceclofenac treatments for chronic lower back pain: prospective, randomized, single center, open-label clinical trials // Yonsei Med. J. 2017. Vol. 58. № 3. P. 637–643.

Неврология



цированным высвобождением пациенты реже нуждались в дополнительном обезболивании парацетамолом¹³.

В заключение профессор А.Е. Каратеев подчеркнул, что ацеклофенак с модифицированным высвобождением – эффективный

инструмент в терапии боли, обладающий значимыми преимуществами по сравнению со стандартным ацеклофенаком.



К.м.н.
О.С. Давыдов

На сегодняшний день существуют разнообразные классификации боли в спине. Так, боль различают по локализации (цервикалгия, торакалгия, люмбагия и др.). По длительности и течению выделяют острую, подострую и хроническую боль. В зависимости от причин возникновения боли в спине подразделяют на специфические и неспецифические. К.м.н. Олег Сергеевич ДАВЫДОВ (Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии) напомнил, что неспецифические боли в спине носят доброкачественный характер. Они, как правило, связаны с механической причиной, приводящей к перегрузке мышечно-связочного аппарата позвоночника (мышечно-тонический синдром паравертебральных мышц, растяжение связочного аппарата, дисфункция межпозвонковых суставов и крестцово-подвздошных сочленений). Специфические боли в спине

Острая неспецифическая боль в спине: от поиска источника к прогнозу заболевания

могут быть следствием остеомиелита, спондилоартрита, первичных и метастатических опухолей позвоночника, эпидурита, перелома позвоночника и т.д. Диагностика боли в спине подразумевает прежде всего исключение именно специфических причин боли и неврологической патологии. Для скрининга предлагается использовать систему «красных флажков». К симптомам опасности относятся возраст моложе 18 лет и старше 50 лет, злокачественное новообразование, недавняя травма спины, длительное использование глюкокортикостероидов, ВИЧ-инфекция, необъяснимая потеря массы тела, лихорадка, структурная деформация позвоночника, необычная локализация и др.

Залог успешного лечения боли в спине – тщательная диагностика. Ведущее значение имеют выяснение жалоб, сбор анамнеза, общесоматическое обследование. При подозрении на поражение спинного мозга или спинномозгового корешка проводится неврологическое обследование. В типичных случаях острой неспецифической боли нет необходимости в использовании инструментальных методов (рентгенографии, магнитно-резонансной или компьютерной томографии и др.). Повторное обследование выполняется, если

состояние пациента не улучшается в течение нескольких недель или интенсивность боли нарастает¹⁴.

Терапия острой боли в спине преследует такие цели, как уменьшение интенсивности боли, помощь в скорейшем возвращении к активному образу жизни, предупреждение трансформации острой боли в хроническую. Согласно рекомендациям Российского общества по изучению боли по лечению острой неспецифической (скелетно-мышечной) поясничной боли, пациентам показано назначение НПВП и миорелаксантов¹⁵. В целом, все препараты из группы НПВП оказывают противовоспалительный и болеутоляющий эффект, превышающий таковой парацетамола. Однако они отличаются профилем безопасности, поэтому при назначении НПВП необходимо помнить об их возможном гастро-, кардио- и нефротоксическом действии, связанном с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2. Считается, что ингибирование ЦОГ-1 обуславливает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Именно на оценке риска возникновения побочных эффектов, по мнению О.С. Давыдова, и должен базироваться выбор препарата. В соответствии с ал-

¹³ Pareek A., Chandurkar N., Gupta A. et al. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study // J. Pain. 2011. Vol. 12. № 5. P. 546–553.

¹⁴ Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S169–S191.

¹⁵ Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 2. С. 4–11.



Сателлитный симпозиум компании «Тева»

горитмом назначения НПВП при высоком риске развития осложнений следует выбирать более щадящие препараты.

В этом отношении может быть интересен ацеклофенак, который ингибирует преимущественно экспрессию ЦОГ-2 и таким образом приближается к селективным НПВП, а потому при высокой эффективности оказывает гораздо меньшее повреждающее действие на слизистую ЖКТ. По данным метаанализа, на фоне приема ацеклофенака суммарный риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ был ниже по сравнению с таковым у других НПВП¹⁰. В еще одной работе уровень безопасности ацеклофенака в отношении риска развития осложнений со стороны ЖКТ превосходил таковой napроксена, пироксикама, ацетаминофена, притом что ацеклофенак продемонстрировал наилучшую эффективность среди всех НПВП, значительно снизив интенсивность боли¹⁶.

Анализ результатов российских исследований также подтверждает высокую эффективность и безопасность ацеклофенака в терапии боли. Так, среднее уменьшение интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале на фоне лечения ацеклофенаком

составило 47,1%. Полное купирование боли через 14 дней отметили 64,6% больных. Наряду с этим суммарная частота нежелательных явлений при использовании ацеклофенака была существенно ниже, чем при применении препаратов сравнения – 8,8 и 20,5% соответственно¹⁷.

В ряде современных исследований изучались фармакокинетические параметры ацеклофенака и ацеклофенака с модифицированным высвобождением (препарат Ацеклагин®). Для оценки фармакокинетики с клинической точки зрения одними из самых важных параметров являются достижение максимальной концентрации в крови (T_{max}) и время полувыведения. По данным исследований, у ацеклофенака с модифицированным высвобождением максимальная концентрация в крови отмечалась через $1,5 \pm 0,7$ часа, тогда как у ацеклофенака – через $3,0 \pm 2,1$ часа. Время полувыведения составило $5,0 \pm 2,1$ и $2,1 \pm 0,9$ часа соответственно. Таким образом, ацеклофенак с модифицированным высвобождением (Ацеклагин®) обеспечивает более быстрое наступление эффекта и притом имеет удобный однократный режим приема¹¹.

Эффективность ацеклофенака с модифицированным высвобождением подтверждается клиническими исследованиями. Так, при хронической боли в нижней части спины через две недели терапии ацеклофенак с модифицированным высвобождением был даже чуть более эффективен, чем обычный ацеклофенак. На фоне терапии ацеклофенаком с модифицированным высвобождением выраженность боли по Визуальной аналоговой шкале, как и динамика индекса Освестри, значительно уменьшилась по сравнению с обычным ацеклофенаком. Через две недели терапии качество жизни пациентов было достоверно выше на фоне приема ацеклофенака с модифицированным высвобождением по сравнению с исходным уровнем и с таковым на фоне терапии стандартным ацеклофенаком. По количеству побочных эффектов обе формы были сопоставимы¹².

«Результаты исследований позволяют сделать вывод, что Ацеклагин® обеспечивает одновременно быстрое и длительное обезболивание и сравним со стандартным ацеклофенаком по эффективности и безопасности у пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом», – подвел итог выступлению О.С. Давыдов.

Неврология

Фенотипы пациентов со скелетно-мышечной болью

Как отметил д.м.н., профессор Алексей Борисович ДАНИЛОВ (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), на течение заболевания и результат терапии оказывают влияние множество факторов, в том числе эмоциональный статус пациента, его биопатофизиологический и психосоциальный фенотип.

Не вызывает сомнений, что личностные особенности способны модулировать восприятие болевых ощущений. Пациент может пренебрегать тяжестью заболевания или игнорировать сам факт болезни, а может осознавать, что утрирует ситуацию, но самостоятельно быть не в силах преодолеть панику. Некоторые больные могут даже получать удовлетво-



Д.м.н., профессор
А.Б. Данилов

¹⁶ Patel P.B., Patel T.K. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Rheumatol. 2017. Vol. 4. № 1. P. 11–18.

¹⁷ Каратеев А.Е., Цурган А.В. Ацеклофенак: опыт российских исследований // Современная ревматология. 2017. Т. 11. № 4. С. 89–94.



рение от того, что болезнь освобождает их от ряда неприятных обязанностей, или, имея рентные установки, стремиться «нажиться» на заболевании – материально или морально.

Нельзя недооценивать психоэмоциональный фон. Часто пациенты с болью в спине страдают депрессией, нарушениями сна, когнитивными нарушениями. Например, при хронической радикулопатии объем нейронов префронтальной коры и таламуса справа уменьшается на 5–11%, что равнозначно атрофии мозга за 10–20 лет¹⁸. На состояние пациента могут влиять и коморбидные заболевания (сердечно-сосудистая патология, нарушения ЖКТ, избыточная масса тела), а также низкий уровень физической активности и социальная изоляция. Все эти факторы следует учитывать при определении тактики лечения, которая подразумевает комплекс мер, включающий прием современных лекарственных средств, психологическую коррекцию и социальную адаптацию.

Важно стимулировать пациента выполнять предписанные рекомендации. Как можно повысить комплаентность терапии? Один из методов – учитывать режим приема препаратов. Наиболее высокая приверженность к лечению отмечена при однократном приеме препарата¹⁹. Поэтому если есть выбор между стандартным ацеклофенаком, который принимается дважды в день, или обладающим схожими эффективностью и безопасностью ацеклофенаком с модифицированным высвобождением, который принимается один раз в день, очевидно, лучше отдать предпочтение препарату с однократным приемом. Профессор А.Б. Данилов подчеркнул, что нужно не просто назначить лечение, обещая пациенту

выздоровление, а сформировать адекватные ожидания от терапии, поставив реалистичные цели, предоставив инструкции, инструменты для их достижения и психологическую поддержку. Могут быть полезны когнитивно-поведенческая терапия, техники стресс-менеджмента. С помощью различных методик пациентов с болевым синдромом обучают управлять стрессом, снижать мышечное напряжение, уменьшать уровень тревожности. Исследования показывают, что через два месяца на фоне проведения психотерапевтических мероприятий у пациентов улучшается настроение,

возникает чувство уверенности, повышается мотивация, снижается уровень агрессии. Пациенты начинают верить в возможность преодоления трудностей и выздоровление.

Таким образом, восприимчивость к скелетно-мышечной боли зависит от многих факторов: биологических, психологических и социальных. Для достижения успеха в лечении неспецифической боли в спине в реальной клинической практике необходимо воздействовать не только на физиопатологические причины боли, но и на когнитивные, эмоциональные и поведенческие факторы.

Заключение

Препаратами первой линии при скелетно-мышечной боли остаются НПВП, обладающие комплексным (обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим) действием. Они эффективно купируют основные симптомы, связанные с патологией органов опорно-двигательного аппарата.

Уход с российского рынка Катадалона (флупиртина) негативно сказался на качестве и доступности помощи пациентам, нуждающимся в обезболивании. В этой связи своевременным оказалось появление нового препарата Ацеклагин® (ацеклофенак) производства компании «Тева» – одного из лидеров мировой фармацевтической отрасли.

Ацеклагин® выпускается в форме таблеток с модифицированным высвобождением, изготовленных по специальной технологии Clanza^{®20}. Препарат предназначен для приема один раз в сутки, обеспечивает быстрое наступ-

ление противовоспалительного и анальгезирующего эффекта, который сохраняется в течение 24 часов. Клинические исследования показали, что при болевом синдроме Ацеклагин® сравним со стандартным ацеклофенаком по эффективности и безопасности. Однако за счет модифицированной формы таблетки Ацеклагин® меньше раздражает слизистую ЖКТ, хорошо переносится, а благодаря однократному приему повышает приверженность пациентов к лечению. Ацеклагин® показан к применению для купирования воспаления и болевого синдрома при люмбаго, зубной боли, плечелопаточном периартрите, ревматическом поражении мягких тканей, для симптоматического лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и анкилозирующего спондилита, а также при дисменорее. Препарат может назначаться в качестве симптоматического средства для купирования боли и воспаления. *

¹⁸ Apkarian A. V., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. № 46. P. 10410–10415.

¹⁹ Claxton A. J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin. Ther. 2001. Vol. 23. № 8. P. 1296–310.

²⁰ Технология производства таблеток с модифицированным высвобождением, применяемая для ЛП Clanza[®] CR («Корея Юнайтед Фарм. Инк.», Южная Корея).

ВРЕМЯ НОВЫХ ЛЕГЕНД

Окончание одной легенды – это всегда начало следующей. Так на место славных флупиртинов приходит Ацеклагин®.

Начните время новых легенд!



**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ АЦЕКЛОФЕНАК В РОССИИ
С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**
И ПРИЕМОМ 1 РАЗ В ДЕНЬ¹**

Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ацеклагин®

Торговое наименование: Ацеклагин®. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** ацеклофенак. **Лекарственная форма:** таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). **Код АТХ:** M01AB16. **Показания к применению:** купирование воспаления и болевого синдрома при люмбаго, зубной боли, плечелопаточном периартрите, ревматическом поражении мягких тканей, для симптоматического лечения ревматоидного артрита, остеоартроза и анкилозирующего спондилита. Симптоматическая терапия, уменьшение боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет. **Дисменорея.** **Противопоказания:** повышенная чувствительность к ацеклофену или вспомогательным компонентам препарата; бронхоспазм, ринит или крапивница после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВП в анамнезе (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты — риносинусит, крапивница, полипы слизистой оболочки полости носа, бронхиальная астма); эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в фазе обострения (в т. ч. язвенный колит, болезнь Крона); желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него; тяжелая сердечная недостаточность (II–IV класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или артерий головного мозга; период после проведения аортокоронарного шунтирования; тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в активной стадии; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин.), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; нарушения кровотока и коагуляции; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **С осторожностью:** заболевания печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, снижение объема циркулирующей крови (в том числе после обширных оперативных вмешательств), ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная, и печеночная, и сердечная недостаточность, клиренс креатинина менее 60 мл/мин., язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, пожилой возраст, длительное применение НПВП, тяжелые соматические заболевания, алкоголизм. **Способ применения и дозы (полную информацию см. в инструкции по применению):** внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды. Рекомендованная суточная доза для взрослых составляет 200 мг при однократном приеме (1 таблетка в сутки). **Нежелательные реакции (полную информацию о побочных эффектах см. в инструкции по применению):** наиболее частыми нежелательными реакциями были: головокружение; диспепсия, боль в животе, тошнота, диарея; повышение активности «печеночных» ферментов.

Форма выпуска: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг. По 10 таблеток в блистер из ПВДХ/алюминиевой фольги. 1, 3 или 10 блистеров с инструкцией по применению в пачку картонную. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Рег. номер:** ЛП-004818-230418. ACN-RU-NP-00001-HCP.

Препарат отпускается по рецепту.

Для информирования медицинских специалистов, не для демонстрации пациентам. Реклама. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению препарата Ацеклагин®.

¹. Инструкция по медицинскому применению препарата Ацеклагин®, *технология производства таблеток с модифицированным высвобождением, применяемая для ЛП Clanza® CR (Корея Юнайтед Фарм. Инк., Южная Корея). **единственный зарегистрированный в России ацеклофенак с модифицированным высвобождением действующего вещества (www.girls.rosminzdrav.ru 19.10.2018).

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 495 664-22-34, факс: +7 495 664-22-35, e-mail: info@teva.ru, www.teva.ru

ACN-RU-00005-HCP



Остеоартрит и боль в спине: от теории к повседневной практике. Основы комплексной терапии и реабилитации

Социальная значимость остеоартрита обусловлена широкой распространенностью заболевания, связанной с ним преждевременной потерей трудоспособности, высокой частотой инвалидизации и резким снижением качества жизни. В рамках симпозиума, прошедшего при поддержке компании «Биотехнос», были представлены современные данные о патогенезе остеоартрита, в частности роли провоспалительных цитокинов в деградациии хряща, рассмотрены возможности симптоматической и патогенетической терапии.



Д.м.н., профессор
В.И. Мазуров

Остеоартрит (ОА) – одно из наиболее распространенных скелетно-мышечных заболеваний. Согласно статистике, которую привел академик РАН, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург), им страдают около 50% людей старше 60 лет во всем мире. Ожидается дальнейший рост заболеваемости в связи со старением населения и высокой частотой ожирения. По некоторым

Проблемы остеоартрита в практике терапевта: что нового

данным, к 2030 г. ОА будет лидировать среди причин инвалидизации в общей популяции.

ОА принято разделять на первичный (идиопатический) и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний. При локальной форме первичного ОА поражаются один или два сустава (суставы кистей, позвоночника, коленные, тазобедренные суставы), а при генерализованной – три и более различных суставных групп. Самой частой и характерной локализацией первичного ОА являются коленные суставы (46%) и суставы кистей рук (16%). Вторичный ОА может развиваться вследствие ряда причин: предшествующей травмы сустава, врожденной дисплазии опорно-двигательного аппарата (синдрома гипермобильности, болезни Пертеса), метаболических нарушений (ожирения, охроноза, болезни Вильсона – Коновалова, Гоше), эндокринопатий (сахарного диабета, акромегалии, гиперпара-

тиреоза, гипотиреоза), болезней отложения кальция и др.

В зависимости от этиологических и патогенетических механизмов, а также клинических особенностей выделяют различные фенотипы ОА: генетически детерминированный, эстрогензависимый, возраст-ассоциированный, посттравматический и метаболический, в том числе диабет-индуцированный. Каждый фенотип требует особой терапевтической тактики, поэтому понимание особенностей фенотипических вариантов течения ОА позволяет индивидуализировать лечение. Если ранее ОА рассматривали как дегенеративный процесс и неизбежный результат старения организма, то сегодня считается, что ОА – это аномальное ремоделирование тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной, соединительнотканной), определяемое провоспалительными медиаторами: интерлейкинами 1-бета, 6, 8, 17, фактором некроза опухоли альфа¹.

¹ Беляева И.Б., Мазуров В.И. Современные возможности патогенетической терапии остеоартрита на молекулярно-клеточном уровне // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2017. Т. 1. № 1. С. 26–30.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

В хондроцитах эти цитокины повышают синтез протеиназ, особенно металлопротеиназ, снижают синтез коллагена II и IX типов, протеогликанов, стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, оказывающих токсическое действие на хрящ. В развитии воспаления участвуют и другие медиаторы, в частности простагландины, образующиеся в процессе метаболизма арахидоновой кислоты. Существенную роль в прогрессировании дегенерации хряща играет нарушение синтеза анаболических медиаторов – инсулиноподобного фактора роста I и трансформирующего фактора роста, в результате чего катаболические процессы начинают преобладать над анаболическими.

Профессор В.И. Мазуров охарактеризовал общие подходы к лечению ОА, подчеркнув значимость нелекарственных методов. Так, снижение индекса массы тела всего на 4% приводит к уменьшению интенсивности болевого синдрома на 25%. Кроме того, пациентам с ОА рекомендуется поддерживать достаточную физическую активность, при этом избегая интенсивной нагрузки на суставы. В медикаментозном лечении ОА применяется широкий спектр различных групп лекарственных средств. Среди них препараты местного (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП) и системного действия (парацетамол/НПВП, симптоматические препараты замедленного действия, структурно-модифицирующие хрящ (Symptomatic Slow-Active Drug in Osteoarthritis – SYSADOA), дулоксетин, опиоидные анальгетики), а также препараты для внутрисуставного введения (глюкокортикоиды, гиалуроновая кислота).

Лечение ОА начинают с быстродействующих обезболивающих препаратов, преимущественно с НПВП. Благодаря противовоспалительному, анальгетическому и жаропонижающему эффекту, они способствуют уменьшению боли и улучшению функции суставов. Эта группа лекарственных средств широко представлена на российском фармацевтическом рынке. Выбирая конкретный препарат, следует руководствоваться отечественными клиническими рекомендациями по рациональному использованию НПВП² и учитывать индивидуальный риск развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с ОА чаще, чем в популяции, страдают ишемической болезнью сердца (87,4%), артериальной гипертензией (44,6%), гастритом и гастроудоденитом (36,6%), ожирением (21,1%). При высокой коморбидности препаратами выбора могут стать умеренно селективные НПВП, которые обладают улучшенным профилем безопасности по сравнению с неселективными. Одним из таких НПВП является мелоксикам. Он благоприятно влияет на метаболизм хрящевой ткани и наряду с ацеклофенаком и кетопрофеном относится к НПВП, обладающим хондропротективным эффектом. Мелоксикам оказывает анаболическое действие, ингибирует интерлейкины 1-бета и 6, фактор некроза опухоли альфа, экспрессирует факторы роста, включая трансформирующий фактор роста I, инактивирует свободные радикалы, подавляет высвобождение лизосомальных ферментов, тормозит апоптоз хондроцитов, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты³.

В этой связи назначение мелоксикама может иметь преимущества при ОА. Профессор В.И. Мазуров подчеркнул, что НПВП нужно применять длительными курсами, а не в режиме «по требованию», поскольку у больных ОА с постоянным приемом НПВП частота обострений меньше, чем у пациентов с ОА, принимавших НПВП в интермиттирующем режиме.

Из группы SYSADOA докладчик выделил оригинальный препарат Алфлутоп. В его состав входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща (хондроитин-4 сульфат, хондроитин-6 сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), глюкуроновая кислота, глицерофосфолипидные соединения, миоинозитолфосфаты, аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом. Алфлутоп блокирует процессы дегенерации матрикса хряща, снижая уровень катаболизма в матриксе и уровень свободных радикалов, а также поддерживает физиологическое соотношение между процессами анаболизма и катаболизма в хряще, активируя биосинтез структурных белков внеклеточного матрикса за счет увеличения уровня трансформирующего фактора роста бета (цитокина, подавляющего воспалительный процесс). В российском многоцентровом слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании на фоне приема Алфлутопа отмечалось снижение уровня маркера дегенерации хряща С-концевых перекрестных телопептидов коллагена II типа (СТХ-II)⁴. Исходя из полученных

Неврология

² Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. Прил. 1. С. 1–29.

³ Бадокин В.В. Мультифакторность механизмов действия нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрозе // Современная ревматология. 2009. Т. 3. № 4. С. 81–87.

⁴ Алексеева Л.И., Шаропова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.



XIII Национальный конгресс терапевтов

результатов, включая данные рентгеновской визуализации, был сделан вывод о структурно-модифицирующем эффекте Алфлутопа при ОА коленных суставов.

Еще один представитель SYSADOA – диацереин. При ОА вырабатывается недостаточно антагониста интерлейкина 1, чтобы блокировать этот провоспалительный цитокин. Диацереин ингибирует выработку и активность интерлейкина 1, подавляет экспрессию рецепторов к нему на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к этому цитокину. Проанаболическое действие

препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста бета-1 и бета-2, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща. У пациентов с ОА коленных суставов прием диацереина способствовал быстрому и значимому уменьшению болевого синдрома и скованности, улучшению функционального состояния суставов. Плейотропные эффекты препарата позволили не только снизить массу тела, но и улучшить течение состояний, ассоциированных с метаболичес-

ким синдромом. На фоне лечения наблюдалось достоверное снижение индекса массы тела, уровней липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевой кислоты⁵. Важное преимущество диацереина – возможность назначения пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и имеющим противопоказания к приему НПВП⁶.

Таким образом, терапия ОА представляет собой сложную, но выполнимую задачу, поскольку в настоящее время есть целый ряд эффективных и безопасных препаратов и для симптоматического, и для патогенетического лечения.



Д.м.н., профессор
А.М. Лиля

Комплексный подход к лечению остеоартрита. Открываем новые возможности

ного поражения эндокарда, миокарда или перикарда, в каждом случае приводя к застойной сердечной недостаточности, так и недостаточность сустава развивается вследствие первичных нарушений в суставном хряще, подлежащей кости, синовиальной оболочке и околосуставных мышцах, в каждом случае вызывая синдром, который врачи определяют как ОА⁷. В этой связи очевидно, что терапия должна быть направлена на все звенья патогенеза ОА.

Оптимальная схема лечения ОА, по мнению профессора А.М. Лилы, представлена в рекомендациях Европейского общества клиницистов и экономических аспектов остеопороза, остео-

артрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата⁸. Значимое место в терапии ОА занимают SYSADOA, которые не только улучшают функциональную активность хряща, но и позволяют предотвратить хронизацию болевого синдрома. Известно, что SYSADOA не уступают НПВП по эффективности обезболивания. Так, применение хондроитина сульфата вместе с глюкозамина гидрохлоридом продемонстрировало сравнимую с целекоксибом эффективность у пациентов с ОА коленного сустава и сильной болью при лучшей безопасности⁹. Кроме того, использование этой комбинации замедляло потерю хрящевой ткани¹⁰.

Профессор, д.м.н. Александр Михайлович ЛИЛЯ (директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва) подчеркнул, что ОА – не просто патология хрящевой ткани, а патология всего сустава. Как сердечная недостаточность возникает в результате первич-

⁵ Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 2. С. 157–163.

⁶ Наумов А.В. Эффективность и безопасность диацереина в терапии хронической боли при остеоартрите у пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью и противопоказаниями к НПВП // Поликлиника. 2015. № 5-1. С. 33–38.

⁷ Brandt K. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. 5th ed. West Islip, NY: Professional Communications, 2010.

⁸ Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.

⁹ Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 37–44.

¹⁰ Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 3. P. 547–556.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Важно, что длительная терапия глюкозамина сульфатом снижает кумулятивный риск тотального эндопротезирования ($p = 0,026$)¹¹. Раньше считалось, что радикальное хирургическое вмешательство – панацея для пациента с ОА. Однако оказалось, что после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава у 46% пациентов сохранялся болевой синдром, а у 15% он стал еще более выраженным, чем до операции. Поэтому сегодня рекомендуется прибегать к хирургическому вмешательству, только если исчерпаны возможности консервативной терапии.

Существует мнение, что фармакотерапия при ОА позволяет контролировать боль, но не влияет на прогрессирование заболевания. Однако это не так. Установлено, что Алфлутоп ингибирует активность агрегганазы ADAMTS-4 – матричной металлопротеиназы, которая приводит к разрушению хрящевой ткани. Кроме того, пре-

парат повышает содержание фермента HAS1 (ответственно за синтез гиалуроновой кислоты, поддержание гомеостаза матрикса хряща), регулирует гомеостаз матричных белков хрящевой ткани¹². В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании был доказан структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при ОА коленных суставов. Препарат замедлял рентгенологическое прогрессирование ОА (сужение суставной щели и рост остеофитов) и уменьшал деградацию матрикса суставного хряща⁴. Диацереин также способен замедлять прогрессирование ОА. Препарат внутривенно блокирует активацию ядерного фактора транскрипции κB (NF- κB), тем самым уменьшая выработку провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1, 6, оксида азота и металлопротеиназ, вызывающих разрушение компонентов хрящевого матрикса¹³.

Статистически значимое улучшение, достигнутое у больных ОА коленного сустава через месяц от начала терапии диацереином, сохранялось до конца лечения¹⁴. Более того, состояние пациентов улучшалось в течение двух месяцев после прекращения лечения (эффект последствия), что немаловажно с учетом хронического течения заболевания. В заключение профессор А.М. Лиля отметил, что в ближайшей перспективе можно ожидать появления в клинической практике новых лекарственных средств. В настоящее время проходят испытания препараты, регулирующие метаболизм хряща, замедляющие его деградацию: наночастицы, содержащие диацереин, ингибитор ADAMTS-5, группа «малых» молекул, ингибитор Wnt-пути. Кроме того, ведутся разработки устройств, которые, механически разгружая коленный сустав, позволят повышать его функциональную активность без эндопротезирования.

Что важно знать практикующему врачу, когда на приеме пациент с болью и остеоартритом. Взгляд ревматолога

На методах диагностики и лечения ОА мелких суставов кистей сфокусировала выступление к.м.н. Елена Александровна ТАСКИНА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва), отметив, что ОА этой локализации чаще страдают женщины

и пациенты старшего возраста. ОА мелких суставов кистей характеризуется болью, скованностью и ограничением движений в дистальных межфаланговых суставах. Еще один признак – остеофиты на боковых поверхностях дистальных межфаланговых суставов (узелки Гебердена) и тыльно-боковой поверхности



К.м.н.
Е.А. Таскина

¹¹ Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.

¹² Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. «In vitro» chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Rom. Biotechnol. Letters. Vol. 22. № 6. P. 12047–12053.

¹³ Martin G., Bogdanowicz P., Domagala F. et al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis // Inflammation. 2003. Vol. 27. № 4. P. 233–246.

¹⁴ Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. № 12. P. 4055–4064.



проксимальных межфаланговых суставов (узелки Бушара).

Для диагностики ОА суставов кистей рук широко применяются критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов. Они просты в использовании и при этом обладают высокой чувствительностью (92%) и специфичностью (98%). Так, диагноз ОА мелких суставов кистей устанавливается при наличии следующих факторов:

- 1) боль или скованность (большинство дней предыдущего месяца);
- 2) костные разрастания двух и более суставов из десяти оцениваемых (первого запястно-пястного сустава обеих кистей, вторых и третьих дистальных межфаланговых суставов, вторых и третьих проксимальных межфаланговых суставов);
- 3) менее трех припухших пястно-фаланговых суставов;
- 4) (а) костные разрастания, включающие два и более дистальных межфаланговых сустава или (б) деформация одного и более суставов из десяти оцениваемых (см. п. 2).

Диагностика ОА не требует сложных инструментальных обследований, золотым стандартом считается обзорная рентгенография обеих кистей. К типичным признакам относятся сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты. Лабораторные исследования крови, как правило, не проводятся. Они могут применяться для подтверждения или исключения сопутствующих заболеваний, а также для скрининга воспалительных артритов, когда имеют место выраженные воспалительные симптомы и признаки, преимущественно при поражении

нетипичных для ОА суставов. Особого внимания требует эрозивный ОА, наиболее трудный для дифференциальной диагностики и лечения и имеющий неблагоприятный прогноз. Он развивается в межфаланговых суставах и характеризуется такими рентгенологическими изменениями, как субхондральные эрозии, подвывихи и костные анкилозы.

Е.А. Таскина отметила, что первичный прием, наблюдение и ведение диспансерной группы больных ОА суставов кистей может осуществлять врач общей практики. Консультация ревматолога требуется, если выявляются нетипичная локализация эрозии (лучезапястные, вторые – пятые запястно-пястные суставы и др.), пациент моложе 50 лет, или если он старше 50 лет, но у него есть припухлости, поражение пястно-фаланговых или нескольких групп суставов, постоянная боль, псориаз.

При ОА мелких суставов кистей проводится комплексная терапия, включающая и нефармакологические, и медикаментозные методы. Однако до недавнего времени у европейских и американских экспертов не было единого мнения о целесообразности применения того или иного метода. В 2018 г. были представлены новые рекомендации Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) по лечению ОА суставов кистей, основанные на данных, полученных за последние десять лет¹⁵.

Рекомендация 1. Необходимо проводить образовательные программы, направленные на обучение эргономическим методикам и использованию вспомогательных приспособлений, а также на увеличение физической ак-

тивности пациентов (уровень достоверности 1b, уровень убедительности рекомендаций А).

Рекомендация 2. Упражнения для улучшения функциональной способности и увеличения мышечной силы в кистях приводят к улучшению функции суставов и уменьшению выраженности боли в них и рекомендованы для каждого пациента (1a, А).

Рекомендация 3. Для облегчения боли в запястно-пястном суставе при ОА рекомендовано длительное ношение ортезов (1b, А).

Рекомендация 4. Локальная терапия предпочтительнее системного лечения в связи с меньшим риском развития неблагоприятных явлений. НПВП для местного использования являются препаратами выбора среди локальной фармакотерапии (1b, А). Как пояснила Е.А. Таскина, для достижения максимального эффекта необходимо разъяснить пациенту, что разовую дозу 0,5–1 г нужно наносить до четырех – шести раз в сутки на протяжении 14 дней.

Рекомендация 5. Симптоматические препараты быстрого действия, особенно НПВП, следует назначать для облегчения симптомов заболевания в течение ограниченного периода времени (по требованию) (1a, А).

Рекомендация 6. Хондроитин сульфат может использоваться у пациентов с ОА суставов кистей для облегчения боли и улучшения функции (1b, А). В подтверждение данного положения Е.А. Таскина привела результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по оценке структурномодифицирующего действия хондроитина сульфата при ОА суставов кистей¹⁶. Оказалось, что длительное применение хондроитина сульфата (в течение трех лет)

¹⁵ Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. № 1. P. 16–24.

¹⁶ Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA // Osteoarthritis Cartilage. 1998. Vol. 6. Suppl. A. P. 37–38.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

снижает риск прогрессирования ОА суставов кистей и развития эрозивного ОА. Хондроитин сульфат входит в состав Алфлутопа, который восстанавливает структурную целостность хряща, участвует в регуляции его метаболизма и блокирует процессы деградации матрикса хряща. Применение Алфлутопа при ОА узелковой формы приводило к статистически значимому снижению боли и, самое главное, улучшало функции суставов по Индексу выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера¹⁷. Немаловажно, что Алфлутоп обладает благоприятным профилем безопасности, поскольку ОА часто страдают пожилые люди с коморбидными заболеваниями.

Рекомендация 7. Внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов не рекомендованы при ОА суставов кистей, но допустимо

их введение в межфаланговые суставы при наличии синовита (1a–1b, A).

Рекомендация 8. Пациентам с ОА суставов кистей не рекомендованы генно-инженерные биологические или базисные противовоспалительные препараты (1a, A).

Рекомендация 9. Хирургические методы лечения у пациентов с деформациями суставов кистей следует применять при неэффективности консервативной терапии. Трапецэктомия рекомендована при ОА первого запястно-пястного сустава, а артрорез/артропластика – при ОА межфаланговых суставов.

Рекомендация 10. Пациенты с ОА суставов кистей нуждаются в длительном наблюдении с учетом их индивидуальных особенностей.

В заключение доклада Е.А. Таскина отметила, что рекомендации EULAR размещены в открытом доступе, а потому и у врачей

Алфлутоп восстанавливает структурную целостность хряща, участвует в регуляции его метаболизма и блокирует процессы деградации матрикса хряща. Применение Алфлутопа при ОА узелковой формы приводило к статистически значимому снижению боли и улучшению функции суставов. Немаловажно, что Алфлутоп обладает благоприятным профилем безопасности, поскольку ОА часто страдают пожилые люди с коморбидными заболеваниями

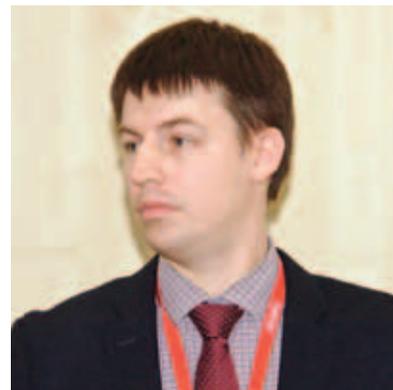
общей практики, и у ревматологов теперь есть руководство к действию при ведении пациентов с ОА мелких суставов кистей.

Клинико-лабораторные особенности некоторых ревматических заболеваний во время беременности

Многие ревматические заболевания поражают преимущественно женщин репродуктивного возраста, и беременность у них является возможным и желанным событием. «Важно планировать беременность, чтобы она пришлась на период ремиссии или низкой активности болезни. Беременность, наступившая при обострении ревматического заболевания, резко повышает риск неблагоприятных исходов, осложнений в перинатальном или послеродовом периоде», – пояснил к.м.н. Евгений Александрович ТРОФИМОВ (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург).

Необходимо понимать, как гестация сказывается на течении

ревматических заболеваний и, наоборот, как они влияют на беременность и исход родов. Так, беременность у женщин с ревматоидным артритом способствует клиническому улучшению течения заболевания в 48–75% случаев, вплоть до полной ремиссии в третьем триместре в 16–27% случаев, что обусловлено изменением иммунологического статуса и гормональной перестройкой. В первые три месяца после родоразрешения в 70–90% случаев наблюдается рецидив, по тяжести аналогичный состоянию пациентки до гестации. При хорошем контроле заболевания исходы беременности сопоставимы с таковыми в общей популяции. Следствием наступления беременности на фоне высокой активности заболевания может



К.м.н.
Е.А. Трофимов

стать высоким риском преждевременных родов и задержки внутриутробного развития.

При анкилозирующем спондилоартрите вероятность улучшения состояния во время беременности меньше, чем при ревматоидном артрите. Как правило (в 60–70% случаев), активность заболевания не меняется, но обострение может случиться в любом триместре. Результатом

¹⁷ Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения Алфлутопа в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2005. № 5. С. 64–66.



наступления беременности в активную фазу заболевания может стать замершая беременность или самопроизвольный аборт. На течение системной склеродермии беременность не оказывает существенного влияния. В свою очередь исходы беременности в значительной мере определяются степенью активности заболевания на момент зачатия и характером течения заболевания. Среди наиболее грозных осложнений – низкая масса тела новорожденного, преждевременные роды, потеря беременности. Беременность ухудшает течение системной красной волчанки (частота обострения, по разным данным, колеблется от 13 до 67%) и антифосфолипидного синдрома, которые в свою очередь увеличивают риск неблагоприятных исходов гестации. Среди негативных последствий системной красной волчанки – высокая частота самопроизвольных абортов, преждевременных родов, мертворождений и гипотрофий новорожденных, а также высокий процент аномалий родовой деятельности и послеродовых осложнений. Обнаружение антифосфолипидных антител у беременных с системной красной волчанкой в большинстве случаев коррелирует с осложнениями в период гестации и после родов и является одной из главных причин перинатальной смертности. Важно корректировать терапию, которая проводится в преграви-

дарном периоде и во время беременности. Часто наблюдаются две крайности: или пациентки не получают оптимального лечения в период гестации, или уже принимают препараты, несовместимые с вынашиванием ребенка. Например, использование метотрексата и лефлуномида при беременности может приводить к развитию врожденных дефектов у плода. В этой связи терапию цитостатиками необходимо прекратить за шесть – восемь месяцев до предполагаемого зачатия. НПВП, будучи ингибиторами циклооксигеназы 2, могут блокировать/модифицировать овуляцию, а потому должны быть отменены при проблемах с репродуктивной функцией. Кроме того, прием НПВП во время зачатия или на ранних сроках беременности ассоциируется с повышенным риском выкидыша. В целом, в список разрешенных при беременности противоревматических препаратов входят:

- парацетамол до 1000 мг/сут (II и III триместр) (категория тератогенности В);
- ибупрофен до 800 мг/сут (II и III триместр) (категория тератогенности В);
- преднизолон до 7,5 мг/сут (категория тератогенности В и С);
- преднизолон 15 мг/сут (категория тератогенности С и D);
- диклофенак до 75 мг/сут (до 30-й недели категория тератогенности С, после 30-й недели категория тератогенности D).

По данным, которые представил Е.А. Трофимов, назначение ибупрофена, парацетамола и даже метилпреднизолона в дозе до 7,5 мг позволяет уменьшить болевые ощущения, хорошо контролировать активное заболевание, не приводя к развитию фатальных патологий у ребенка в течение 12 месяцев после рождения.

Ввиду частого обострения ревматоидного артрита в первые месяцы после родов, пациентки нуждаются в адекватной терапии во время лактации. В этот период безопасным считается применение глюкокортикостероидов, НПВП, парацетамола. Сульфасалазин совместим с грудным вскармливанием, но его не стоит назначать при гипербилирубинемии у новорожденного. Ингибиторы фактора некроза опухоли поступают в грудное молоко, но их применение считается совместимым с кормлением грудью.

В заключение Е.А. Трофимов еще раз отметил необходимость планирования беременности у женщин, страдающих ревматическими заболеваниями. При назначении терапии таким пациенткам до/во время беременности и грудного вскармливания нужно соблюдать основной принцип: лечение должно эффективно предотвращать или подавлять активность заболевания у матери и не представлять риска для плода/ребенка.

Неврология



Д.м.н., профессор
А.Б. Данилов

Современный взгляд на механизм боли. Выбор необходимой терапии

Профессор, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова) сфокусировал внимание на роли цитокинов в дегенерации межпозвоночного диска, развитии дискогенной боли, патогенезе боли при радикулопатии и фасеточном

синдроме, а также в поддержании локального и системного воспаления.

Дегенерация межпозвоночного диска может быть вызвана генетической предрасположенностью, избыточной массой тела, старением, курением, чрезмерными нагрузками. По мере течения дегенеративного процесса клет-



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

ки диска генерируют воспалительную реакцию, высвобождая большое количество воспалительных факторов, в частности провоспалительных цитокинов, в пульпозном ядре и фиброзном кольце. Одним из ключевых факторов воспаления является интерлейкин 1-бета, стимулирующий синтез циклооксигеназы 2, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа, а также металлопротеиназ (MMP, ADAM, TSs), которые разрушают структуру диска и угнетают продукцию протеогликанов. Мигрируя к наружной части фиброзного кольца и щели замыкательной хрящевой пластины, провоспалительные факторы (интерлейкины 1, 6, 8) стимулируют болевые рецепторы (свободные нервные окончания) и вызывают боль¹⁸. К основным патофизиологическим механизмам дискогенной боли относятся патологический ангио- и нейрогенез в межпозвоновом диске, в норме аневральном и аваскулярном. «Чем активнее воспалительный процесс и выше концентрация провоспалительных цитокинов и медиаторов, тем выраженнее боль и быстрее прогрессирует болезнь», – пояснил А.Б. Данилов.

Было показано, что фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин 1 способствуют развитию артропатии и хронической суставной боли¹⁹. У пациентов с болью отмечался повышенный уровень интерлейкинов 1 и 6 в пульпоз-

ном ядре и фиброзном кольце²⁰. В другом исследовании у пациентов с болевой радикулопатией повышенный уровень фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 6 наблюдался уже в плазме крови²¹. Значит, интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли альфа связаны не только с локальным воспалением в межпозвоновом диске, но и с системным воспалением. Следует отметить, что системное воспаление является своеобразным фундаментом коморбидности – оно может лежать в основе таких заболеваний и состояний, как ожирение, сахарный диабет, хроническая боль, депрессия, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

С учетом этих представлений возник определенный интерес к лекарственным средствам, обладающим противовоспалительными свойствами и способным тормозить процессы воспаления внутри диска, препятствуя его дегенерации и развитию дискогенной боли. Одним из таких препаратов является Алфлутоп. В исследованиях *in vitro* показано, что Алфлутоп на 16% снижает внеклеточное высвобождение интерлейкина 6 в культуре хондроцитов и на 35% – интерлейкина 8. Это хемокин, устанавливающий хемотаксический поток к суставной поверхности и усиливающий воспалительный процесс за счет присоединения лимфоцитов и нейтрофилов²². В другом исследовании на фоне использования

Алфлутопа происходило снижение высвобождения фактора роста эндотелия сосудов на 56%²³. Приведенные факты указывают на то, что препарат значимо влияет на цитокиновые механизмы воспаления при ОА и дегенерации межпозвоночного диска.

Хондроитин сульфат, входящий в состав Алфлутопа, подавляет нейрогенез в пораженных межпозвоночных дисках – основной источник возникновения дискогенных болей при остеохондрозе. Известно, что при уменьшении уровня хондроитина сульфата (и активизации хондроитиназы) значительно увеличивалось среднее количество нейронов, врастающих через фиброзное кольцо в студенистое пульпозное ядро²⁴. И наоборот, повышение уровня хондроитина сульфата под действием специфической терапии способствовало дозозависимому уменьшению относительной плотности нейронов²⁵. Это также может свидетельствовать о способности Алфлутопа опосредованно влиять на патогенетические звенья развития дискогенной боли в спине.

В последние годы опубликовано несколько исследований, посвященных изучению эффективности Алфлутопа при ОА и болях в спине. Показано, что лечение Алфлутопом способствовало стойкому уменьшению болевого синдрома, расширению функциональных возможностей и увеличению подвижности позвоноч-

¹⁸ Данилов А. Перспективы патогенетической фармакотерапии боли в спине // *Manage Pain*. 2017. № 3. С. 13–16.

¹⁹ Schaible H.G., Schmelz M., Tegeder I. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006. Vol. 58. № 2. P. 323–342.

²⁰ Andrade P., Hoogland G., Garcia M.A. et al. Elevated IL-1 β and IL-6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain // *Eur. Spine J.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 714–720.

²¹ Kraychete D.C., Sakata R.K., Issy A.M. et al. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study // *Sao Paulo Med. J.* 2010. Vol. 128. № 5. P. 259–262.

²² Баранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий // *Manage Pain*. 2017. № 2. С. 49–53.

²³ Olariu L., Dumitriu B., Buse E. et al. The „in vitro” effect of Allflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation // *Analele AOSR*. 2015. Vol. 4. № 2. P. 7–18.

²⁴ Johnson W.E., Caterson B., Eisenstein S.M. et al. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro // *Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 46. № 10. P. 2658–2664.

²⁵ Chan C.C., Wong A.K., Liu J. et al. ROCK inhibition with Y27632 activates astrocytes and increases their expression of neurite growth-inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans // *Glia*. 2007. Vol. 55. № 4. P. 369–384.

Неврология



XIII Национальный конгресс терапевтов

ника у пациентов с хронической вертеброгенной люмбоишалгией²⁶. Терапевтический эффект Алфлутопа проявился уже в течение первых двух недель после начала лечения и нарастал в течение трех месяцев после завершения курса терапии. В другом исследовании после курса лечения Алфлутопом была установлена

положительная динамика порога боли и ноцицептивного рефлекса у пациентов с хронической болью в спине, что, по мнению авторов, указывало на улучшение функционального состояния систем контроля боли на фоне лечения этим препаратом²⁷.

Таким образом, в исследованиях была продемонстрирована

способность Алфлутопа влиять на ключевые звенья патогенеза дискогенной боли в спине, что обуславливает целесообразность его включения в комплексную терапию боли в спине в качестве лекарственного средства, действующего на элементы неспецифического (цитокинового) воспаления в диске.



К.м.н.
Н.Г. Правдюк

Начало XX в. было ознаменовано активным изучением патологии костно-суставного аппарата. Как отметила к.м.н. Наталья Григорьевна ПРАВДЮК (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва), в качестве причины боли в спине рассматривалось и инфекционное, и механическое повреждение нервного корешка. В России долгое время господствовала теория остеохондроза как многофакторного дегенеративного заболевания позвоночно-двигательного сегмента, первично поражающего межпозвонковый диск, а вторично – другие отделы позвоночника, опорно-двигательного аппарата и нервную систему. За рубежом в это время начал использоваться термин «остеоартроз позвоночника», или «спондилез», для обозна-

Спондилоартроз – эволюция представлений и обоснование комплексной терапии

чения всего спектра дегенеративных изменений в межпозвонковых дисках, замыкательных пластинах тел позвонков и фасеточных суставах²⁸.

Первое десятилетие XXI в. Всемирная организация здравоохранения объявила «Декадой заболеваний костей и суставов». Правительства многих стран мира, в том числе России, поддержали эту инициативу и осуществили целый комплекс мероприятий по снижению заболеваемости и повышению эффективности реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В 1999 г. академик РАМН В.А. Насонова делегировала разработку научного направления в ревматологии по проблеме боли в спине кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Сотрудники кафедры провели целый ряд исследований. В том числе была описана концептуальная модель генетических взаимодействий при дегенерации межпозвонкового диска. Обнаружены гены, ответственные за нарушение структур и дегенеративные свойства диска,

а также гены, ответственные за появление и поддержание болевого синдрома. Оказалось, что 71% пациентов молодого возраста 18–35 лет с дегенеративной болезнью диска носители двух или трех неблагоприятных аллелей кандидатных генов (IL1 β CC, IL6 CC, Col1A1 GG) одновременно.

Говоря о патогенезе болевого синдрома, ассоциированного со спондилоартрозом (артрозом апофизальных и дугоотростчатых суставов) и дегенеративными поражениями позвоночника, Н.Г. Правдюк обозначила две ключевые мишени таргетной терапии. Первая – асептическое воспаление, которое ведет к последующим дегенеративным изменениям в матриксе хряща. На него можно повлиять с помощью НПВП, среди которых докладчик выделила мелоксикам. Он подавляет продукцию простагландина E₂ – центрального медиатора как острого, так и хронического воспаления, оказывая выраженное противовоспалительное действие. Кроме того, мелоксикам преимущественно ингибирует циклооксигеназу 2, а потому обладает низким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений. Вторая мишень – деградация экстрацел-

²⁶ Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишалгии по данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004. № 4. С. 80–84.

²⁷ Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010. № 2. С. 26–29.

²⁸ Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Дегенеративное поражение позвоночника: представления о болезни, подходы к терапии (собственные данные) // Современная ревматология. 2008. Т. 2. № 3. С. 30–35.



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



БИОТЕННОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шаропова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177



ЗдоровьеСуставов.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РУП N012210/01

Реклама



люлярного матрикса (межпозвоночного диска, замыкательных пластин фасеточных суставов). В этой связи представляется целесообразным применение препаратов, способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани и восстановлению ее структуры, – SYSADOA, и в частности Алфлутопа. Он характеризуется целым спектром специфических свойств. Среди них – торможение деградации хряща (ингибирование экспрессии протеиназ, гиалуронидазы), усиление катаболических процессов (увеличение синтеза агрекана и гиалуроновой кислоты), противовоспалительный (снижение экспрессии интерлейкинов 6, 8, фактора роста эндотелия сосудов, циклооксигеназы 2) и анти-

оксидантный (торможение выработки супероксидных радикалов) эффект, воздействие на фосфорно-кальциевый обмен (замедление резорбции костной ткани). В 2016 г. на восьмой Европейской выставке изобретений и инноваций золотая медаль была присуждена за исследование влияния Алфлутопа на хондроциты на генетическом, молекулярном и клеточном уровнях. Оказалось, что Алфлутоп снижает активность генов, кодирующих провоспалительные цитокины (интерлейкины 6, 8, 1). Кроме того, препарат дозозависимо стимулировал синтез ДНК и митоз хондроцитов, что позволяет предположить наличие у него выраженного хондрорепаративного действия.

В заключение Н.Г. Правдюк привела схемы применения Алфлутопа при различных типах ОА:

- ОА крупных суставов – внутрисуставно по 2 мл один раз в три дня (шесть введений) с последующим курсом внутримышечных инъекций по 1 мл ежедневно на протяжении 20 дней;
 - спондилоартроз – паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов дважды в неделю (пять введений), после чего по 1 мл внутримышечно ежедневно на протяжении 20 дней;
 - генерализованный ОА – глубоко внутримышечно по 1 мл ежедневно на протяжении 20 дней.
- Курс лечения целесообразно повторять через шесть месяцев.

и структурно-модифицирующим действием, позволяют рекомендовать его применение в качестве базисного препарата при первичном и вторичном ОА различной локализации (коксартрозе, гонартрозе, артрозе мелких суставов), остеохондрозе, спондилезе.

По современным представлениям, в патогенезе ОА большое значение имеет воспаление, затрагивающее все структуры сустава, что требует проведения противовоспалительного лечения. Диацереин обладает анальгезирующими противовоспалительными свойствами. Он ингибирует активность интерлейкина 1, который играет важную роль в развитии воспаления и деградации хряща при ОА. Кроме того, препарат подавляет действие других цитокинов (в том числе интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа), замедляет синтез металлопротеиназ (коллагеназы, эластазы), которые способствуют повреждению хрящевой ткани. При длительном применении диацереин стимулирует синтез протеогликанов, но не влияет на синтез простагландинов, а следовательно, не приводит к развитию таких побочных эффектов, как НПВП-гастропатия и тромбообразование. *

Заключение

В рамках симпозиума были рассмотрены возможности медикаментозной терапии ОА. Как известно, купирование боли как синдрома, который больше всего беспокоит пациента, является одной из приоритетных задач лечения ОА. Адекватное обезболивание – залог в том числе предотвращения развития дегенеративных изменений и коморбидных состояний. Для подавления воспалительных изменений суставов и купирования болевого синдрома наиболее широко используются НПВП. При выборе конкретного препарата необходимо учитывать потенциальные гастроинтестинальные и сердечно-сосудистые риски, а также возможные гепато- и нефротоксические нежелательные явления. Оптимальным НПВП по соотношению эффективности и безопасности, по мнению докладчиков, является мелоксикам. Его сильное противовоспалительное действие установлено на всех стандартных моделях воспаления. Мелоксикам показан в стартовой терапии и симптоматическом лечении при ОА (артрозе, дегенера-

тивных заболеваниях суставов), ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите.

Особое место в спектре фармакологических средств, рекомендуемых при ОА, занимают SYSADOA, способные не только уменьшать выраженность симптомов, но и обладающие возможностью структурно модифицировать хрящ.

Хондропротектор Алфлутоп предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, что объясняет его обезболивающий эффект. Противовоспалительное действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты. Оба эти эффекта синергичны и обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях (в частности, восстановление структуры хряща). Имеющиеся данные о высокой клинической эффективности и безопасности препарата Алфлутоп, обладающего отчетливым симптом-

15-16 ФЕВРАЛЯ 2019
МОСКВА

III ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «ОШИБКИ, ОПАСНОСТИ И ОСЛОЖНЕНИЯ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ»

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ МЕРОПРИЯТИЯ

- Эпидемиология осложнений в анестезиологии
- Пациент высокого риска. Как провести периоперационный период без осложнений
- Инфузионная терапия. Как избежать осложнений
- Современные тенденции периоперационного трансфузиологического обеспечения
- Персонализированная оценка факторов риска как стратегия принятия решения о проведении трансфузии компонентов крови
- Периоперационное ведение больных с гемостазиологическими проблемами
- Осложнения антикоагулянтной терапии, алгоритмы коррекции
- Критические состояния и экстракорпоральные методы
- ЭКМО при жизнеугрожающих расстройствах лёгочного газообмена
- Инновационные и традиционные методы лечения тяжелой ОДН
- Гемодинамика при сепсисе: спорные вопросы
- Инновационные подходы к антимикробной терапии в ОРИТ
- Пути решения проблемы антибиотикорезистентности в ОРИТ. Стратегия контроля антимикробной терапии
- Терагностика и сепсис
- Сепсис и гликокаликс
- Метаболический воспалительный комплекс как основа полиорганной недостаточности
- Неинвазивные методы респираторной поддержки
- Трудная отмена респираторной поддержки – что делать?
- Профилактика и лечение церебральной ишемии у пациентов
- Интенсивная терапия при ОНМК
- Психические расстройства в анестезиологии и интенсивной терапии
- Ранняя реабилитация в ОРИТ
- Реанимационная ятрогения. Синдром PICS
- Сочетанная травма. Мультидисциплинарный подход
- Оценка риска в педиатрической анестезиологии
- Анестезия у детей. Как минимизировать риски
- Вазопрессоры, кардиотоники, инфузия – как сделать правильный выбор в детской интенсивной терапии
- Осложненный послеоперационный период. Роль фармаконутриентов и нутритивной поддержки
- Осложненное течение беременности. Анестезиологические и реаниматологические аспекты

ОРГАНИЗАТОРЫ



КОНТАКТЫ

Лилия Обухова
+7(495) 646-01-55, доб. 140
anesteducation@ctogroup.ru



В потоке коморбидности – как увидеть главное

Более 25 лет компания «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» занимается разработкой, производством и продвижением собственных инновационных безрецептурных лекарственных средств – релиз-активных препаратов. Они оказывают воздействие на определенные биологические мишени: рецепторы или ферменты, изменяя их активность и усиливая взаимодействие определенных молекул организма. Возможности использования релиз-активных препаратов в лечении и профилактике сосудистых когнитивных нарушений, тревожных расстройств, синдрома раздраженного кишечника обсуждались на симпозиуме, прошедшем в рамках XIII Национального конгресса терапевтов.



Д.м.н., профессор
В.А. Парфенов

Хроническая ишемия головного мозга. Исследование ДИАМАНТ

(хроническое цереброваскулярное заболевание), проявляющееся расстройством его функций. Однако, как отметил заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Владимир Анатольевич ПАРФЕНОВ, диагноз ХИГМ/ДЭП не получил широкого распространения. Зарубежные коллеги выделяют сосудистые когнитивные расстройства, которые расцениваются как основное проявление хронического цереброваскулярного заболевания и по клиническим симптомам в определенной степени соответствуют ХИГМ/ДЭП.

В нашей стране многие пациенты, особенно среднего и пожилого возраста, с «неврологическими церебральными» жалобами и диагнозом ДЭП/ХИГМ страдают иными неврологическими или психическими заболеваниями

(тревожными и депрессивными расстройствами, отолитиазом, болезнью Альцгеймера), которые не диагностируются. Часто под маской ДЭП протекают хронические первичные головные боли. Так, из 90 пациентов с хронической первичной головной болью, обратившихся за медицинской помощью, более 55% имели в качестве неверного диагноза ДЭП, остальные – синдром вегетативной дистонии и остеохондроз шейного отдела¹. Ошибочная диагностика ДЭП приводит к необоснованному назначению большого количества лекарственных препаратов, при этом эффективной медицинской помощи пациенты не получают.

Профессор В.А. Парфенов привел пример из клинической практики. Пациент Д., 53 года, страдал первичной головной болью и вестибулярным головокружением. В феврале 2018 г. об-

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) – один из распространенных диагнозов в отечественной неврологии. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ХИГМ выделена в разделе «Другие цереброваскулярные болезни». В российской клинической практике и литературе понятие «ХИГМ» совпадает с термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП), которая рассматривается как хроническое сосудистое заболевание головного мозга

¹ Головачева В.А., Парфенов В.А. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии // Медицинский совет. 2015. № 2. С. 72–77.



Сателлитный симпозиум ООО НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»

ратился за консультацией в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с жалобами на головную боль, снижение работоспособности и ухудшающееся самочувствие. Из анамнеза установлено, что пять лет назад у него диагностировали ХИГМ с цефалгическим синдромом и назначили соответствующее лечение, которое из-за ошибочного диагноза оказалось неэффективным. После обследования, проведенного в клинике, пациенту был поставлен диагноз «хроническая ежедневная головная боль; мигрень без ауры; лекарственно индуцированная головная боль (до 100 таблеток в день); хроническая инсомния; стрессовый депрессивный синдром; минимальная церебральная ангиопатия по данным магнитно-резонансной томографии». Рекомендованное лечение (образовательная программа по головной боли и инсомнии, когнитивно-поведенческая терапия при хронической ежедневной головной боли и лекарственно индуцированной боли, контроль артериального давления, амитриптилин до 50 мг/сут, триптаны при приступе мигрени) привело к хорошим результатам. Головная боль регрессировала, самочувствие пациента улучшилось, он смог вернуться к работе.

При ведении пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами (ДЭП/ХИГМ) ведущую роль играет профилактика инсульта, в частности изменение образа жизни – отказ от вредных привычек (курения, употребления алкоголя), повышение физической активности, соблюдение рациональной диеты, нормализация массы тела и артериального давления. В качестве вторичной профилактики инсульта больным, перенесшим транзи-

торную ишемическую атаку или ишемический инсульт, назначается антитромботическая терапия, часто статины, а в некоторых случаях (при значительном стенозе сонной артерии) проводится каротидная эндартерэктомия.

При лечении когнитивных нарушений трудно переоценить значение психосоциальных, поведенческих методов и когнитивного тренинга, который, к сожалению, пока не получил широкого распространения в нашей стране. Для улучшения когнитивных функций также назначаются и медикаментозные препараты, но только незначительная часть из них изучена при цереброваскулярных заболеваниях на большом количестве пациентов в условиях повседневной практики врача-клинициста.

Современный релиз-активный препарат Диваза, обладающий ноотропным, сосудистым и антиоксидантным эффектом, относится к числу широко применяемых препаратов у пациентов с когнитивными расстройствами². Эффективность препарата Диваза при ХИГМ и когнитивных расстройствах изучалась во Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программе ДИАМАНТ (2016–2017). В ней приняли участие 2583 пациента в возрасте 42–90 лет с диагнозом ХИГМ из 30 городов РФ. Им был назначен препарат Диваза по две таблетки три раза в сутки в течение трех месяцев.

Пациенты проходили тестирование по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) до и через три месяца после начала терапии. Полученные результаты подтвердили высокую распространен-

ность когнитивных нарушений (90,7%) в амбулаторной клинической практике. Через три месяца приема препарата средний показатель по шкале MoCA вырос на 4,4 балла, достигнув $23,99 \pm 4,21$ балла, а количество пациентов без когнитивных нарушений (26 и более баллов по MoCA) увеличилось с 9,3 до 40,3%. Таким образом, трехмесячный курс лечения препаратом Диваза привел к значимой нормализации когнитивных функций у 30% пациентов ($p < 0,0001$). Клиническую эффективность трехмесячного курса терапии препаратом Диваза 29,2% врачей оценили как «значительное улучшение», а 59,2% – как «улучшение». Пациенты определили результаты лечения как «отличные» (26,0%) и «хорошие» (63,6%). В целом программа ДИАМАНТ продемонстрировала достаточную терапевтическую эффективность и безопасность препарата Диваза, прием которого приводил к улучшению когнитивных функций у пациентов с ХИГМ. Одновременно была показана и хорошая переносимость препарата: за весь период лечения нежелательные явления отметили только 14 из 2583 участников исследования, причем нежелательные явления были легкой и средней степени тяжести³.

Завершая выступление, профессор В.А. Парфенов еще раз подчеркнул, что основным симптомом болезни мелких церебральных сосудов являются когнитивные расстройства. Важную роль в их профилактике играют такие методы, как активная умственная деятельность, регулярные физические нагрузки, контроль сосудистых факторов риска и адекватная медикаментозная поддержка.

Неврология

² Колоколов О.В., Малеина А.Ю., Лукина Е.В. Умеренное когнитивное расстройство при цереброваскулярных заболеваниях: возможности профилактики дальнейшего прогрессирования // РМЖ. 2018. Т. 26. № 12-1. С. 3–9.

³ Парфенов В.А. Диагноз и лечение хронической ишемии головного мозга: результаты исследования «ДИАМАНТ» // Медицинский совет. 2018. № 9. С. 8–12.



Д.м.н.
Е.С. Акарачкова

По словам президента международного общества «Стресс под контролем», д.м.н. Елены Сергеевны АКАРАЧКОВОЙ, более половины пациентов с психическими и психоневрологическими расстройствами остаются без лечения. Согласно результатам междисциплинарной крупномасштабной программы КОМПАС, каждый четвертый пациент, посещающий терапевта, кардиолога или невролога по поводу соматического заболевания, нуждается в анксиолитической и антидепрессивной терапии⁴. Исследование VEGA (2015) с участием более 4000 пациентов в возрасте 18–60 лет продемонстрировало, что у 75% пациентов первичной медицинской сети наблюдаются тревожные расстройства. Это подтверждают и данные программы СТАРТ (2014–2015), в рамках которой скрининг прошли более 10 000 пациентов амбулаторного звена со всей страны. У 76% пациентов имел место дистресс, у 47% пациентов – тревога, у 41% – депрессия. Как известно, тревога может предшествовать депрессии. Дебют тревожных расстройств наблюдается

Основы психоневрологии для интерниста

в возрасте трех – пяти лет и проявляется неспособностью справляться с беспокойством и напряжением. Самыми опасными периодами для дебюта депрессии считаются 15–19 лет у девушек и 25–29 лет у юношей. И если успешно лечить тревожные расстройства в возрасте 12–24 лет, можно предотвратить развитие 43% депрессивных эпизодов в дальнейшем⁵.

Существуют субстанции, влияющие на нейромедиаторную передачу в головном мозге путем модуляции нейроактивности. К ним относится мозгоспецифический белок S100, который локализуется преимущественно в клетках центральной нервной системы (ЦНС) (астроцитах, олигодендроцитах, эпендимальных клетках, нейронах) и модулирует работу Ca^{2+} -каналов нейрональных мембран. Избыток белка S100 наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях, шизофрении, биполярном и тревожном расстройствах, депрессии с высоким риском суицида. Определение белка S100 в ликворе считается маркером психоневрологической патологии. Препарат Тенотен содержит антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S100, которые модифицируют функциональную активность белка S100, осуществляющего в мозге сопряжение синаптических (информационных) и метаболических процессов. Оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, Тенотен повышает активность стресс-лимитирующих систем, способствует

восстановлению процессов нейрональной пластичности⁶.

Такой механизм действия обеспечивает возможность применения препарата Тенотен в широкой клинической практике, в том числе педиатрической (препарат Тенотен детский разрешен к применению у детей с трех лет). Тенотен назначают по две таблетки три раза в сутки (держать во рту до полного растворения не во время приема пищи). При необходимости курс лечения может продолжаться четыре – шесть месяцев.

Тенотен обладает разнообразными фармакологическими эффектами. Клиническими исследованиями подтверждена целесообразность включения Тенотена в состав комплексной терапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца для устранения психоэмоциональной симптоматики и коррекции вегетативных нарушений. Так, применение Тенотена способствовало уменьшению тревожности, восстановлению психоэмоционального фона, ускорению наступления гипотензивного эффекта, стабилизации уровня артериального давления. Целевой уровень систолического артериального давления был достигнут на второй неделе лечения⁷. При вегетативной дисфункции прием препарата приводил к восстановлению симпатопарасимпатического баланса, причем нормализация вегетативного тонуса отмечалась уже в конце первой недели терапии, уменьшению соматических проявлений вегетативной дистонии, значительному улучшению эмоционального состояния⁸.

⁴ Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС // Кардиология. 2004. Т. 44. № 1. С. 48–54.

⁵ Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K. et al. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management // J. Clin. Psychiatry. 2002. Vol. 63. Suppl. 8. P. 24–34.

⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Тенотен (регистрационное удостоверение № 000542).

⁷ Никольская И.Н., Гусева И.А., Близневская Е.В., Третьякова Т.В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции // Лечащий врач. 2007. № 3. С. 89–90.

⁸ Шварков С.Б., Ширинова Е.В., Кузьмина В.Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 83–85.



Сателлитный симпозиум ООО НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»

С возрастом у пациента с первичной тревогой накапливается целый ряд соматических коморбидных заболеваний. Среди распространенных психоневрологических проблем у пожилых людей – деменция, депрессия и тревожные расстройства, десинхронозы. К возраст-ассоциированной проблеме можно отнести и эндотелиопатию, поскольку при старении практически на 85% снижается способность организма производить оксид азота (NO). В этой связи особый интерес представляет комплексный препарат Диваза. В его состав входят антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе, которые восстанавливают выработку эндотелием NO. В состав препарата также входят антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S100, которые, как уже отмечалось, модулируют функциональную активность белка S100.

Диваза оказывает комплексное ноотропное, сосудистое и антиоксидантное действие, устраняет астеновегетативную симптоматику, уменьшает проявления эмоциональной лабильности, психической и физической астении, снижает интенсивность головной боли и головокружения, тревоги, улучшает когнитивные функции⁹.

Клинические исследования подтвердили эффективность и безопасность использования препарата Диваза у пациентов с ХИГМ. Применение Дивазы не только значительно уменьшало выраженность клинической симптоматики, но и положительно влияло на состояние функции эндотелия, нормализуя тонус церебральных артерий и уменьшая дезэндоотелизацию⁹. Препарат Диваза, как и препарат Тенотен, назначают по две таблетки три раза в сутки вне при-

ема пищи. Длительность курса лечения может достигать четырех – шести месяцев. После терапии препаратом Диваза для сохранения симпатопарасимпатического баланса лечение можно продолжить с помощью препарата Тенотен, что позволит достичь более выраженного общего клинического эффекта.

В заключение Е.С. Акарачкова напомнила о необходимости в рутинной практике обращать внимание на «красные флажки» психопатологии: отсутствие чувства радости, несоответствие предъявляемых эмоций и мимики, сложность социальной коммуникации и алекситимию и др. Недооценка и игнорирование психопатологии способствуют ее хронизации, переходу в более тяжелое и длительное течение, повышают риск депрессии с суицидальными мыслями.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта

Определенные трудности у врачей амбулаторного звена вызывает ведение пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с их распространенностью и неоднозначностью алгоритмов диагностики и лечения. Как отметил профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Алексей Андреевич САМСОНОВ, функциональные нарушения существенно осложняют жизнь пациентов. Пациенты с функциональными нарушениями часто жалуются на нарушения стула в виде запора, диареи или их чередования, ощущение вздутия живота, громкую отрыжку, изжогу, боль в правом подреберье, горечь во рту.

Наиболее распространенной патологией среди функциональных заболеваний пищеварительной системы является синдром раздраженного кишечника (СРК). Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016), СРК определяется как функциональное расстройство, при котором боли в животе наблюдаются в среднем не реже одного дня в неделю и связаны с двумя или более критериями: дефекацией, изменением стула или его формы на протяжении трех месяцев при общей продолжительности жалоб не менее шести месяцев. Клинические проявления СРК характеризуются прежде всего болевым синдромом, что отличает его от других функциональных расстройств, и нарушением стула (диареей, запором, их сочетанием). Этиопатогенез СРК сложен и до конца не изучен. Предполагается, что одновременно действует



Д.м.н., профессор
А.А. Самсонов

не один, а несколько причинных факторов, запускающих патофизиологические механизмы. Социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, возможность формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК, психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, изменения нейроэндокринной системы (ось «мозг – кишечник»), воспаление, концепция постин-

⁹ Фатеева В.В., Колоколов О.В., Захарова Н.Б. и др. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции // Лечащий врач. 2016. № 5. С. 18–23.



фекционного синдрома СРК, дисбаланс микробиоты, факторы питания – ведущие причины развития заболевания¹⁰.

В последнее время в патогенезе так называемого постинфекционного СРК большое внимание уделяется субклиническому воспалению и нарушению иммунных процессов в кишечнике. Так, установлена роль энтероэндокринных клеток и дисбаланса ряда цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), гистамин, серотонин, интерлейкины 1-бета, 6, 10, что проявляется персистирующим субклиническим воспалением, вносящим вклад в механизм периферической сенситизации.

Развитие болевого синдрома у пациентов с СРК детерминируется феноменом висцеральной гиперчувствительности. Механизмы, лежащие в основе висцеральной гиперчувствительности, представлены не только периферической сенситизацией (повышение чувствительности ноцицепторов в кишечнике вследствие воспаления), но и центральной сенситизацией (повышение чувствительности и возбудимости самой ЦНС к сигналам, поступающим от рецепторов)¹¹.

Терапия пациентов с СРК – непростая задача. Важно назначать препараты, не только обладающие симптоматическим действием, но и влияющие на патогенетические механизмы СРК. Среди таких препаратов профессор А.А. Самсонов выделил препарат на основе антител в релиз-активной форме Колофорт, разработанный для лечения функциональных расстройств ЖКТ. Патогенетический препарат Колофорт оказывает анксиолитическое и противвос-

палительное действие, нормализует моторику ЖКТ и позволяет решать главную задачу терапии СРК – купировать боль и диспепсические расстройства.

Колофорт содержит антитела к мозгоспецифическому белку S100, ФНО-альфа и гистамину, прошедшие технологическую обработку в процессе производства. В результате в состав Колофорта входят антитела в релиз-активной форме, которые не блокируют, а модифицируют активность белка S100, рецепторов к гистамину и ФНО-альфа. Сочетание трех активных компонентов позволяет комплексно воздействовать на центральные и периферические звенья патогенеза функциональных нарушений кишечника, и в том числе СРК, проявлять нейротропную, антидепрессивную, анксиолитическую, вегетостабилизирующую активность и осуществлять анальгетический, спазмолитический, противовоспалительный эффект¹².

В неинтервенционном клиническом исследовании в параллельных группах сравнивались эффективность и безопасность Колофорта и спазмолитика тримебутина¹³. Необходимо отметить, что спазмолитики почти всегда используются при СРК. Их применение оправдано в отношении сразу двух ключевых симптомов СРК: боли в животе, поскольку одна из ее причин – аномальное сокращение гладких мышц в ЖКТ, и спазма как причины нарушенного кишечного транзита.

В исследовании приняли участие 149 пациентов с СРК в возрасте 18–60 лет. Пациенты основной группы (n = 74) получали препарат Колофорт по схеме: первые

две недели по две таблетки три раза в сутки, начиная с 15-го дня – по две таблетки два раза в сутки. Пациенты контрольной группы (n = 75) принимали тримебутин по одной таблетке три раза в сутки. Курс лечения – до 12 недель. В этот период пациенты совершали еще четыре визита в медицинский центр для объективного обследования и тестирования по опросникам и шкалам: Визуальной аналоговой шкале, Бристольской шкале формы стула, Индексу висцеральной чувствительности (Visceral Sensitivity Index), Опроснику для оценки качества жизни при СРК (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life).

На фоне лечения исследуемыми препаратами отмечалась отчетливая сопоставимая положительная динамика в отношении купирования болевого синдрома с тенденцией к несколько большей эффективности в группе Колофорта. Так, к окончанию курса наблюдения и терапии уменьшение выраженности боли на 30% и более отмечено у 95% пациентов группы Колофорта и 84% пациентов группы тримебутина (p < 0,05).

Анализ динамики изменений типа стула по Бристольской шкале формы кала показал, что Колофорт значительно превосходил тримебутин в эффективности нормализации стула у пациентов с СРК с преобладанием как диареи, так и запоров (p < 0,05).

Колофорт способствовал нормализации висцеральной гиперчувствительности с устойчивой тенденцией на протяжении всего периода наблюдения к несколько большему по сравнению с тримебутином, хотя и статистически незначимому, влиянию на ее изменение относительно исходного значения. Это

¹⁰ Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV // Concilium Medicum. 2016. Т. 18. № 8. С. 79–85.

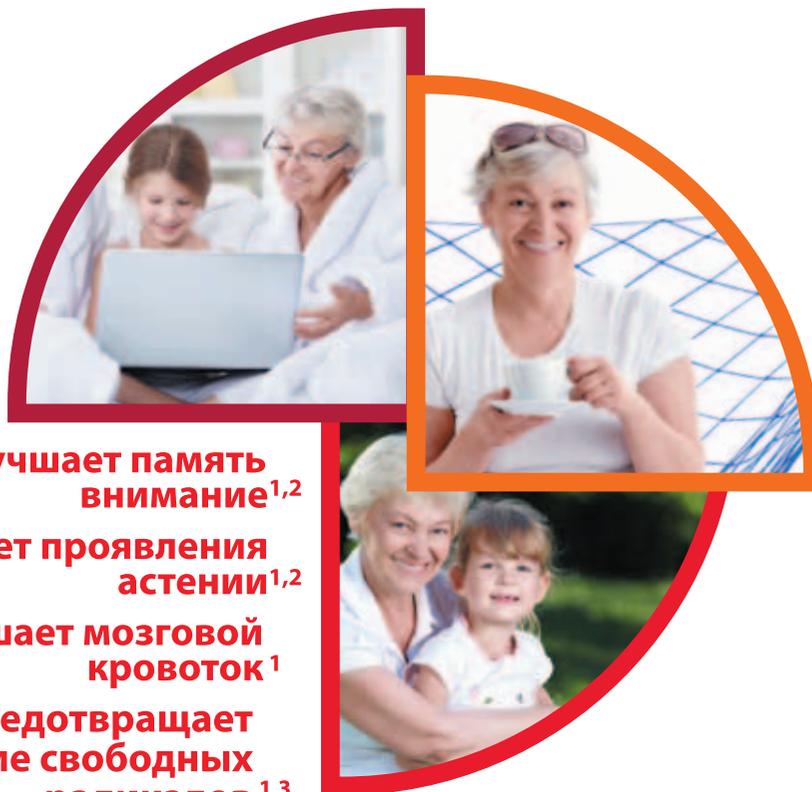
¹¹ Ардатская М.Д., Топчий Т.Б. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV и клиническая практика. М.: Прима-Принт, 2017.

¹² Казюлин А.Н. Колофорт: механизм действия и возможности патогенетической терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016. № 1–2. С. 19–23.

¹³ Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования) // Concilium Medicum. 2016. Т. 18. № 8. С. 19–26.

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат
с антиоксидантными свойствами для лечения хронических нарушений
мозгового кровообращения



- ▲ улучшает память
внимание^{1,2}
- ▲ устраняет проявления
астении^{1,2}
- ▲ улучшает мозговой
кровоток¹
- ▲ предотвращает
действие свободных
радикалов^{1,3}

**Голова ясная –
жизнь прекрасна!**

рекомендуется курсовой прием



горячая линия: 8 (495) 681 93 00

www.materiamedica.ru



РУ ЛСР-006646/10-090710

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Диваза.

² Парфенов В.А., Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Густов А.В., Глушков К.С., Доронина О.Б. Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения препарата диваза при астенических и легких или умеренных когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 9: 43-50.

³ Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б., Воропаев А.А., Тарасова Л.Ю., Рачин С.А., Смирнова Д.В. Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга. Лечащий врач. 2018; 3: 89-95.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



согласуется с более выраженной терапевтической эффективностью Колофорта в отношении клинической симптоматики.

Качество жизни пациентов было сопоставимым в обеих группах при более выраженном его улучшении по сравнению с исходным

уровнем в группе пациентов, получавших Колофорт.

«Таким образом, Колофорт продемонстрировал сопоставимую с тримебутином эффективность в купировании болевого синдрома. Важно, что применение Колофорта позволило избежать феномена по-

липрагмазии и не сопровождалось развитием нежелательных явлений, что наряду с его эффективностью обеспечило высокий уровень приверженности пациентов к назначенной терапии», – отметил профессор А.А. Самсонов, завершая выступление.

Заключение

Проблема коморбидности становится особенно актуальной в условиях демографического старения населения. У пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями, хуже прогноз, выше риск инвалидизации и меньше продолжительность жизни. Кроме того, коморбидность существенно затрудняет рациональное лечение, закономерно приводя к полипрагмазии, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, резко повышает вероятность развития нежелательных явлений, увеличивает материальные затраты и снижает комплаентность. Сегодня в распоряжении практического врача есть препараты нового класса, содержащие релиз-активные антитела (Диваза, Тенотен, Колофорт), которые характеризуются значимым терапевтическим эффектом и благоприятным профилем переносимости, что важно для коморбидных пациентов.

Комбинированный препарат Диваза содержит антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S100, которые оказывают нормализующее влияние на интегративную деятельность мозга, что проявляется широким спектром сбалансированных психофармакологических эффектов: анксиолитическим, нейропротективным, антиастеническим, антиамнестическим.

В состав препарата также входят антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе, которые повышают активность фермента эндотелиальной NO-синтазы, восстанавливают выработку эндотелием NO, устраняют дисфункцию эндотелия, оказывают эндотелиопротективное действие, влияют на NO-зависимую вазодилатацию. Прием препарата улучшает интегративную деятельность и восстанавливает межполушарные связи головного мозга, способствует устранению когнитивных нарушений, стимулирует репаративные процессы, ускоряет восстановление функций ЦНС, повышает умственную работоспособность, восстанавливает процессы обучения и памяти, нормализует соматовегетативные проявления, усиливает мозговой кровоток. Диваза применяется в составе комплексной терапии восстановления интегративной деятельности мозга при широком спектре органических расстройств ЦНС, а также в монотерапии соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы¹⁴.

Тенотен содержит антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S100. Препарат оказывает успокаивающее, противотревожное (анксиолитическое) влияние, не вызывая нежелательного гипногенного и миорелаксантного эффекта. Тенотен с успехом

используется при функциональных заболеваниях ЦНС, преневротических и невротических расстройствах, а также в комплексной терапии тревожных расстройств при заболеваниях сердечно-сосудистой системы¹⁵.

В состав комбинированного препарата Колофорт входят релиз-активные антитела, которые не блокируют, а модифицируют активность белка S100, рецепторов к гистамину и ФНО-альфа. Сочетанное применение компонентов в составе комплексного препарата Колофорт способствует нормализации нервной и гуморальной регуляции функции кишечника, уменьшению висцеральной гиперчувствительности рецепторов толстой кишки к растяжению, обеспечивая восстановление нарушенной моторики ЖКТ, купирование ощущения вздутия живота и переполнения желудка, уменьшение выраженности болевого синдрома. Спазмолитическое действие препарата проявляется расслаблением гладкой мускулатуры и уменьшением тонуса стенки ЖКТ, снижением внутрипросветного давления, нормализацией консистенции стула, его частоты и сопутствующих симптомов (в том числе купированием императивных позывов, тенезмов, чувства неполного опорожнения кишечника, уменьшением дополнительных усилий при акте дефекации). Препарат показан при функциональных нарушениях ЖКТ, включая СРК¹⁶. *

¹⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Диваза (регистрационное удостоверение № 006646/10).

¹⁵ Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном // Поликлиника. 2007. № 2. С. 74–78.

¹⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Колофорт (регистрационное удостоверение № 006226/10).



ВСЕРОССИЙСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

23-24/04/2019 Отель «КРАВИ ПЛАЗА АЭРОПОРТ»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, (СТАРТОВАЯ УЛ., 6А)

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Актуальные проблемы кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, эндокринологии
- Инновационные методы диагностики и лечения ревматологических заболеваний и нефропатий
- Стратегия оказания неотложной и скорой помощи терапевтическим больным
- Проблемы коморбидности и междисциплинарное взаимодействие при лечении больных терапевтического профиля
- Актуальные проблемы неврологии и дерматологии в практике врача-терапевта
- Инфекционные осложнения у больных терапевтического профиля: особенности диагностики и лечения
- Актуальные инфекционные заболевания в практике врача-терапевта
- Современные возможности лучевой диагностики в клинике внутренних болезней
- Инновационные методы исследований в лабораторной и морфологической диагностике
- Неврологические аспекты в клинике внутренних болезней
- Ранняя диагностика онкологических заболеваний в практике врача-терапевта
- Вопросы организации и проведения вакцинопрофилактики
- Аллергология в практике врача терапевта.
- Клиническая иммунология: пути совершенствования диагностики аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний
- Современные представления о диагностике и лечении остеопороза

Гарантированное бронирование гостиницы — ДО 4 МАРТА 2019 Г.

Прием заявок на участие в постерной сессии и конкурсе молодых ученых — ДО 4 МАРТА 2019 Г.

Прием тезисов — ДО 11 МАРТА 2019 Г.

Льготная регистрация — ДО 1 АПРЕЛЯ 2019 Г.

реклама

www.congress-ph.ru



Нейрореабилитация, основанная на принципах доказательной медицины

Своевременная высокопрофессиональная медицинская помощь при инсульте – важнейшая задача, которая стоит перед организаторами здравоохранения во всем мире. Вопросам совершенствования медицинской реабилитации больных был посвящен сателлитный симпозиум компании «ЭВЕР Фарма». Эксперты проанализировали особенности ведения пациентов после инсульта в России и Австрии, обсудили преимущества различных методов реабилитации, а на примере препарата Церебролизин рассмотрели перспективы применения в остром и подостром периоде инсульта лекарственных средств с нейротрофическим действием, влияющих на процессы нейропротекции и нейровосстановления.



С. Пикия

Инсульт, будучи одной из ведущих причин смертности и инвалидизации взрослого населения, является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. По данным Американской ассоциации кардиологов, 85% пациентов, перенесших инсульт, выживают, но у большинства из них формируются функциональные ограничения различной степени выраженности¹. Австрия счита-

Методы ранней реабилитации в инсультном отделении

ется одной из передовых стран по оказанию помощи пациентам с инсультом, а ее система здравоохранения входит в тройку лучших в Европе. Доцент кафедры неврологии клиники Кристиана Допплера (Зальцбург, Австрия), заведующий инсультным отделением Славен ПИКИЯ (Slaven PIKIJA) отметил, что реабилитация больных после острого нарушения мозгового кровообращения начинается в первые часы госпитализации в инсультное отделение или отделение интенсивной терапии. Известно, что ранняя нейрореабилитация уменьшает уровень смертности и вероятность дальнейшей госпитализации и снижает финансовую нагрузку на общество. Инсультное отделение в клинике Кристиана Допплера организовано по модели, которая тестировалась в рандомизированных контролиру-

емых исследованиях и продемонстрировала преимущества с точки зрения благоприятных исходов по сравнению с общими неврологическими отделениями. Отделение оснащено самой современной аппаратурой, в палатах интенсивной терапии есть все необходимое оборудование для автоматизированного мониторинга состояния больных в остром периоде. В отделение поступают пациенты не только с кровоизлиянием в мозг, церебральным венозным тромбозом и субарахноидальным кровоизлиянием, но и с транзиторной ишемической атакой. Докладчик отметил, что и больным со значительной давностью заболевания не отказывают в госпитализации, как это делают в некоторых клиниках. Пациенты проводят в отделении в среднем три дня, после чего их переводят в общую неврологическую палату.

¹ Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2010. Vol. 121. № 7. P. e46–215.



Сателлитный симпозиум компании «ЭВЕР Фарма»

Один из главных принципов, которому следуют в отделении, – междисциплинарность. В работе с больными принимают участие неврологи, психиатры, нейропсихологи, диетологи, социальные работники. Сразу после госпитализации состояние пациента оценивают логопед, эрготерапевт и физиотерапевт. Проводится ряд тестов, в том числе определяется, есть ли нарушения глотания (дисфагия), которые могут привести к такому грозному осложнению, как аспирационная пневмония. Далее составляется индивидуальный план лечения, который наряду с физиотерапией и фармакотерапией включает также психологическую помощь на всем протяжении реабилитации.

Потеря двигательной активности серьезно нарушает качество жизни больных после инсульта. Часто возвращение этого навыка становится основной целью реабилитации. Среди методов, которые используются в клинике, – ранняя мобилизация, кинезио-, эрго- и физиотерапия, лечебная физкультура. Активно применяются нейрофизиологические техники.

Восстановление речи – еще одна важная задача, необходимая для возвращения пациента к соци-

альной жизни. Терапия афазии, по мнению доктора С. Пикийя, должна начинаться как можно раньше, поскольку это приводит к хорошим результатам – в 60–70% случаев удается добиться улучшения в течение трех недель.

План реабилитации обязательно включает мероприятия по предотвращению развития вторичных осложнений (застойной пневмонии, тромбозов, контрактур, пролежней, мышечной дистрофии). Так, для профилактики пролежней в отделении используются специальные матрасы, осуществляются регулярная смена положения тела, туалет всей поверхности кожи и ее осмотр. Участки, наиболее подверженные образованию пролежней, фотографируются – данные хранятся в электронной карте, что позволяет отслеживать состояние кожи в динамике. Мероприятия, направленные на уменьшение спастичности и предотвращение развития контрактур, включают стретчинг, постуральную коррекцию, правильное позиционирование. Для предупреждения изменений в суставах пораженных конечностей пациентам предлагается ношение ортезов. С целью профилактики тромбоза глубоких вен и легочной эмболии

больным назначается низкомолекулярный гепарин (эноксапарин или дальтепарин) начиная с первого дня, также им рекомендуется ношение сдавливающих эластичных чулок.

Что касается медикаментозной терапии, то в остром периоде могут применяться флуоксетин в качестве противодепрессивной терапии, мелатонин и золпидем для коррекции нарушений сна, метоклопрамид для усиления моторики желудка, антидепрессанты и антиконвульсанты (ламотриджин) для купирования центрального постинсультного болевого синдрома.

Среди нейропротективных средств, используемых для повышения эффективности восстановительного лечения, доктор С. Пикийя выделил Церебролизин – единственный препарат, который рекомендуется Австрийским руководством по реабилитации (класс II, уровень B). Отмечается, что Церебролизин (30 мл в течение 21 дня или более) может улучшать результаты восстановления двигательной функции верхних конечностей после инсульта.

В подтверждение докладчик привел результаты исследования CARS². В нем приняли участие 208 пациентов, рандомизированных на две сопоставимые группы. В первой группе (n = 104) через 24–72 часа после развития инсульта вводили Церебролизин 30 мл/сут в течение 21 дня, во второй группе (n = 104) – плацебо. Значительное превосходство применения Церебролизина по сравнению с плацебо наблюдалось уже на 14-й день лечения. Первичным критерием эффективности стала оценка по Тесту двигательной активности руки (Action Research Arm Test – ARAT) на 90-й день. Анализ первичного критерия эффективности показал достоверное превосходство добавле-

Ранняя нейрореабилитация должна проводиться в специализированном отделении с участием междисциплинарной команды (невролога, логопеда, специалистов по физической терапии и эрготерапии) и включать как нелекарственные, так и медикаментозные методы. В частности, применение Церебролизина способствует полному и быстрому восстановлению утраченных функций при инсульте средней и тяжелой степени тяжести

² Muresanu D.F., Heiss W.D., Homberg V. et al. Cerebrolysin and recovery after stroke (CARS). A randomized, double-blind, multicenter trial // Stroke. 2016. Vol. 47. № 1. P. 151–159.



II Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина»

ния Церебролизина к программе реабилитации: 51 балл по ARAT в первой группе (Церебролизин) против 27 баллов во второй группе (плацебо). Важно, что полученный результат является клинически значимым: пациенты, получавшие Церебролизин, не могли выполнить только самые сложные задания (категория «частично ограниченные движения» по шкале ARAT), а физическое состояние пациентов группы контроля позволило им пройти тест всего наполовину (категория «ограниченные движения» по шкале ARAT). Безопасность те-

рапии оценивалась на основании нежелательных явлений, базовых показателей состояния организма и результатов лабораторных исследований. Минимум один побочный эффект (как правило, легкой степени тяжести) был зарегистрирован у 69,2% пациентов группы Церебролизина и у 71,2% пациентов группы плацебо. «За все время работы в отделении я всего дважды наблюдал развитие нежелательных явлений», – отметил доктор С. Пикийя, говоря о безопасности и хорошей переносимости препарата.

В заключение докладчик еще раз подчеркнул, что ранняя нейро-реабилитация должна проводиться в специализированном отделении с участием междисциплинарной команды (невролога, логопеда, специалистов по физической терапии и эрготерапии) и включать как нелекарственные, так и медикаментозные методы. В частности, применение Церебролизина способствует полному и быстрому восстановлению утраченных функций при инсульте средней и тяжелой степени тяжести.



Д.м.н., профессор
С.Е. Хатькова

Профессор, заведующая отделением неврологии для больных с нарушениями мозгового кровообращения Лечебно-реабилитационного центра (Москва), д.м.н. Светлана Евгеньевна ХАТЬКОВА отметила, что в России, как и в Австрии, реабилитация начинается уже в остром периоде инсульта в отделениях реанимации или интенсивной терапии. На втором этапе специализированная помощь оказывается в отделениях раннего восстановительного лечения (стационар), на третьем этапе – на базе поликлиник, санаториев и реабилитационных центров. Способность к частичному или полному восстановлению нарушенных функций после инсульта зависит от механизмов, в основе которых лежат нейропластич-

Стратегия двигательного восстановления на всех этапах реабилитации

ность мозга и процессы реорганизации и компенсации. Спонтанное восстановление происходит, как правило, в течение первых трех месяцев³. Этот период считается оптимальным для проведения реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функций, улучшение бытовых и социальных навыков пациента. Выбор того или иного метода (ранней мобилизации и вертикализации, лечебной физкультуры, кинезиотерапии, физиотерапии, нейрофизиологических методик и др.) определяется тяжестью инсульта, исходным функциональным состоянием больного, сопутствующими заболеваниями и другими факторами. Через три месяца после инсульта процесс восстановления уже целиком зависит от применяемых реабилитационных стратегий, которые, как правило, направлены на восстановление функциональных возможностей нервной системы или компенсацию неврологического дефекта. В более отдаленные сроки после инсульта вероятность восстановления утраченных функций невысока, и реабилитация в этот период нацелена на поддержку достигнутого результата.

Ключевой момент реабилитации – постановка целей, в том числе с помощью Шкалы достижения целей (Goal Attainment Scale). Важно определить основные проблемные области и согласовать три-четыре приоритетные задачи реабилитации с больным и его родственниками, а также внутри междисциплинарной команды. Поставленные цели должны отвечать принципу SMART, то есть должны быть конкретными (Specific), измеряемыми (Measurable), достижимыми (Achievable), актуальными для пациента (Relevant) и рассчитанными по времени (Timed). К наиболее важным доменам целей профессор С.Е. Хатькова отнесла:

- улучшение пассивной функции конечности;
- снижение нагрузки на ухаживающих лиц;
- улучшение активной функции конечности;
- устранение сопутствующих симптомов;
- предотвращение прогрессирования спастичности;
- оптимизацию терапии.

В настоящий момент вопрос «Что такое оптимальная реабилитация?» до конца не решен. Все популярнее

³ Langhorne P., Bernhardt J., Kwakkel G. Stroke rehabilitation // Lancet. 2011. Vol. 377. № 9778. P. 1693–1702.



Сателлитный симпозиум компании «ЭВЕР Фарма»

становится концепция, основанная на анализе функционального статуса больного в разные временные периоды заболевания и индивидуальном подборе наиболее приемлемого комплекса реабилитационных методик⁴. Среди них могут быть как традиционные методы (техники Bobath, Brunnstrom, проприоцептивное нервно-мышечное усиление, моторное переобучение и др.), так и продвинутое (биоуправление с обратной связью по электромиограмме, терапия, вызванная ограничением движения, роботизированные системы, виртуальная реальность и т.д.). Для улучшения результатов постинсультной реабилитации используют Международную классификацию функционирования, которая позволяет оценить область и степень повреждения функций после инсульта. Объективная оценка нарушений двигательных, когнитивных функций, психоэмоционального состояния, уровня бытовой и социальной адаптации, а также социально-бытовых условий пребывания больного предоставляет возможность специалистам разработать схему восстановительного лечения.

Спастический парез входит в число самых распространенных последствий инсульта, а также самых частых причин инвалидизации. Он считается основным проявлением синдрома верхнего мотонейрона, который возникает при поражении коркового мотонейрона и/или кортикоспинального тракта на уровне головного или спинного мозга. Синдром верхнего мотонейрона характеризуется комплексным (моторным и немоторным) дефицитом. У пациентов с моторными прояв-

лениями наблюдается сочетание негативных симптомов в виде мышечной слабости (пареза или плегии), потери ловкости и контроля за движениями и позитивных симптомов в виде спастичности, спастической дистонии, патологических синергий, повышения глубоких рефлексов, появления патологических рефлексов (Россолимо, Бабинского) и клонусов⁵. К немоторным симптомам относятся центральная постинсультная, периферическая боль, амнезия, агнозия, афазия, апраксия, когнитивные расстройства, депрессия. Двигательные нарушения также могут быть обусловлены процессами, протекающими непосредственно в самой мышце и в ряде случаев необратимыми. Уже в первые часы иммобилизации мягких тканей в них изменяются процессы белкового синтеза⁶. В мышцах происходит замещение медленных волокон на быстрые или, наоборот, в результате изменяются вязкоэластичные свойства мягких тканей, что в дальнейшем приводит к формированию мышечных контрактур. Физическому укорочению и иммобилизации подвержены не только мышцы, но и сухожилия, связки, суставные капсулы, кожа, сосуды и нервы. Таким образом, после очагового поражения головного мозга развивается комплекс нарушений моторного и немоторного характера и быстро формируются изменения в мягких тканях конечности. Именно поэтому восстановление двигательной активности у пациентов с инсультом на раннем этапе до формирования атрофии мышц имеет большое значение.

Одним из лекарственных средств, обладающих эффектом в отношении нейропротекции и нейрорепарации в соответствии с принципами доказательной медицины, является Церебролизин. Данные многочисленных исследований убедительно подтверждают эффективность Церебролизина в лечении ишемического инсульта как в остром, так и восстановительном периоде

В комплексной медицинской реабилитации больных с постинсультной спастичностью делается упор на восстановление функциональной активности верхней конечности, для чего применяются различные методы. В остром периоде (в течение месяца после инсульта) это могут быть силовые упражнения, физиотерапия, зеркальная терапия. В качестве адъювантных методов назначаются антидепрессивная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, пассивная нейромышечная электростимуляция и др. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по лечению синдрома спастичности (2016 г.)⁷, для уменьшения степени выраженности спастичности, увеличения объема движений и улучшения пассивной функции конечности можно использовать инъекции ботулинического токсина типа А. С целью профилактики формирования контрактур показано пассивное растяжение мышц. Кроме того, к необходимым условиям восстановления относятся

⁴ Хатькова С.Е., Орлова О.Р., Боцина А.Ю. и др. Основные принципы ведения пациентов с нарушением мышечного тонуса после очагового повреждения головного мозга // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 2-1. С. 25–33.

⁵ Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности. Клинические рекомендации. М., 2016.

⁶ Инсульт у взрослых: центральный парез верхней конечности: клинические рекомендации / под общ. ред. О.А. Мокиенко, Н.А. Супуновой. М., 2018.

⁷ Хатькова С.Е., Шихкеримов Р.К., Прокопенко С.В. и др. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение синдрома спастичности у взрослых пациентов с очаговыми поражениями центральной нервной системы и их последствиями в рамках оказания стационарной и амбулаторно-поликлинической медицинской помощи». М., 2016.



II Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина»

систематичность и надлежащая длительность реабилитационных мероприятий. Подчеркивается, что активное участие в процессе самого больного, выполнение подобранного комплекса лечебной гимнастики в домашних условиях значительно повышают эффективность реабилитационных процедур⁸.

Любая реабилитационная стратегия включает помимо нелекарственных методов медикаментозную поддержку. С этой целью используется целый ряд препаратов, однако немногие из них имеют высокий уровень доказательности. Одним из лекарственных средств, обладающих эффектом в отношении нейропротекции и нейрорепарации в соответствии с принципами доказательной медицины, является Церебролизин. Это нейропептидный препарат, состоящий из низкомолекулярных пептидов и свободных аминокислот. Данные многочисленных исследований убедительно подтверждают эффективность Церебролизина в лечении ишемического инсульта как в остром, так и в восстановительном периоде⁸.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании E-COMPASS было продемонстрировано влияние Церебролизина на моторные функции у пациентов с подострым инсультом⁹. В дополнение к базовой реабилитационной программе (лечебной гимнастике, эрготерапии) 35 пациентов основной группы получали Церебролизин 30 мл/сут внутривенно, начиная с седьмого дня с момента заболевания, а 35 пациентов группы сравнения – плацебо (100 мл физиологического раствора внутривенно капельно). Курс лечения составил 21 день. Согласно полученным данным, Церебролизин в остром и подостром периоде инсульта достоверно превосходил плацебо по уровню восстановле-

ния двигательных функций в подгруппе пациентов с выраженным моторным дефицитом. Кроме того, Церебролизин способствовал активации процессов нейропластичности – у пациентов зафиксировано достоверное улучшение функционального состояния головного мозга по данным диффузно-тензорной и функциональной магнитно-резонансной томографий. Важно, что полученный результат был клинически значимым: состояние пациентов группы комбинированной терапии соответствовало категории «ограниченные движения» (ранее категории «минимальные движения»), а состояние пациентов группы контроля осталось на прежнем уровне (категория «минимальные

движения»). Полученные результаты аналогичны данным исследования CARS, которые озвучил доктор С. Пикия.

В заключение профессор С.Е. Хаткова отметила, что главная задача реабилитации – обеспечить больного, перенесшего инсульт, всеми доступными средствами восстановления утраченных функций, сделать его максимально независимым с учетом имеющихся повреждений и ограниченных возможностей. Реабилитация пациентов с комплексным неврологическим дефицитом после инсульта требует организации персонализированной специализированной помощи с применением современных доказанно эффективных методов.

Заключение

Комплексная реабилитация после инсульта направлена на полное или частичное восстановление утраченных двигательных, когнитивных и других неврологических функций. При проведении реабилитационных мероприятий большое значение имеет сопутствующее лечение лекарственными препаратами, позволяющими улучшить прогноз и сократить период реабилитации. Препарат Церебролизин используют как в остром периоде ишемического инсульта, так и в периоде восстановления.

Церебролизин содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые проникают через гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступают к нервным клеткам. Препарат оказывает мультимодальное действие на головной мозг, обеспечивая метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую актив-

ность. Церебролизин повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма головного мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем головном мозге. Кроме того, Церебролизин защищает нейроны от повреждающего действия лактацидоза, предотвращает образование свободных радикалов, повышает выживаемость и предупреждает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата). Это нейропептидный препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, но проявляющейся в условиях периферического введения. Включение Церебролизина в реабилитационную программу способствует значимому улучшению функциональных возможностей пациентов после инсульта. *

⁸ Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M. et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial // Stroke. 2012. Vol. 43. № 3. P. 630–636.

⁹ Chang W.H., Park C.H., Kim D.Y. et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke // BMC Neurol. 2016. Vol. 16. ID 31.

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Месяц назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания, легкую слабость в руке и ноге

Сегодня он выиграл партию в шахматы

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы¹⁻⁵
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах^{6,7}
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции^{1,8}



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

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoernberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsaia S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347; 8. Чуканова Е.И., Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Трудный пациент, 2011, № 1, Т. 9, с. 35–39

**Quality from
Austria.**

Trusted partner for
over 2 million
patients.



Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

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

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2018\04\334



Снижение риска сердечно-сосудистых катастроф у коморбидного пациента с болезнью мелких сосудов и метаболическим синдромом: внимание к деталям

В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» с участием ведущих российских неврологов и кардиологов, рассматривались вопросы ведения пациентов с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией и болезнью мелких сосудов. На примере дипиридамола (препарат Курантил) обсуждались перспективы назначения таким больным сосудорасширяющих антиагрегантных препаратов. Были представлены результаты исследований, свидетельствующие о благоприятном влиянии дипиридамола на основные клинические проявления цереброваскулярных заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом. Председатели симпозиума д.м.н., профессор Маринэ Мовсесовна ТАНАШЯН (Научный центр неврологии) и д.м.н., профессор Марина Викторовна ПУТИЛИНА (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) выразили надежду, что представленные данные будут полезны для практических врачей.



Д.м.н., профессор
О.Д. Остроумова

Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей

Взгляд кардиолога на ведение пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическим синдромом: от общего к частному

к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию. По данным, которые привела профессор Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, вице-президент Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, д.м.н., профессор Ольга Дмитриевна ОСТРОУМОВА, распространенность метаболического синдрома в среднем составляет 25% и с возрастом увеличивается¹.

Установлено, что у людей с метаболическим синдромом выше риск инсульта и инфаркта миокарда². При этом метаболический синдром считается более сильным предиктором сердечно-сосудистых событий по сравнению с его компонентами (ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией, микроальбуминурией, инсулинорезистентностью)³. Особого внимания заслуживает нарушение толерантности к глюкозе, которое является маркером развития макрососудистых ос-

¹ Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. 2002. Vol. 287. № 3. P. 356–359.

² McNeill A.M., Rosamond W., Girman C.J. et al. The metabolic syndrome and 11 year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 2. P. 385–390.

³ Olijhoek J.K., Koerselman J., de Jaegere P. et al. Presence of the metabolic syndrome does not impair coronary collateral vessel formation in patients with documented coronary artery disease // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 3. P. 683–689.



Симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

ложнений: инсульта, коронарной болезни сердца и других сердечно-сосудистых событий⁴.

Почему у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, столь высок риск сердечно-сосудистых осложнений? Во-первых, это связано с трудностями контроля артериального давления. Не случайно у таких пациентов нередко наблюдается резистентная артериальная гипертензия. Во-вторых, у пациентов с метаболическим синдромом в два-три раза чаще возникает гипертрофия левого желудочка⁵, в три раза выше величина толщины комплекса «интима – медиа»⁶, что существенно увеличивает риск цереброваскулярных осложнений. Свой вклад вносит и часто обнаруживаемая у пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией микроальбуминурия, которая в полтора раза повышает риск развития инсульта⁷.

Таким образом, метаболический синдром с его сложными патогенетическими механизмами увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациента с артериальной гипертензией. Это диктует необходимость выбора рациональных антигипертензивных препаратов. Помимо того что препарат должен обладать высокой антигипертензивной эффективностью, снижать вариабельность артериального давления, он должен быть метаболически нейтральным (положительно влиять на углеводный, липидный обмены и уровень мочевой кислоты). Еще одно первоочередное требование к препарату – на-

личие у него органопротективных свойств, поскольку у пациентов с метаболическим синдромом часто поражены органы-мишени (сердце, почки, сосуды). Наконец, необходимо, чтобы прием препарата не сопровождался развитием серьезных нежелательных явлений.

В европейских рекомендациях и действующих российских руководствах для коррекции артериальной гипертензии, развившейся на фоне метаболического синдрома, рекомендованы три класса препаратов: блокаторы рецепторов ангиотензина II (сартаны), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция⁸. Все эти препараты метаболически нейтральны, а также благоприятно влияют на некоторые обменные процессы, например блокаторы рецепторов ангиотензина II – на углеводный обмен. Кстати, немаловажно, что блокаторы рецепторов ангиотензина II отлично переносятся, а частота побочных эффектов на фоне их приема сравнима с таковой плацебо. Кроме того, их можно назначать в комбинации с тиазидными диуретиками или антагонистами кальция.

Эволюционное развитие класса блокаторов рецепторов ангиотензина II привело к созданию препаратов с более выраженным пролонгированным эффектом, представителем которых является олмесартан (Кардосал). Кардосал имеет оптимальные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики. Олмесартан – мощный специ-

фический антагонист рецепторов ангиотензина II (типа AT₁). Предполагается, что олмесартан блокирует все эффекты ангиотензина II, опосредованные AT₁-рецепторами, независимо от источника и пути синтеза ангиотензина II. Прием Кардосала один раз в сутки обеспечивает эффективное и мягкое снижение артериального давления в течение 24 часов с защитой в «проблемные» утренние часы. Гипотензивное действие наступает, как правило, уже через две недели, а максимальный эффект развивается приблизительно через восемь недель после начала терапии. В целом ряде исследований было продемонстрировано церебропротективное действие олмесартана. Установлено, что олмесартан улучшает показатели мозговой гемодинамики при артериальной гипертензии и полностью восстанавливает скорость мозгового кровотока. Кроме того, было показано, что олмесартан положительно влияет на когнитивные функции за счет уменьшения накопления бета-амилоида в головном мозге (причины деменции)⁹.

Патогенетические нарушения, вызванные метаболическим синдромом, затрагивают почти все звенья сердечно-сосудистой системы, вызывая болезни крупных и мелких сосудов, крови, сердца, а также тромбофилию. По словам профессора О.Д. Остроумовой, именно болезнь мелких перфорирующих артерий и артериол, венул и капилляров, которые обеспечивают кровоснабжение глубоких струк-

⁴ Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria / DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. № 3. P. 397–405.

⁵ Verdecchia P., Porcellati C., Reboldi G. et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension // Circulation. 2001. Vol. 104. № 17. P. 2039–2044.

⁶ O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 1. P. 14–22.

⁷ Luft F.C., Agrawal B. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1999. Vol. 33. Suppl. 1. P. S11–15.

⁸ Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Клинические рекомендации) // Кардиологический вестник. 2015. № 1. С. 3–30.

⁹ Takeda S., Sato N., Takeuchi D. et al. Angiotensin receptor blocker prevented beta-amyloid-induced cognitive impairment associated with recovery of neurovascular coupling // Hypertension. 2009. Vol. 54. № 6. P. 1345–1352.



III Национальный конгресс «Кардионеврология»

тур головного мозга, лежит в основе тех изменений, которые можно наблюдать в рутинной практике. Среди главных структурных проявлений болезни мелких сосудов лакунарный инсульт, гиперинтенсивность белого вещества, микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств Вихрова – Робена.

Центральное место в терапии болезни мелких сосудов занимают антиагреганты, которые влияют на микроциркуляторное русло и агрегацию тромбоцитов. Из ан-

тиагрегантов докладчик выделила дипиридабол (Курантил), который угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, уменьшает тромбообразование, увеличивает уровень аденозина, подавляет фосфодиэстеразу в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Оказывая антиагрегантное, сосудорасширяющее, противовоспалительное и антиоксидантное действие, Курантил комплексно воздействует на разные точки микроциркуляторного патологического каскада¹⁰.

Препарат показан к применению в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза.

«Результаты целого ряда исследований позволяют говорить о том, что использование Курантила у пациентов с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями способствует улучшению их состояния и предупреждает развитие серьезных осложнений», – констатировала профессор О.Д. Остроумова в заключение.



Д.м.н.
Л.А. Добрынина

Более подробно вопросы патогенеза болезни мелких сосудов, или церебральной микроангиопатии (ЦМА), рассмотрела руководитель третьего неврологического отделения Научного центра неврологии, д.м.н. Лариса Анатольевна ДОБРЫНИНА. Под ЦМА понимают синдромокомплекс клинических, нейровизуализационных и морфологических признаков, обусловленных поражением мелких церебральных сосудов. Уже к началу XXI в. стало очевидно, что патология мелких сосудов крайне гетерогенна, и в 2014 г. ведущий специалист в данной области L. Pantoni предложил патогенетическую классификацию ЦМА¹¹:

- тип 1 – атеросклероз (возраст-зависимая и ассоциированная

Церебральная микроангиопатия/болезнь мелких сосудов: исследования в России и за рубежом

с сосудистыми факторами риска ЦМА);

- тип 2 – спорадическая и наследственная ЦМА;
- тип 3 – наследственная или генетическая ЦМА, отличная от церебральной амилоидной ангиопатии;
- тип 4 – воспалительная и иммуноопосредованная ЦМА;
- тип 5 – венозный коллапоз;
- тип 6 – другие формы ЦМА.

Согласно тенденции, которая наметилась в последние годы, именно первый тип, который выражено доминирует среди других форм, стали обозначать как ЦМА, или болезнь мелких сосудов.

Российские и зарубежные исследователи расходятся в видении роли артериальной гипертензии в развитии ЦМА. В нашей стране артериальная гипертензия считается причиной ангиоэнцефалопатии и чаще всего обозначается как гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия. За границей артериальная гипертензия признана ведущим, но не единственным фактором риска ЦМА.

Огромный вклад в изучение гипертонической ангиоэнцефалопатии внес Научный центр неврологии

(ранее Научно-исследовательский институт неврологии). Его специалисты описали характерные ангиопатические изменения, главные из которых связаны с высокой проницаемостью сосудистой стенки, поражением соединительнотканной основы сосуда, что может стать причиной формирования аневризм – источника первичных кровоизлияний. Дальнейшие репаративные процессы могут приводить к склерозированию сосудов и зачастую атеросклерозу. Кроме того, были установлены очаговые и диффузные механизмы поражения головного мозга. Не менее интересны работы по экспериментальной патофизиологии. Было продемонстрировано, что главным механизмом повреждения мозга является первичное, не связанное с ишемией, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера на протяжении всего микроциркуляторного русла. А повреждение сосудов инициирует срыв ауторегуляции, зависящий от степени прироста, а не от цифр артериального давления. В это же время были описаны ведущие нейровизуализационные проявления: лакунарные инфаркты, диффузные повреждения

¹⁰ Balakumar P, Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 87. P. 144–150.

¹¹ Cerebral small vessel disease / ed. by L. Pantoni, P.B. Gorelick. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.



Симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

белого вещества/лейкоареоз, клинические симптомы ЦМА, связанные с артериальной гипертензией. Оказалось, что гемореологические нарушения могут быть причиной малых глубинных гипертонических инфарктов, а эндотелиальная дисфункция – наиболее ранний и универсальный фактор цереброваскулярного поражения, приводящий к потере артериальной эластичности, что в свою очередь признано предиктором прогрессирующего поражения головного мозга. Таким образом, к концу XX в. в России сложилась цельная интерпретация гипертонической ангиоэнцефалопатии. Она была закреплена в качестве нозологии в классификации сосудистых болезней головного мозга, что стало, с одной стороны, огромным достижением отечественной науки, а с другой – фактором сдерживания дальнейшего изучения этого заболевания, поскольку концепция одной причины поражения мелких сосудов не предполагала иных причин и факторов риска. За рубежом, где использовался термин ЦМА, продолжился поиск факторов риска и механизмов на основе общности проявлений патологии. Велись исследования по уточнению возможного патоморфоза ЦМА, связанной с артериальной гипертензией, изучению ишемических механизмов повреждения головного мозга. Было показано, что прямая связь между тяжестью артериальной гипертензии и поражением мозга отсутствует. Значительное число случаев ЦМА протекает без повышения артериального давления,

а диффузность белого вещества, будучи признаком поражения мелких сосудов, имеет место и у больных-нормотоников. Так был выделен главный принцип: артериальная гипертензия является ведущим фактором риска ЦМА, но не тождественна гипертонической ангиоэнцефалопатии^{12,13}.

В морфологических исследованиях были получены свидетельства гетерогенности факторов риска поражения мелких сосудов. G. Lammie продемонстрировал снижение роли артериальной гипертензии в развитии ЦМА до 69%, редкость фибриноидного некроза и четких милиарных аневризм, а также наличие лакунарных инфарктов с одинаковой частотой при артериальной гипертензии и без нее. Был сделан вывод о том, что у пациентов с артериальной гипертензией и без нее высокая проницаемость сосудистой стенки является универсальным механизмом повреждения микрососудов¹⁴. Примерно в то же время Н. Tomimoto представил иммуногистохимические свидетельства нейровоспаления, связанного с активацией эндотелия, экстравазацией плазмы и клеток через гематоэнцефалический барьер, отеком и повреждением паренхимы, активацией периваскулярных макрофагов и микроглии¹⁵. Главная сложность изучения ЦМА заключается в том, что прижизненная визуализация мелких сосудов невозможна. В настоящее время диагностирование ЦМА проводится по МРТ-признакам поражения паренхимы мозга, связанным с поражением мелких сосудов. В 2013 г. были опублико-

ваны критерии исследования мелких сосудов при старении и нейродегенерации¹⁶. Первый критерий предусматривает наличие малых субкортикальных инфарктов в бассейне одной перфорирующей артерии, не более 20 мм, клинические или МРТ-проявления которых указывают на развитие в течение последних недель. Субкортикальные инфаркты могут переходить в лакуны (полости, которые остались после субкортикального инфаркта в бассейне перфорирующей артерии или кровоизлияния), гиперинтенсивность белого вещества или исчезать.

Медикаментозное лечение ЦМА в первую очередь предполагает контроль сосудистых факторов риска в соответствии со стандартами¹⁷. Фармакотерапия когнитивных расстройств проводится ингибиторами ацетилхолинэстеразы, антагонистами NMDA-рецепторов, а также нейрометаболическими препаратами. Безусловно, важным этапом является назначение антиагрегантов и антикоагулянтов, поскольку ЦМА может проявляться и ишемическими, и геморрагическими осложнениями. В этой связи особенно привлекательным выглядит дипиридамол (Курантил) – препарат, который одновременно оказывает антиагрегантный противовоспалительный и антиоксидантный эффект, также демонстрирует метаболическую и нейропротективную активность, положительно влияя на неогенез. «Иначе говоря, он воздействует на все механизмы, задействованные при ЦМА», – отметила Л.А. Добрынина в заключение.

Неврология

¹² Award I.A., Spetzler R.F., Hodak J.A. et al. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors // *Stroke*. 1986. Vol. 17. № 6. P. 1084–1089.

¹³ Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population // *Hypertension*. 2013. Vol. 61. № 6. P. 1354–1359.

¹⁴ Lammie G.A., Brannan F., Slattery J., Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study // *Stroke*. 1997. Vol. 28. № 11. P. 2222–2229.

¹⁵ Tomimoto H., Akiguchi I., Suenaga T. et al. Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white-matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients // *Stroke*. 1996. Vol. 27. № 11. P. 2069–2074.

¹⁶ Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *Lancet Neurol*. 2013. Vol. 12. № 8. P. 822–838.

¹⁷ Rouch L., Cestac P., Hanon O. et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms // *CNS Drugs*. 2015. Vol. 29. № 2. P. 113–130.



Д.м.н., профессор
М.В. Путилина

По словам профессора кафедры неврологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Марины Викторовны ПУТИЛИНОЙ, болезнь мелких сосудов – спорадическое состояние, которое включает в себя ряд патогенетически объединенных синдромов с различной клинической симптоматикой, представленных пятью основными типами. Их трудно дифференцировать на первом этапе, как трудно выявить и само латентное течение болезни мелких сосудов, особенно у больных молодого и среднего возраста без выраженных признаков сердечно-сосудистых заболеваний. По этой причине заболевания мелких сосудов нередко рассматривают отдельно по поражению сердца, почек и даже других органов. На сегодняшний день именно клинические реалии заставляют по-другому посмотреть на эту проблему. Забывчивость и утомляемость у пациентов молодого возраста многие воспринимают как естественное следствие переутомления, а излишнюю жировую прослойку в области талии ассоциируют исключительно с недостатком физической нагрузки и неправильным питанием. Однако все эти симптомы, зачастую вместе с повышенным артериальным давлением и инсулинорезистент-

Взгляд невролога на ведение пациентов с болезнью мелких сосудов на фоне метаболического синдрома: внимание на воспаление

ностью, могут быть признаками метаболического синдрома.

Согласно выводам экспертов Всемирной организации здравоохранения (2013), метаболический синдром – это комплекс состояний, в результате которых происходит изменение всех органов на фоне генетической предрасположенности и поведенческих факторов¹⁸. Следствием метаболического синдрома становятся артериальная гипертензия, дислипидемия, воспаление и усиленное тромбообразование. На современном этапе эту «предболезнь» можно лабораторно диагностировать с помощью показателей воспаления (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли альфа), которое играет существенную роль и в генезе болезни мелких сосудов, и в генезе метаболического синдрома. Дело в том, что практически всегда изменения мелких сосудов, кроме перфузии головного мозга, приводят к нарушению гематоэнцефалического барьера с миграцией протеинов через поврежденную сосудистую стенку и циркуляции межклеточной жидкости в периваскулярных пространствах, а также активации макрофагов с развитием местного воспаления. В последние годы определены стандартизированные подходы к диагностике и интерпретации маркеров болезни мелких сосудов: множественных лакунарных инфарктов в глубинных отделах мозга, видимых расширений периваскулярных пространств (криблур), диффузного поражения белого вещества (лейкоареоза), микроинфарктов, церебральных микрокровоизлияний, церебральной атрофии. Однако в связи с ростом распространенности новых факторов риска (антифос-

фолипидного синдрома, врожденных дисплазий, тромбофилии, последствий вирусной инфекции, длительного болевого синдрома) появилась необходимость в использовании более специфических маркеров болезни мелких сосудов. Учитывая одну из ведущих ролей в патогенезе болезни мелких сосудов эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, рекомендуется определение С-реактивного белка и некоторых других показателей, например асимметричного диметиларгинина.

Симптомы болезни мелких сосудов выходят за рамки явных острых синдромов, она может проявляться депрессией, атаксией, падениями у пожилых людей, кратковременной потерей памяти, вегетативной дисфункцией. Кроме того, болезнь мелких сосудов – самая распространенная причина «немых» инсультов.

Клинические фенотипы болезни мелких сосудов головного мозга можно объединить в несколько групп, причем в одних случаях прослеживается прямая связь с изменениями артериального давления, что позволило ввести новый термин «гипертоническая болезнь мелких сосудов», в других случаях такая связь отсутствует. Первыми по значимости являются психопатологические фенотипы. Психопатологические синдромы (астенические расстройства, апатия, депрессия и нарушение исполнительной функции) могут обнаруживаться при самых разных расстройствах, даже у здоровых людей. В этой связи основным критерием для связи психопатологических синдромов и болезни мелких сосудов является нейровизуализационное подтверждение заболевания

¹⁸ 2008–2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization, 2008.



Симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

мелких сосудов. Вторые по значимости – наследственные заболевания, в генезе которых важную роль играет повреждение мелких сосудов: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, болезнь Фабри, наследственная ангиопатия с нефропатией, аневризмами и мышечными спазмами, аутосомно-доминантная васкулопатия сетчатки с церебральной лейкоцисторфией, ретинальная васкулопатия с церебральной лейкоцисторфией.

Далее профессор М.В. Путилина акцентировала внимание на стратегии ведения пациентов с болезнью мелких сосудов, отметив такие направления лечения, как коррекция сопутствующих заболеваний, патогенетическое лечение и купирование симптомов. В терапии болезни мелких сосудов особая роль отводится ингибиторам фосфодиэстеразы, которые используются для снижения сосудистого тонуса и пролиферации гладкой мускулатуры, подавления активности провоспалительных клеток, улучшения реологических свойств крови и восстановления чувствительности к нитратам¹⁹. Основным ингибитором фосфодиэстеразы

клинического значения для инсульта считается дипиридамола – универсальный препарат для профилактики и лечения болезни мелких сосудов. Установлено, что применение Курантила (дипиридамола) статистически значимо повышает эффективность реабилитации пациентов после инсульта, улучшая степень восстановления их когнитивных функций²⁰. «Важно понимать, что включение дипиридамола в базовую схему лечения болезни мелких сосудов позволяет эффективно и безопасно воздействовать на системное воспаление, а также на когнитивный потенциал», – отметила профессор М.В. Путилина, завершая выступление.

Расширение возможностей антиромботической терапии

Научный сотрудник Научного центра неврологии, к.м.н. Антон Алексеевич РАСКУРАЖЕВ напомнил, что в основе всех типов ишемических нарушений мозгового кровообращения лежат разнонаправленные изменения гемореологического гемостаза. При атеротромботическом инсульте происходят изменения противосвертывающей системы крови, а также выраженные изменения всех звеньев атромбогенной активности сосудистой стенки. При кардиоэмболическом инсульте обнаруживается гиперкоагуляция на фоне умеренных сдвигов гемореологических показателей в сочетании со снижением атромбогенных свойств сосудистой стенки. Эти фундаментальные научные данные позволяют осуществлять персонализированный подход к лечению. Следует отметить, что главной причиной ишемических нарушений мозгового кровообращения

является атеросклероз и его наиболее грозное осложнение – атеротромбоз, который характеризуется внезапным разрушением бляшки и активацией тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Тромбоциты запускают образование тромба на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки, и эти изменения представляют собой потенциальную мишень антиагрегантной или антиромботической терапии. Важнейшая цель антиагрегантной терапии – прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов. Однако используемые в клинической практике антиагрегантные препараты отличаются по механизму действия:

- ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназу, предотвращая образование тромбоксана А₂;
- дипиридамола влияет на концентрацию циклических нуклеоти-



К.м.н.
А.А. Раскуражев

дов, аденозиндифосфата, тромбина, арахидоновой кислоты;

- тиенопиридины (клопидогрел и тиклопидин) подавляют аденозиндифосфат-индуцированную агрегацию тромбоцитов;
- антагонисты и блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид и др.) воздействуют на конечный этап формирования тромбоцитарного агрегата.

По мнению экспертов Американской ассоциации сердца

¹⁹ Ahmad F, Murata T, Shimizu K. et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: important signaling modulators and therapeutic targets // Oral Dis. 2015. Vol. 21. № 1. P. e25–50.

²⁰ Ковальчук В.В. Вторичная профилактика инсультов как неотъемлемая часть общего реабилитационного процесса // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 19. Неврология и психотерапия. Спецвыпуск «Мысли, знания и опыт ведущих ученых-неврологов Санкт-Петербурга». С. 52–58.



III Национальный конгресс «Кардионеврология»

и Американской ассоциации инсульта, пациентам с некардиоэмболическим инсультом после транзиторной ишемической атаки/ишемического инсульта показано назначение ацетилсалициловой кислоты (50–325 мг/сут) в качестве стартовой терапии (класс I, уровень доказательности A) или комбинации ацетилсалициловой кислоты 25 мг и дипиридамола замедленного высвобождения 200 мг (два раза в сутки) в качестве вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения (класс I, уровень доказательности B)²¹. Данная рекомендация представляется особенно актуальной с учетом современных реалий клинической практики и обозначенной в современных руководствах необходимости индивидуализировать выбор антиагрегантных препаратов на основе профиля факторов риска пациента, стоимости и относительной эффективности препарата, а также других клинических характеристик. Почему, несмотря на доказанную эффективность первичной и вторичной профилактики различных нарушений мозгового кровообращения, сохраняется высокая частота сосудистых катастроф? В числе прочих причин одной из немаловажных считается резистентность к антиагрегантной терапии. Она может быть клинической (развитие на фоне приема антиагреганта атеротромботических событий) или лабораторной (недостаточное блокирование реактивности тромбоцитов, несмотря на продолжающееся использование антиагреганта).

Установлено, что резистентность к ацетилсалициловой кислоте варьируется от 5 до 60%. Проведенные в Научном центре неврологии исследования также подтвердили высокую распространенность аспиринорезистентности, особенно среди пациентов с прогрессирующим атеросклерозом. Был идентифицирован один из факторов развития резистентности к терапии ацетилсалициловой кислотой, который связан с генетической мутацией A842G в гене циклооксигеназы 1. В этой связи возникает необходимость применения других препаратов, обеспечивающих защиту от нарушений на уровне микро- и макроциркуляторного русла. А.А. Раскуражев выделил дипиридамо́л – антиагрегант с вазодилатирующими свойствами.

Установлено, что резистентность к ацетилсалициловой кислоте варьируется от 5 до 60%. Проведенные в Научном центре неврологии исследования также подтвердили высокую распространенность аспиринорезистентности, особенно среди пациентов с прогрессирующим атеросклерозом. Был идентифицирован один из факторов развития резистентности к терапии ацетилсалициловой кислотой, который связан с генетической мутацией A842G в гене циклооксигеназы 1. В этой связи возникает необходимость применения других препаратов, обеспечивающих защиту от нарушений на уровне микро- и макроциркуляторного русла. А.А. Раскуражев выделил дипиридамо́л – антиагрегант с вазодилатирующими свойствами.



Примечание. ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) – молекула межклеточной адгезии 1; NF-κB (Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells) – транскрипционный (ядерный) фактор «каппа-би»; MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) – моноцитарный хемотаксический протеин 1; MMP-9 (Matrix Metalloproteinase 9) – матриксная металлопротеиназа 9; ФДЭ – фосфодиэстераза; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Механизмы действия дипиридамо́ла

²¹ Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2160–2236.



Симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

ми, который хорошо зарекомендовал себя в клинической практике. Дипиридамо́л снижает агрегацию тромбоцитов за счет увеличения концентрации аденозина в плазме крови и ингибирования фосфодиэстеразы тромбоцитов. Кроме того, дипиридамо́л обладает свойствами, не связанными непосредственно с антиагрегантным эффектом, которые проявляются в ослаблении влияния окислительного стресса, снижении уровня воспаления, улучшении функции эндотелия (рисунок)¹⁰.

В клиническом исследовании изучалась эффективность дипиридамо́ла (Курантила) в дозах 75 и 225 мг/сут у пациентов с различными формами хронических цереброваскулярных заболеваний. Было подтверждено антиагрегантное действие Курантила в обеих дозах, однако Курантил в дозе 225 мг/сут был более эффективен по антиагрегационной активности у пациентов с большей длительностью сосудистого процесса и повторными нарушениями мозгового кровообращения. Полученные результаты позволяют рекомендовать длительный курс лечения Курантилом (более двух месяцев) при хронической цереброваскулярной патологии^{22, 23}.

В исследованиях по оценке возможности применения Курантила у пациентов с сахарным диабетом и цереброваскулярными заболеваниями отмечалось улучшение агрегационных характеристик тромбоцитов, антиагрегационной активности эндотелия и деформируемости эритроцитов. На экспериментальной модели дипиридамо́л вызывал обратное развитие периферической ишемии и стимулировал ангиогенез, а также увеличивал биодоступность оксида азота. Способность дипиридамо́ла

улучшать функцию сосудов при ишемии и восстанавливать кровоток может быть полезна при заболеваниях периферических артерий. Кроме того, было показано, что дипиридамо́л усиливает синтез эндотелиального NO, что приводит к активации атерогенеза и улучшению перфузии при экспериментальной ишемии конечностей^{10, 23}.

Важную роль в развитии и прогрессировании острых и хронических цереброваскулярных заболеваний играют нарушения микроциркуляторного русла. Одной из причин изменений реологических свойств крови и формирования протромбогенного потенциала являются миелопролиферативные заболевания, в частности тромбоцитемия и первичный миелофиброз. Повышенное количество форменных элементов крови и плазмы приводит к изменению их функциональных и морфологических характеристик и тромбозу магистральных артерий головы и сосудов. У больных наряду

с тромботическими осложнениями миелопролиферации при развитии экстремально высокого уровня тромбоцитов в десять раз возрастает риск геморрагических осложнений. Дальнейший риск подобных осложнений существенно ограничивает прием традиционных антиагрегантных препаратов (ацетилсалициловой кислоты). В такой ситуации также возможно назначение дипиридамо́ла (Курантила), который при лучшей переносимости продемонстрировал сопоставимый с ацетилсалициловой кислотой профиль влияния на гемореологические и гемостатические показатели, в частности на деформированность эритроцитов, агрегацию тромбоцитов у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями²⁴.

Подводя итог выступлению, А.А. Раскуражев уточнил, что расширение возможностей антитромботической терапии в большой степени связано со способностью находить в давно и хорошо известных препаратах новые свойства.

Заключение

Эксперты всесторонне рассмотрели вопросы, связанные с болезнью мелких сосудов, артериальной гипертензией как одной из ее причин у пациентов, страдающих метаболическим синдромом, что позволило по-новому взглянуть на возможности антиагрегантной терапии. В докладах отмечалось, что дипиридамо́л (Курантил) – универсальный препарат лечения болезни мелких сосудов. Согласно результатам исследований, Курантил комплексно воздействует на разные точки микроциркуляторного патологического каскада, де-

монстрируя антиоксидантную, противовоспалительную, антиагрегантную, метаболическую, нейротекторную активность, положительно влияя на неангиогенез. Применение Курантила у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, болезнью мелких сосудов, артериальной гипертензией и метаболическим синдромом способствует улучшению их состояния, снижая выраженность клинических симптомов, уменьшая риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений и нарушения когнитивных функций. *

²² Танащян М.М., Домашенко М.А. Применение Курантила при хронических цереброваскулярных заболеваниях // Нервные болезни. 2005. № 3. С. 8–11.

²³ Танащян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамо́л в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 27–90.

²⁴ Танащян М.М., Кузнецова П.И., Шабалина А.А., Раскуражев А.А. Профилактика цереброваскулярной патологии при миелопролиферативных заболеваниях // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Т. 11. № 3. С. 23–28.

Неврология



XVIII Всероссийская научно-практическая
конференция

«ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

15–17 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

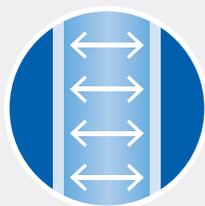
МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14
(гостиница «Парк Инн Прибалтийская»)

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство¹
Антиагрегант¹



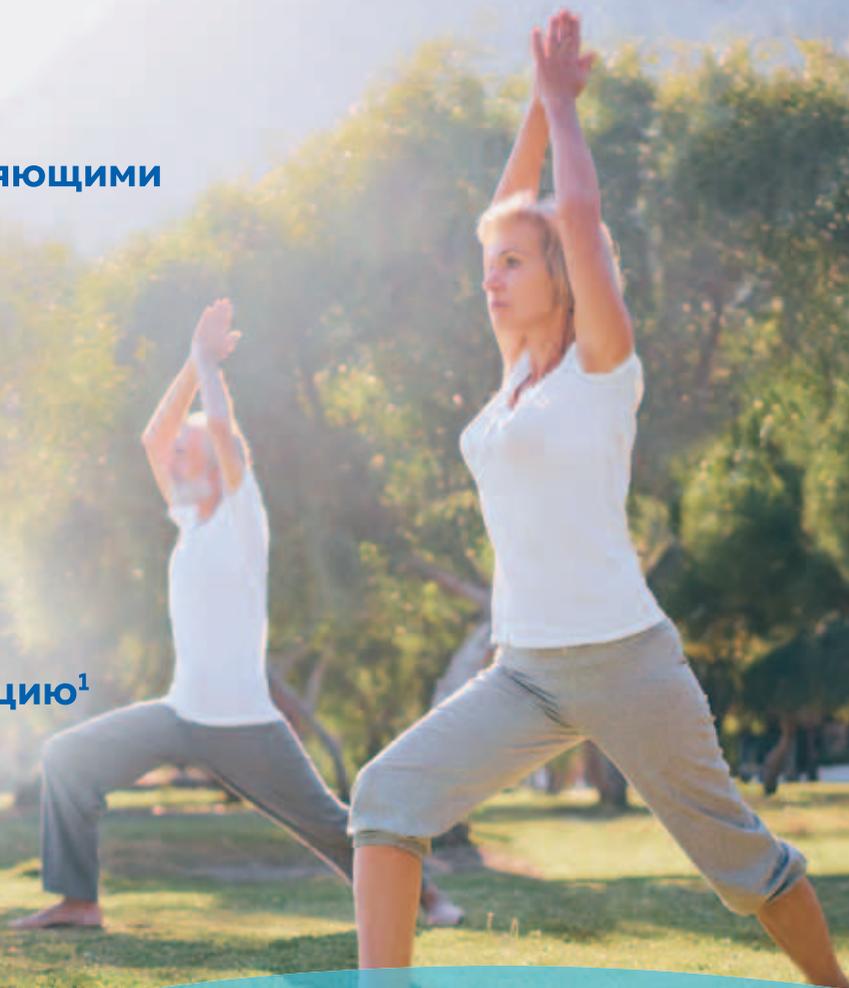
Обладает
сосудорасширяющими
свойствами¹



Препятствует
агрегации
тромбоцитов¹



Улучшает
микроциркуляцию¹



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

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил®N25, Курантил®N75 (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 тромбоэмболии 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®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; 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. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (> 1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теофилина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, заливая небольшим количеством воды, не разламывая 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 дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 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® N25 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 инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (N016001/01-190112 и ПN016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (PNO13897/01-280312 и ПN013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (П N013899/01-280312 и ПN013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (ПN016001/01-190112 и ПN016001/01-26092014), Курантил® N25 (PNO13897/01-280312 и ПN013897/01-290514), Курантил® N75 (PNO13899/01-280312 и П N013899/01-040614).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495)785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>
RU_CUR_12_2017. Одобрено 28.11.2017



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Навстречу мощному эффекту



эффект саше
за 5 минут
как от
инъекции



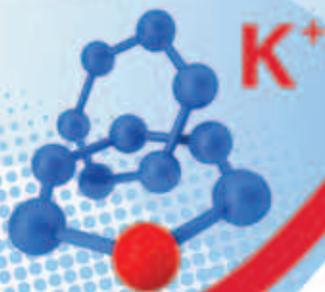
курс 3 дня
безопаснее



Реклама

Диалрапид

Калия диклофенак, саше
Анальгетическое, противовоспалительное,
жаропонижающее средство



ДВОЙНОЕ УСКОРЕНИЕ ПРОТИВ БОЛИ

Диалрапид – это дважды ускоренная сила диклофенана, обеспечивающая эффект, сопоставимый с инъекциями. Препарат выпускается в саше с порошком для приготовления раствора. Упаковка рассчитана на курс 3 дня в максимальной дозировке для купирования любой острой боли.

