

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в неврологии и психиатрии

№ 2

октябрь 2009

Фармакотерапия менструальной мигрени

Лечение боли в нижней части спины

Депрессия и боль

Тема номера:

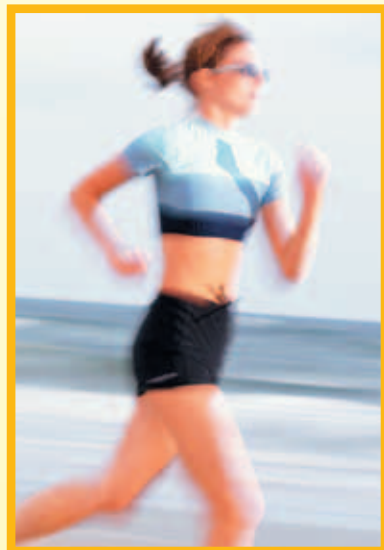
ТЕРАПИЯ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

ЗАЩИТА ОТ СТРЕССА КАЖДОЙ КЛЕТКИ... КАЖДЫЙ ДЕНЬ...

Курс Магне В₆[®] продолжительностью не менее 2-х недель поможет при:



нарушениях сна



боли и спазмах мышц



*повышенной нервной
возбудимости*



*физических
и умственных
нагрузках*

Магне В₆[®] — современный препарат магния для профилактики и лечения неврологических расстройств, связанных с дефицитом магния.

Почему важно принимать магний и витамин В₆ одновременно?
В сочетании с витамином В₆ магний лучше усваивается в кишечном тракте, проникает и удерживается внутри клетки.

sanofi aventis
Главное — здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.
www.magne-b6.ru, www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. Перед началом приема проконсультируйтесь с Вашим врачом.



Уважаемые коллеги!

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российская академия медицинских наук
Научный совет по неврологии РАМН и МЗиСР РФ
Научный центр неврологии РАМН

приглашают Вас принять участие в

Национальном конгрессе



Неотложные состояния в неврологии

2-3 декабря 2009 года

Здание Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д.36

Основные направления научной программы:

Внутричерепная гипертензия. Отек мозга. Гидроцефалия

Эпилептический статус

Комы и другие состояния измененного сознания. Смерть мозга

Кровоизлияния в мозг. Инфаркты мозга. Субарахноидальные кровоизлияния

Церебральный венозный тромбоз

Нервно-мышечные заболевания

Энцефалиты. Менингиты

Черепно-мозговая травма

Боль и мигрень

Нейромониторинг

Неотложные состояния в детской неврологии

Экспериментальные аспекты нейрореаниматологии

В Конгрессе принимают участие ведущие научные и клинические центры России. Программа Конгресса включает пленарные и научные сессии, круглые столы и симпозиумы. Постерные сессии завершатся Конкурсом на лучший стендовый доклад.

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, приборов для функциональной и лабораторной диагностики и другого медицинского оборудования.

Подробная информация размещена на интернет-сайте: www.neurology.ru

Оргкомитет Конгресса:

Технический организатор:

ООО «ДИАЛОГ»

Тел./факс: (495) 631-73-83

e-mail: tv_press@inbox.ru

Тел./факс: (499) 740-80-79

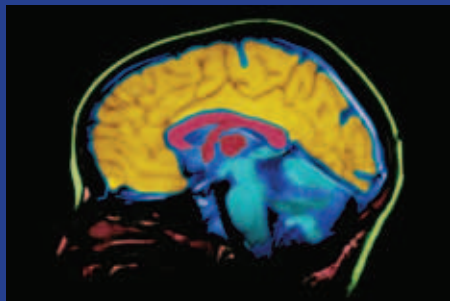
e-mail: nko@neurology.ru

Научно-координационный отдел НЦН РАМН

ст.н.с. Байдина Екатерина Вадимовна

ст.н.с. Гнедовская Елена Владимировна

Миссия журнала. Создание издания, способствующего своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России.



СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (20000 экз.)

- **Бесплатное распространение издания** по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам.
- **Прямая адресная доставка** неврологам, психиатрам, наркологам и терапевтам (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Ростов-на-Дону, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Краснодар, Пермь, Челябинск, Тюмень, Ханты-Мансийск, Астрахань, Волгоград, Самара, Саратов, Ставрополь, Казань, Уфа, Хабаровск) с использованием адресных баз главных специалистов федеральных округов России, входящих в редакционный совет издания, с использованием базы данных редакции и технологий call-центров.
- **Бесплатное распространение издания на профильных и междисциплинарных конференциях, выставках, школах.**
- **Включение издания в подписные каталоги** «Роспечать», «Пресса России», «Объединенный каталог», а также альтернативные и региональные подписные агентства.
- **Распространение по имеющейся базе данных** профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).
- **Распространение через членов Российских обществ неврологов и психиатров.**
- **Распространение через базы данных фармацевтических компаний**, на лончах и сателлитных мероприятиях компаний, а также через службу их медицинских представителей в регионах России.
- **Вручение журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей** в качестве учебного материала.

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Доказательная медицина
Непрерывное образование врачей

Форум
Компании и их продукция
Качественная клиническая практика

Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области профилактики и лечения социально-значимых заболеваний в области психиатрии и неврологии, способствующие обеспечению нового уровня качества жизни населения России. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России и регионам) в области психиатрии и неврологии.

Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и терапию побочных эффектов. Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества. Фармакоэкономический анализ.

Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи. Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств (с использованием стандартов, протоколов, формуляров, клинических руководств). Эффективность и безопасность лекарственных средств. Клинические и эпидемиологические исследования.

Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики.
Практические школы и лекции для лечащих врачей.
Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт.

ФОРУМ (календарь медицинских мероприятий)

Тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций в области психиатрии и неврологии.
Международные проекты и исследования.
Зарубежные новости медицины и фармации.

Компании и их продукция

Производители лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний).
Фармакологический справочник – информация о современных препаратах.

Качественная клиническая практика

Клинические руководства и рекомендации. Стандарты и алгоритмы лечения. Аудит клинического исследования. Оригинальные научные исследования. Биомедицинская этика.
Профилактика и лечение психоневрологических заболеваний, новые диагностические и лечебно-профилактические технологии, современные подходы к медикаментозному и оперативному лечению. Обзор лекарственных средств, обеспечивающих высокое качество жизни населения России. Современные диагностические алгоритмы и лекарственные средства, применяемые для лечения неврологических и психических болезней.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия в неврологии и психиатрии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **В. Маркова,**
В. Павлова

ответственный секретарь **О. Разговорова**
корректор **Ю. Морозова**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по рекламе **В. Войлаков**
(e-mail: med@webmed.ru)

Редакционный совет

научный редактор журнала **А.Б. Данилов**

Т.Т. Батышева
В.А. Валенкова
Н.В. Верещагин
Л.И. Волкова
Е.И. Гусев
А.Б. Гехт
С.В. Котов
М.А. Лобов
В.А. Михайлов
Л.Б. Новикова
М.А. Пирадов

НЕВРОЛОГИЯ

В.И. Скворцова
А.А. Скоромец
Е.Л. Соков
И.Д. Стулин
З.А. Суслина
Н.В. Федорова
Е.Г. Филатова
Ф.А. Хабиров
В.И. Шмырев
Н.Н. Яхно

ПСИХИАТРИЯ

С.Н. Мосолов
Н.Г. Незнамов
Ю.И. Полищук
Л.И. Сальникова
В.Я. Семке
И.И. Сергеев
А.Б. Смулевич
Н.К. Сухотина
А.С. Тиганов
М.Г. Узбекиев
Б.Д. Цыганков
А.А. Чуркин
А.Б. Шмуклер
В.С. Ястребов
К.К. Яхин

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр. 3, оф. 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 20000 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№ 2 октябрь 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости	4
терапия мигрени	
А.В. Амелин Фармакотерапия менструальной мигрени	6
остеопороз	
О.А. Никитинская Фармакологическая коррекция дефицита кальция и витамина D у пациентов, предрасположенных к остеопорозу	10
боли в нижней части спины	
В.В. Косарев, С.А. Бабанов Клинико-фармакологические подходы к терапии боли в нижней части спины	16
болезнь Паркинсона	
В.Л. Голубев Мирапекс в лечении болезни Паркинсона	22
стандарты лечения	
А.Б. Данилов Феварин®: депрессия и боль	32
лекции для врачей	
А.Е. Каратеев Эторикоксиб: оценка эффективности и безопасности	38
клинические исследования	
Г.Н. Авакян, О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, Х.С. Саядян, А.А. Савенков, О.Ю. Тертышник, Г.Г. Авакян, Е.В. Юцкова Энкорат Хроно в лечении эпилепсии: накопленный клинический опыт и перспективы применения	48
опыт регионов	
«Неврологическая помощь в регионе работает в соответствии с мировыми стандартами». Интервью с главным неврологом Министерства здравоохранения Нижегородской области А.Н. Беловой	54

Лекарство от рассеянного склероза будет разработано в течение 10 лет

С таким заявлением выступили ученые из Университета Бристоль (Великобритания) — им удалось установить, что белок галанин препятствует развитию болезни.

Рассеянный склероз, при котором поражаются нервные волокна в головном мозге, относится к хроническим и медленно прогрессирующим заболеваниям. Он встречается относительно редко (одно заболевание на 1000 человек) и чаще развивается у людей в возрасте около 30 лет.

Белок, который привлек внимание исследователей, — галанин — был известен и ранее. Правильнее называть его даже не белком (галанин образован цепочкой из всего 30 аминокислот), а пептидом — сравнительно небольшой по меркам настоящих белков молекулой.

Нейробиологам известно множество пептидов, активных в головном мозге и нервной системе. Первым поводом для более пристального изучения галани-

на стало то, что он синтезируется в больших количествах при повреждении нервных волокон.

Ученые из Бристоль исследовали роль пептида в развитии рассеянного склероза. Специально для серии экспериментов было создано несколько линий генетически модифицированных мышей, нервные клетки которых производили разное количество галанина.

У мышей, которые практически не синтезировали галанин в своих нервных клетках, обнаружились все признаки рассеянного склероза. Причем даже в более тяжелой форме, чем у исходных мутантов с предрасположенностью к склерозу, но нормальным уровнем галанина. А вот те, кто вырабатывал галанина больше, напротив, были в лучшем состоянии, и, по словам Дэвида Врайта, признаков болезни не обнаруживали.

Источник: Gzt.ru

ВОЗ обеспокоена ростом числа психических расстройств в развивающихся странах

В течение 20 лет наиболее распространенными заболеваниями станут депрессивные расстройства. Значительный рост числа страдающих депрессией прогнозируют специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Рассматривая тяжесть каких-либо заболеваний на уровне здравоохранения, эксперты учитывают разницу между ожидаемой продолжительностью жизни и возрастом, в котором человек умирает или становится недееспособным вследствие определенного заболевания. Сотрудник Департамента психического здоровья ВОЗ Шехар Саксена заявил, что к 2030 году тяжесть депрессивных расстройств для здравоохранения превысит аналогичный показатель других заболеваний. По словам доктора Саксены, депрессия гораздо более распространена, чем ВИЧ-инфекция или злокачественные заболевания. При этом расстройство поражает все большее число людей.

Источник: Medportal.ru

Чрезмерная тревожность и нервозность доводят до ранней смерти

Нервные и постоянно переживающие по малейшим пустякам люди рискуют умереть раньше, в частности из-за того, что такие черты характера подталкивают человека к вредным поведенческим привычкам.

В 30-летнем обзоре University Purdue (США) приняли участие 1788 человек. Как было установлено, курение отвечает за 25-40% ассоциации между высокими уровнями нервозности и смертности. Остальные 60% объясняются биологическими факторами или иными факторами образа жизни невротиков. Клиницисты полагают, что более глубокое понимание тесной связи между чертами личности и физическим самочувствием поможет улучшить профилактические меры против психических расстройств. Врачи вновь подчеркивают опасность нервных переживаний для нашего организма и советуют либо самостоятельно повлиять на свой характер, либо обратиться за соответствующей медицинской помощью.

Источник: Ami-tass.ru

Возможности мозга не позволяют человеку иметь более 150 друзей и знакомых

Проведенные финскими социологами исследования показали, что при всех технических новинках, позволяющих общаться со своего домашнего компьютера со всем миром, возможности мозга не позволяют человеку иметь более 150 друзей и знакомых. Если в социальной сети у пользователя значатся в друзьях несколько сотен или даже 1000 человек, это скорее самореклама, чем реальное общение.

Старший научный сотрудник Хельсинского технологического университета Яри Сарамяки считает, что все контакты человека можно разделить на три основные группы. Первая — так называемое ядро общения — люди, с которыми мы общаемся ежедневно и стараемся быть в курсе всех событий их жизни. Она состоит примерно из 5 человек. Вторая, группа симпатий, включает в себя

порядка 15 человек, но контакты с ними уже поддерживаются от случая к случаю. Вне пределов двух первых групп находится третья, внешний круг, который обычно составляет до 150 человек. Именно эта цифра, по мнению Сарамяки, является пределом возможностей человеческого общения: информацию о большем количестве контактов наш мозг обрабатывать просто не способен.

Эти выводы поддержали и британские социологи, исследовавшие информацию по социальной сети. У одного пользователя редко возвращаются более 120 друзей, утверждают ученые, и при этом число активных контактов, как правило, невелико и стабильно. Таким образом, более крупные цифры о количестве друзей можно считать скорее случайными.

Источник: Ami-tass.ru

Контроль АД может предотвратить повреждение белого вещества мозга

Снижение диастолического артериального давления (АД) может помочь снизить риск повреждения белого мозгового вещества у женщин с гипертонией, согласно данным европейских исследований.

Доктор Гуо (University of Gothenburg, Sweden) и коллеги провели анализ данных 539 женщин, принадлежащих когорте, наблюдаемой с 1968 года. Женщины подверглись КТ сканированию головного мозга в 1992 и 2000 годах. Информация о значениях АД регулярно регистрировалась в течение всего периода наблюдения.

Ученые обнаружили, что наличие и степень повреждений белого вещества на КТ-изображениях ассоциировались с более высоким диастолическим АД и средним АД при каждом осмотре, но не с систолическим и пульсовым давлением.

По словам исследователей, полученные результаты позволяют предположить, что увеличение периферического сопротивления может увеличить вероятность возникновения повреждений белого вещества.

Понижение высокого диастолического АД и предотвращение значительного повышения систолического и диастолического АД, может иметь защитный эффект.

Источник: Solvay-pharma.ru

Ночные кошмары разгружают психику от негативных эмоций

Благодаря новейшим исследованиям в области психологии и физиологии мозга ученые попытались разгадать суть и предназначение дурных снов. Оказалось, что кошмары – это один из способов переработки организмом негативных эмоций. Чаще всего ночные кошмары снятся людям, пребывающим в состоянии сильного стресса. Если человек не проснулся во время таких страшных снов, его мозг активно помог разгрузить психику и переработать негативные эмоции. Новое представление о страшных снах помогло ученым создать современные и эффективные методы решения этой проблемы. Один из вариантов – это проигрывание образов, когда пациент начинает вспоминать свой кошмарный сон во время бодрствования и сам сознательно меняет сюжет.

Источник: Medicinform.net

Дефицит витамина С нарушает развитие мозга эмбриона

Ученые из Университета науки и жизни Копенгагена доказали, что дефицит витамина С ухудшает умственное развитие у детей.

Опыты проведенные на гвинейских свинках показали снижение количества нейронов гиппокампа на 30%. Таким образом, дефицит витамина С в питании беременных женщин также вреден для мозга новорожденных. Самая высокая концентрация витамина С найдена в нейронах мозга даже при снижении его уровня в рационе, потому что организм сберегает витамин именно для этого органа. Тесты показали, что у мышей с плохим обращением витамина С рождается потомство с поврежденным мозгом. В последствии мозговые нарушения приводят к ухудшению умственного развития детей.

Источник: Medical News Today

Экспериментальное средство втрое снижает риск инсульта

Экспериментальное лекарственное средство снижает риск инсульта у пациентов с аритмией в 3 раза по сравнению с популярным Варфаринем. Препарат Dabigatran etexilate, произведенный немецкой компанией Boehringer Ingelheim, также снимает боли при сердечном приступе и болях в желудке.

Известно, что аритмии в 5 раз повышают риск инсульта. Однако Варфарин, который прописывают больным, обуславливает побочные эффекты, такие как кровотечения. Также, принимая лекарство, пациенты должны избегать употребления алкоголя, шпината и клюквы. Указанный новый препарат уже продается в 40 странах под маркой Pradaxa и был проверен на 18000 пациентов с нерегулярными сердечными сокращениями или мерцательной аритмией. Варфарин снижает риск инсульта до 0,38% ежегодно. Результаты по новому препарату показали снижение риска до 0,10%.

Источник: Physorg News

Генная терапия уменьшит число умственно отсталых

Американские медики испытали на обезьянах метод, позволяющий предотвратить развитие некоторых врожденных заболеваний. Для этого ученым пришлось заменить в яйцеклетке животных часть генетического материала.

Проверенная на двух обезьянах группой медиков и биологов из Университета Орегона (США) методика универсальна. По оценкам ученых, ее можно использовать для предотвращения почти 150 различных болезней, а начало первых клинических испытаний на людях связано лишь с решением организационных вопросов. При разработке своей технологии ученые руководствовались давно известным фактом, что многие врожденные болезни обусловлены мутациями. Гены, которые хранят информацию о том, как клетки должны синтезировать молекулы РНК и белка, иногда оказываются поврежденными. Тогда нарушается и синтез необходимых клеткам веществ, что приводит к самым разнообразным

последствиям. Идея генной терапии проста: в клетки тем или иным образом встраивается фрагмент ДНК с правильным геном вместо мутировавшего. Он сливается с собственной ДНК и потом начинает уже нормальную работу. Тем не менее, реализовать эту идею на практике весьма сложно.

Проблема, с которой сталкиваются разрабатывающие методы генной терапии исследователи, – это большое количество клеток. Мозг – это десятки миллиардов клеток, и даже специально созданный вирус не сможет каждой из них передать генетическую заплатку. Однако если болезнь передается по наследству, то можно модифицировать ДНК еще в яйцеклетке сразу после оплодотворения. Получить яйцеклетку, провести ее оплодотворение в пробирке и тут же пересадить туда фрагмент ДНК с правильным геном, разумеется, сложно, но можно.

Источник: Gzt.ru

А.В. АМЕЛИН,
д.м.н., профессор
СПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург

Фармакотерапия менструальной мигрени

По данным эпидемиологических исследований, от 5 до 70% женщин сообщает врачам о взаимосвязи между возникновением приступа головной боли и определенным периодом менструального цикла (5, 6, 11). В связи с этим как врачи, так и пациентки порой ошибочно считают, что имеют дело с менструальной мигренью (11). Тем более имеются работы, указывающие на связь между изменением уровня женских половых гормонов и мигренью (3, 6).

В детстве мигрень встречается с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек, но после 15-летнего возраста она значительно преобладает у женщин. Первые приступы мигрени появляются с первыми менархе у 33-40% женщин. В дальнейшем приступы мигрени могут появляться за несколько дней до менструации, во время нее, в редких случаях в период овуляции. Все вышперечисленное, плюс отсутствие ясных диагностических критериев способствует гипердиагностике менструальной мигрени. Между-

народное общество по изучению головных болей рекомендует называть мигрень истинно менструальной, если приступ возникает исключительно за 2 дня до месячных или в течение 5 дней от их начала (таблица 1). Если приступы мигрени возникают во время месячных, но встречаются и в другие дни цикла, такую форму болезни называют мигренью, связанной с менструацией (таблица 1).

Последняя классификация головных болей объединяет эти две формы мигрени термином менструальная мигрень (4). Менструальная мигрень отличается от обычного приступа более высокой интенсивностью, большей продолжительностью и более тяжелыми нарушениями функциональной активности женщины. Кроме того, приступ менструальной мигрени гораздо труднее купировать даже современными средствами лечения (5, 7).

По-прежнему нет единой точки зрения в понимании механизмов возникновения менструальной мигрени. Большинство исследователей считают менструацию лишь триггером, запускающим нейро-

генные и сосудистые механизмы мигрени. Доказано, что эстрогены участвуют в механизмах синтеза монооксида азота и серотонина, играющих важную роль в формировании сосудистых и нейрональных процессов, развивающихся во время приступа мигрени (1, 2, 10, 13).

Клинические исследования показали, что повышение уровня эстрогенов с помощью инъекций эстрадиола предупреждает появление приступов менструальной мигрени, а снижение уровня эстрогенов после отмены препарата приводит к их возобновлению (3, 8). Другими данными, подтверждающими теорию дефицита эстрогенов, являются факты появления менструальной мигрени в безпилюльную неделю у женщин, принимающих гормональные контрацептивы, и благотворное влияние беременности (высокий уровень эстрогенов) на течение мигрени с последующим возобновлением приступов после родов (снижение уровня эстрогенов). Однако в ряде работ было показано, что приступы менструальной мигрени также уменьшаются или исчезают после применения

Таблица 1. Диагностические критерии и характеристики менструальной мигрени

Диагностические критерии	Характеристики
Мигрень без ауры	По крайней мере 5 приступов мигрени продолжительностью от 4 до 72 часов, характеризуются 2 или более признаками (односторонняя локализация, умеренная или сильная интенсивность, пульсирующий характер, усиливается рутинной физической нагрузкой) и ассоциируется с 2 или более симптомами: тошнота, рвота, светобоязнь, звукобоязнь. Приступы не связаны с другим заболеванием.
Истинная менструальная мигрень	Мигрень без ауры возникает исключительно в 1 ± 2 день менструального цикла (за 1-2 дня до менструации или в первые 3 дня менструации) на протяжении последовательных 2-3 менструальных циклов. Приступ мигрени не возникает в другие дни менструального цикла.
Связанная с менструацией мигрень	Мигрень без ауры возникает в 1 ± 2 день менструального цикла в течение последовательных 2-3 менструальных циклов. Дополнительно приступы мигрени без ауры или с аурой возникают в другие дни менструального цикла.

Примечание: менструальная мигрень включает как истинную, так и связанную с менструацией мигрень. Международное общество по изучению головных болей характеризует менструальную мигрень как мигрень без ауры. Однако менструальная мигрень также может быть с аурой. Приступ мигрени, как правило, более резистентен к лечению, не ассоциируется с симптомами ауры, более продолжителен и вызывает более тяжелые расстройства функциональной повседневной активности по сравнению с мигренью, возникающей в другие дни месяца.

препаратов, снижающих уровень эстрогенов, или во время менструальной паузы (6). Признавая важную роль цикловых колебаний уровня эстрогена в формировании менструальной мигрени, не следует считать этот механизм основным, поскольку уровень гормонов меняется у всех женщин, а мигрень возникает лишь у некоторых. Вероятно, гормональный дисбаланс лишь облегчает развитие приступа мигрени, повышая реализацию имеющейся генетически детерминированной предрасположенности, а менструация является только триггером для очередной атаки.

Современный алгоритм терапии мигрени у женщин предполагает купирование каждого приступа головной боли и профилактику очень частых атак у некоторых пациентов. Во время приступа используют анальгетики, НПВП и триптаны (рисунок 1). В настоящее время триптаны считают одними из наиболее эффективных средств для купирования приступа мигрени. Этот класс препаратов появился в конце прошлого столетия, и сейчас для клинического применения зарегистрировано семь триптанов: алмотриптан, суматриптан, ризатриптан, элетриптан, золмитриптан, наратриптан, фроватриптан. В России для купирования приступа мигрени применяют суматриптан (Имигран, Сумамигран, Амигренин), элетриптан (Релпакс) и золмитриптан (Зомиг).

Все триптаны являются селективными агонистами серотониновых рецепторов 5HT_{1B/1D} типа, расположенных в сосудистой стенке и нервной системе. Стимуляция этих рецепторов блокирует основные звенья патогенеза мигрени, что приводит к купированию головной боли, тошноты, рвоты, светобоязни и звукобоязни. Принято считать, что приступ мигрени возникает из-за активации тригеминоvascularной системы и, как следствие, развивающейся вазодилатации и нейрогенного периваскулярного воспаления. Головная боль после применения триптанов купируется в результате сужения чрезмерно расширенных артерий мозговой оболочки, подавления выделения вазоактивных и воспалительных пептидов, блоки-



Рисунок 1. Алгоритм лечения мигрени у женщин

Таблица 2. Характеристика пациенток, принявших участие в исследовании

Показатель	Золмитриптан 2,5 мг (175 жен.)	Плацебо (161 жен.)
средний возраст (годы)	38	39
средний возраст начала мигрени (годы)	24	24
среднее число атак (мес.)	1,8	1,7
мигрень с аурой	8%	8%
мигрень без ауры	71%	76%

рования проведения боли на уровне ствола мозга.

Высокая эффективность триптанов при мигрени доказана в многочисленных исследованиях, однако они не выявили очевидных преимуществ ни одного из них. Незначительное число работ посвящено исследованию эффективности триптанов при менструальной мигрени (7, 9, 12). Но тем не менее в ряде недавно выполненных клинических исследований показана высокая эффективность золмитриптана при менструальной мигрени (9, 12). В одном из них приняли участие 334 женщины, которые за три месяца с помощью таблеток золмитриптана (2,5 мг) купировали 614 приступов менструальной мигрени (таблица 2). ➡

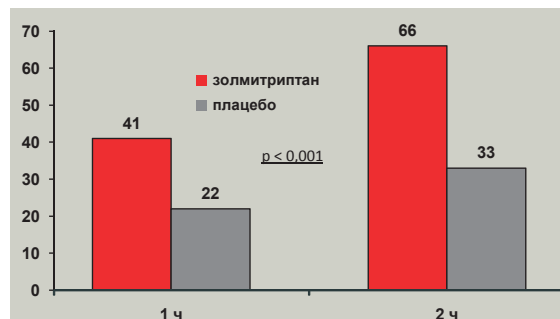


Рисунок 2. Результаты лечения менструальной мигрени золмитриптаном и плацебо

Примечание: по оси абсцисс – количество пациенток (%) с положительным результатом лечения (купирование боли или уменьшение до незначительной); по оси ординат – время после приема золмитриптана.



Рисунок 3. Число случаев возвратных головных болей на фоне применения золмитриптана (красный цвет) и плацебо (серый цвет)

Таблица 3. Побочные эффекты, возникшие во время лечения

Побочный эффект	Плацебо, %	Золмитриптан 2,5 мг, %
головокружение	4	11
сухость во рту	3	7
тошнота	1	6
парестезии	2	9
сонливость	1	8

Через 1 час после приема золмитриптана положительный результат лечения (купирование боли или уменьшение ее интенсивности до незначительной) отметили 41% женщин, а через 2 часа этот показатель вырос до 66% (рисунок 2). Рецидив приступа мигрени после его удачного купирования отметили лишь 29% пациенток (рисунок 3). Хорошая переносимость и безопасность золмитриптана отмечена большинством женщин. Частота и характер побочных эффектов, возникших на фоне лечения, были не-

значительны по сравнению с плацебо (таблица 3).

Результаты этого исследования в очередной раз показали высокую эффективность и безопасность золмитриптана при мигрени, и, в частности, при одной из наиболее тяжелых ее форм – менструальной мигрени.

Нередко головную боль, появляющуюся за несколько дней до месячных в рамках предменструального синдрома, ошибочно называют менструальной мигренью. Как показывает медицинская практика и результаты эпидемиологических исследований, головная боль при предменструальном синдроме часто не соответствует критериям мигрени и ассоциирована с другими признаками данного синдрома. Это могут быть: дисфория (изменение настроения, депрессия, тревожность, напряженность, приступы плаксивости), чувство усталости или истощение, сонливость, боль в пояснице, нижней части живота, отечный синдром, постоянное чувство голода, употребление большого количества соли, сахара или тошнота. Появление предменструального синдрома связывают с недостатком прогестерона и в меньшей степени эстрогена в конце лютеиновой фазы менструального цикла, а также повышением уровня простагландинов и нарушением продукции эндорфинов.

В основу профилактики менструальной мигрени и предменструального синдрома положен принцип возмещения эстрогенов и прогестерона перед менструацией и подавление синтеза простагландинов. Гормональная терапия менструальной мигрени и головной боли, возникающей в рамках предмен-

струального синдрома, проводится при отсутствии лечебного эффекта от применения НПВП и триптанов или с целью усиления их действия, и только после консультации с гинекологом-эндокринологом (см. рисунок 1). В настоящее время высказывается положение, что приступы менструальной мигрени можно предотвратить поддержанием высокого уровня эстрогенов (заместительная эстрогенотерапия) или, наоборот, его снижением (естественная/медикаментозная менопауза). Заместительная терапия эстрогенами позволяет уменьшить частоту приступов менструальной мигрени в 3 и более раз, а низкая эффективность лечения может быть связана с неправильным определением типа головной боли или неверным выбором дозы гормона (6).


Безусловно, менструальная мигрень является одним из особых и тяжелых типов мигрени, патогенез которой остается недостаточно изученным, а роль женских половых гормонов в происхождении приступов остается непонятной. Будущие экспериментальные и клинические исследования должны быть направлены на выяснение механизмов менструальной мигрени. Мы можем быть уверены в том, что эффективное купирование этой тяжелой формы мигрени можно осуществить с помощью современных препаратов – НПВП и триптанов (Зомиг). Однако необходимость назначения профилактического лечения менструальной мигрени с помощью эстрогенов нужно еще исследовать, особенно в тех случаях, когда у женщины нет дополнительных показаний к заместительной гормонотерапии. 


Литература


- Benedetto C., Allais G., Ciocchetto D, De Lorenzo C. Pathophysiological aspects of menstrual migraine // Cephalalgia. 1997; 17(suppl 20): 32-34.
- Chen Z., Yuhanna I.S., Galcheva-Gargova Z., Karas R.H., Mendelsohn M.E., Shaul P.W. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen // J Clin Invest. 1999; 103: 401-406.
- Dennerstein L., Morse C., Burrows G., Oats J., Brown J., Smith M. Menstrual migraine: a double-blind trial of percutaneous estradiol // Gynecol Endocrinol. 1988; 2: 113-120.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition // Cephalalgia. 2004; 24(suppl 1): 9-160.
- Stewart W.F., Lipton R.B., Chee E., Sawyer J., Silberstein S.D. Menstrual cycle and headache in a population sample of migraineurs // Neurology. 2000; 55: 1517-1523.
- Brandes J.L. MD The Influence of Estrogen on Migraine // JAMA. 2006; 295: 1824-1830.
- Landy S., Savani N., Shackelford S., Loftus J., Jones M. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets administered during the mild-pain phase of menstrually associated migraine // Int J Clin Pract. 2004; 58: 913-919.
- Lignieres B., Vincens M., Mauvais-Jarvis P., Mas J.L., Toublou P.J., Bousser M.G. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol // BMJ. 1986; 293: 1540.
- Loder E., Silberstein S.D., Abu-Shakra S., Mueller L., Smith T. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study // Headache. 2004; 44: 120-130.
- Losel R.M., Falkenstein E., Feuring M. et al. Nongenomic steroid action: controversies, questions, and answers // Physiol Rev. 2003; 83: 965-1016.
- Mac Gregor E.A. Menstrual migraine: towards a definition // Cephalalgia 1996; 16: 11-21.
- Tuchman M., Hee A., Emeribe U., Silberstein S. Efficacy and Tolerability of Zolmitriptan Oral Tablet in the Acute Treatment of Menstrual Migraine // CNS Drugs 2006; 20 (12): 1019-1026.
- Smith L.J., Henderson J.A., Abell C.W., Bethea C.L. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques // Neuropsychopharmacology. 2004; 29: 2035-2045.


Жить без мигрени просто

ЗОМИГ
ЗОЛМИТРИПТАН

 Один приступ –
одна таблетка¹

 Эффективен при приеме
с первых минут приступа²

 Воздействует на головную
боль и сопутствующие
симптомы³

 Предпочитается
предшествующей терапии
85% пациентов³



ЗОМИГ (золмитриптан),
таблетки, покрытые
оболочкой по 2,5 мг



Зомиг быстро купирует мигрень и стабильно сохраняет результат

Ссылки:

1. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU et al. The 017 Clinical Trial Study Group. Neurology, 1997, v.49, p.1210-121
2. Klapper J. et al. Headache, 2002, v.42, p.395
3. Dinner HC, Evers S, Gendolla A. The therapeutic profile of zolmitriptan in clinical practice. J Clin Pract, 2004, v.58, suppl.8, p.795-800.

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

АстраЗенека 
www.migreni.net

О.А. НИКИТИНСКАЯ,

К.М.Н.

НИИР РАМН, Москва

Фармакологическая коррекция дефицита кальция и витамина D у пациентов, предрасположенных к остеопорозу

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением плотности кости, нарушением ее структурных и качественных характеристик, и, как следствие, увеличением риска развития переломов. Частота ОП повышается с возрастом, поэтому наблюдаемое в последние десятилетия увеличение продолжительности жизни в различных странах и связанный с ним быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к нарастанию распространенности этого заболевания.

Около 75 млн человек во всем мире страдают остеопорозом (1). Это заболевание является причиной большинства переломов бедра и позвонков, которые в 90% случаев возникают спонтанно или при минимальной травме. Именно из-за тяжести осложнений (переломов), по мнению экспертов ВОЗ, ОП занимает по своей медицинской и социальной значимости IV место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Согласно классификации, ОП делится на **первичный** и **вторичный**. Подавляющее большинство (85%) случаев заболевания относится к первичному ОП, который подразделяется на **постменопаузальный, сенильный, ювенильный** и **идиопатический**. Вторичный ОП, на долю которого приходится около 15%, обусловлен основным заболеванием, например, ревматоидным артритом, хронической почечной недостаточностью, маль-

абсорбцией, или возникший в результате проводимого лечения (ятрогенный).

Постменопаузальный ОП связан с ускоренной потерей костной массы у женщин после наступления менопаузы. Причина – дефицит эстрогенов, на фоне которого происходит существенное увеличение костного ремоделирования, сопровождающегося повышенной костной резорбцией. Она в свою очередь не компенсируется адекватным костеобразованием, вследствие чего возникает нестабильность костной трабекулярной архитектоники, что снижает плотность кости и повышает риск переломов преимущественно трабекулярных костей.

При **сенильном** ОП происходят пропорциональные потери, как в трабекулярной, так и в кортикальной кости. Причинами его развития у лиц обоего пола являются сниженное потребление кальция, нарушение его всасывания в кишечнике и дефицит витамина D, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и как следствие, к увеличению костного ремоделирования – это с одной стороны. С другой стороны, при старении снижается активность многих локальных факторов, уменьшается продолжительность жизни остецитов, происходит замедление процессов кости и снижение плотности костной ткани. Также считают, что на развитие сенильного ОП оказывает влияние снижение физической активности у пожилых пациентов.

Ювенильный ОП считается редким заболеванием, возникает в

детском возрасте до полового созревания и встречается с одинаковой частотой, как у мальчиков, так и у девочек. Его устанавливают при исключении всех видов вторичного ОП, различных форм рахита и врожденных заболеваний скелета.

Идиопатический ОП также встречается достаточно редко, он развивается у женщин в пременопаузальном периоде, у мужчин в возрасте 25-60 лет, и устанавливается в тех случаях, когда этиология ОП неясна.

Вторичный ОП диагностируется на фоне различных заболеваний, которые можно разделить на группы:

- **заболевания эндокринной системы** (эндогенный гиперкортицизм, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет 1 типа, полигландулярная эндокринная недостаточность);
- **ревматические заболевания** (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит);
- **заболевания органов пищеварения** (мальабсорбция, болезнь Крона, состояние после резекции желудка, циррозы печени и гепатиты);
- **заболевания почек** (почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони);
- **заболевания крови** (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы или лимфомы);
- **генетические нарушения** (неосвершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, гомоцистинурия, лизинурия), а так-

же иммобилизация, алкоголизм, нервная анорексия, трансплантация органов.

Среди медикаментов, влияющих на развитие ОП, указывают: глюкокортикоиды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, антациды, содержащие алюминий, тиреоидные гормоны, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

Снижение минеральной плотности кости (МПК), а также увеличение частоты переломов отмечается на фоне различных неврологических состояний и заболеваний. Например, после инсульта в течение первого года происходит клинически значимое снижение МПК до 10% в шейке бедренной кости, в области большого вертела на стороне пареза, при этом отмечается снижение прочности как кортикальной, так и трабекулярной кости (2, 3, 4, 5, 6). Снижение МПК после инсульта прежде всего связано с иммобилизацией, дефицитом витамина D (7), чаще бывает у женщин (8). Риск переломов бедра у пациентов после инсульта в 2-4 раза выше по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста, чаще переломы происходят на стороне пареза (60-80%), им более подвержены женщины. Переломы после инсульта возникают не только вследствие снижения МПК, в 84% случаев причиной перелома являются падения (9). На увеличение частоты падений после инсульта влияют различные причины, среди которых выделяют пожилую возраст (10), степень тяжести инсульта (11), правостороннее поражение (11), ранее перенесенные инсульты в анамнезе (12), постинсультные припадки, а также наличие различных ментальных дисфункций, сопутствующий прием лекарственных средств, таких как анальгетики, седативные и гипотензивные препараты.

У пациентов с болезнью Паркинсона ОП и остеопения встречается в 91% у женщин и 61% у мужчин. Снижение МПК данных пациентов связано с ограничением двигательной функции, уменьшением физической нагрузки, а также вызвано недостаточным потреблением кальция и гиповитаминозом витамина D. Существенное влияние на

МПК оказывает прием сопутствующей терапии (13). Относительный риск перелома бедра у пациентов с болезнью Паркинсона, по разным данным, колеблется от 2,2 до 3,2 (14), при этом необходимо отметить, что у мужчин с этим заболеванием риск падений в 3 раза выше по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста (15).

МПК у больных эпилепсией достоверно ниже, чем в популяции, при этом отмечаются более выраженные изменения в шейке бедренной кости по сравнению с поясничным отделом позвоночника и дистальным отделом предплечья. По данным 5 исследований, у больных с эпилепсией повышен риск всех переломов (OR = 2,2; 95% ДИ: 1,9-2,5), в том числе бедра (OR=5,5; 95% ДИ: 2,2-8,8), позвонков (OR = 6,2; 95% ДИ: 2,5-15,5), предплечья (OR = 1,7; 95% ДИ: 1,2-2,3) (16).

Большинство психотропных средств, используемых в клинической практике, оказывают негативное влияние на кость и повышают частоту падений. Препараты из группы нейролептиков вызывают снижение МПК и незначительно повышают риск переломов (OR=1,5; 95% ДИ: 1,25-1,79). Антидепрессанты имеют дозозависимый эффект. На фоне их приема отмечается снижение плотности кости, риск переломов при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина выше (низкие дозы OR = 1,5; 95% ДИ: 1,3-1,7, высокие дозы OR = 2,4; 95% ДИ: 1,7-2,2), чем при употреблении трициклических антидепрессантов (OR = 1,51; 95% ДИ: 1,14-2,0) (17). Однако при приеме препаратов лития не выявлено повышения риска переломов (18).

Как было сказано выше, у пациентов, перенесших инсульт, с болезнью Паркинсона на снижение МПК оказывало влияние множество различных факторов, но надо помнить, что большинство пациентов, учитывая их возраст, могли иметь низкие показатели МПК до установления этих диагнозов. В одном исследовании было показано, что у пациентов с инсультом, имевшим ранее результаты выполненных рентгеновской денситометрии и рентгеногра-

фии позвоночника, диагноз ОП был установлен у 43,8%, а остеопения была выявлена у 39,6% человек. У 25% пациентов, по данным рентгеноморфометрии, имелся хотя бы один перелом позвонка, 17% – два и более остеопоротических перелома, при этом 33% больных уже знали, что у них есть перелом, до проведения рентгенографии (19).

Учитывая возраст, наличие гиповитаминоза витамина D и недостаточное потребление кальция у пациентов с неврологическими заболеваниями для предотвращения раннего развития и быстрого прогрессирования ОП необходимо использовать различные методы профилактики, а именно: увеличение физической активности пациентов (8), назначение препаратов витамина D и кальция (20, 21). Проведенные в мире исследования показали, что дополнительное назначение кальция или витамина D, а также их сочетанное применение, может уменьшить потери костной ткани (22, 23, 24), риск падений и снизить частоту переломов среди женщин в постменопаузе (25, 26) и у пожилых мужчин (27).

В мета-анализе 2005 года (28), основанном на 7 РКИ, участвовали 9829 человек. Авторы сделали заключение, что прием витамина D в дозе 700-800 МЕ в день (с дополнительным приемом кальция или без него) предупреждает ¼ всех переломов бедра и любых внепозвоночных переломов у амбулаторных и проживающих в домах престарелых пациентов, в то время как 400 МЕ не снижает риск переломов.

Эти данные нашли подтверждение и в другом мета-анализе (2007г.) (29), основанном на данных 9 РКИ, в которых приняли участие 53260 человек. В 6 из РКИ пациенты получали витамин D в дозе 700-800 МЕ, а в 3 других – 400 МЕ в комбинации с кальцием (500-1200 мг/сут.) или без него, продолжительность терапии от 24 до 84 месяцев.

В 6 РКИ с общим количеством пациентов 45509 сравнивалось комбинированное лечение витамином D (400 или 700-800 МЕ/сут.) и кальцием с группами плацебо/без лечения. Было установлено достоверное снижение риска перело-



Таблица 1. Процент изменения МПК за 12 месяцев

Группа	Кальцецин Адванс	контроль	p
отдел	Δ МПК, % (m ±SD)		
L ₁ -L ₄	0,16 ± 4,19	-1,63 ± 4,47	0,04
шейка бедра	0,63 ± 3,81	-0,18 ± 4,58	0,34
общее бедро	0,12 ± 2,46	-0,42 ± 2,03	0,25

ма бедра на 18% (RR 0,82; 95% ДИ: 0,71-0,94, p = 0,0005) и риска внепозвоночных переломов на 12% (RR 0,88; 95% ДИ: 0,78-0,99, p = 0,036) в группах, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группами без добавок. В исследованиях, где применялся витамин D в дозе 700-800 МЕ/сут., эффект на риск перелома бедра был выше, чем при приеме 400 МЕ (21% и 18% соответственно).

В исследованиях, в которых пациенты получали только витамин D или плацебо (4 РКИ с общей численностью 9083 пациентов), не было получено снижения риска внепозвоночных переломов, как при применении дозы 400 МЕ (RR 1,14; 95% ДИ 0,87-1,49), так при использовании 700-800 МЕ (RR 1,04; 95% ДИ 0,75-1,46). Эти сведения подтверждают ранее представленные данные о том, что витамин D без добавления кальция не снижает риск переломов.

Наряду с кальцием и витамином D для нормального развития и формирования скелета, поддержания его структуры и профилактики ОП имеют значение и другие минеральные вещества. Магний является структурным компонентом широкого круга (приблизительно 300) ферментов, в том числе Са-АТФазы, ферментов белкового синтеза, и, образуя кристаллы с фосфатами, принимает участие в росте и стабилизации кристалла гидроксиапатита – структурной единицы минерального компонента костной ткани. Он регулирует секрецию паратгормона (ПГ), нормализует метаболизм витамина D, повышает чувствительности органов-мишеней к ПГ и витамину D, стимулирует действие кальцитонина. Медь выступает в качестве кофактора для лизилоксидазы – фермента, ответственного за образование поперечных связей (сшивок) в волокнах костного коллагена, играющих роль

в механической прочности кости. Цинк необходим для поддержания дифференцировки и активности остеобластов, синтеза коллагена и активности щелочной фосфатазы, он регулирует уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Дефицит цинка приводит к нарушению синтеза ДНК и метаболизма белка, что ведет к нарушению синтеза органического матрикса. Марганец активирует многие ферменты, в том числе костную щелочную фосфатазу, что служит указанием на его участие в оссификации. Бор уменьшает экскрецию кальция с мочой, повышает уровень витамина D в крови, улучшает ассимиляцию кальция костной тканью посредством нормализации гормонального фона.

До настоящего времени вопрос о месте магния и других микроэлементов в профилактике ОП остается открытым, так как не было получено значимых подтверждений влияния этих веществ на возрастное снижение МПК и переломы костей. Только в одном двухлетнем клиническом исследовании было показано повышение МПК у женщин в постменопаузе, принимавших кальций в сочетании с цинком, медью и марганцем, в то время как женщины, принимавшие либо только кальций, либо только микроэлементы или только плацебо, показали уменьшение МПК, при этом снижения риска переломов не было отмечено (30).

В нашем центре было проведено открытое контролируемое исследование по изучению эффективности для профилактики ОП и переносимости комплексного препарата Кальцецин Адванс при остеопении у женщин в постменопаузе. В исследовании приняли участие 100 женщин в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 58,7 ± 4,5 лет), которые были разделены на 2 груп-

• в I группе 50 человек получали Кальцецин Адванс (по 1 таблетке 2 раза в день, что составляло в сутки 1000 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола, 80 мг магния, 15 мг цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марганца и 500 мкг бора);

• II группа (контрольная) – 50 женщин, не получавшие медикаментозного лечения, которым давались рекомендации по питанию.

Группы были сопоставимы по возрасту, росту, весу, индексу массы тела, продолжительности репродуктивного периода, возрасту наступления менопаузы и продолжительности наступления менопаузы, показателям МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Однако отмечались достоверные различия в группах по наличию периферических переломов и деформаций позвонков, в группе пациенток, получавших терапию, переломов было больше. Продолжительность исследования составила 1 год с промежуточными визитами через 3 и 6 мес., а затем заключительный визит через 12 мес.

Анализ МПК через 12 мес. наблюдения показал, что в группе, получавшей терапию Кальцецином Адванс, отмечалось стабильное состояние МПК, в то время как в контрольной группе минеральная плотность уменьшилась во всех оцениваемых зонах, что особенно было выражено в поясничном отделе позвоночника, и это снижение было достоверным (таблица 1).

Анализ динамики болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника показал достоверное уменьшение выраженности болей через 3, 6 и 12 мес. в обоих отделах позвоночника у женщин, получавших терапию, по сравнению с выраженностью его на визите включения в исследование и по сравнению с контролем. В группе контроля также отмечалось незначительное уменьшение болей, но оно было статистически незначимым. Кроме того, в данном исследовании оценивалось качество жизни пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), по показателям ежедневной физической активности и ограничению движений до начала исследования и через 12 мес.



КАЛЬЦЕМИН

препарат нового поколения*,
содержащий комбинацию
цитратной и карбонатной
солей кальция, витамина D₃
и минералов (цинк, медь,
марганец, бор)

- усваивается даже при наличии хронических заболеваний ЖКТ**
- обладает высокой антирезорбтивной активностью***
- показан к применению для всей семьи

* Михайлов И.Б. Профилактика дефицита кальция у детей.
Методическое пособие для врачей-педиатров. СПб, 2006. 10 с.

** Recker RR Calcium absorption and achlorhydria N Engl J Med. 1985 Jul. 11;
313 (2):70-3

*** Kenny A.M. et al. Comparison of the effects of calcium loading with calcium citrate or calcium carbonate on bone turnover in postmenopausal women // Osteoporosis Int.-2004.-№15(4). P.290-294



КАЛЬЦЕМИН

ОСНОВА ЗДОРОВЫХ КОСТЕЙ



 Bayer HealthCare
Consumer Care

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02.

Реклама.

В ходе исследования, как в среднем по группам, так и при сравнении между ними, не было получено значимого улучшения показателей качества жизни, а также объема движений и функциональной активности у пациентов. Однако среди пациентов группы лечения было значимо больше пациентов, достоверно улучшивших качество жизни, чем в группе контроля (32% и 14% соответственно, $p = 0,032$).


Оценивая результаты биохимических исследований, мы не увидели различий в показателях кальция и щелочной фосфатазы в сыворотке крови в обеих группах. У пациентов, получавших Кальцемин Адванс, установлено достоверное увеличение фосфора в сыворотке крови и увеличение показателя соотношения кальция к креатинину в моче, при этом данные показатели не выходили за рамки референтных значений, то есть находились в пределах нормы и не потребовали отмены препарата ни одному пациенту.

Биохимические маркеры костного обмена в обеих группах показали аналогичные изменения: кли-

нически незначимое уменьшение уровня остеокальция, достоверное снижение костной щелочной фосфатазы и достоверное увеличение С-телопептида. Однако при сравнительном анализе между группами выявлено, что в группе вмешательства снижение уровня костной щелочной фосфатазы через 3 месяца было на 5% меньше по сравнению с группой без лечения, а через 12 мес. различия между группами составили 26,7% и были достоверными. Уровень С-пропептида в сыворотке крови у лечившихся пациентов через 3 мес. был на 21% ниже, чем у не леченных, а через 12 мес. различия между группами составляли 26,1% и были достоверными. Таким образом, полученные данные по маркерам костного обмена показали, что Кальцемин Адванс имеет слабый антирезорбтивный эффект.

За время наблюдения в группе контроля был 1 перелом (большеберцовая кость), в группе терапии переломы не зафиксированы. Не получено новых переломов и деформаций в обеих группах при морфометрическом анализе позвоночника.

Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом препарата, встречались у 10% лиц и не потребовали отмены лечения. Из НЯ были зафиксированы: тошнота (4%), метеоризм (2%), запоры (2%), судороги в икроножных мышцах (2%). Не выявили повышения риска развития мочекаменной болезни. Анализ НЯ показал достаточно хорошую переносимость и безопасность приема Кальцемина Адванс, при этом частота НЯ не превышает таковую при применении других комбинированных препаратов.

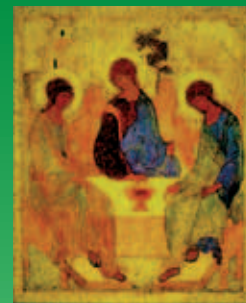
В заключение необходимо отметить, что применение препарата Кальцемин Адванс в течение года у женщин с остеопенией в постменопаузе стабилизирует показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. К тому же незначительно снижается уровень костного обмена путем подавления резорбции, хорошо переносится, и это позволяет рекомендовать Кальцемин Адванс для профилактики ускоренного снижения МПК лицам, predisposed к развитию ОП. 

Литература

- National Osteoporosis Foundation. 2004. Disease statistics.
- Jorgensen L., Jacobsen B.K., Wilsgaard T., Magnus J.H. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study // *Osteoporosis Int.* 2000; 11(5): 381-7.
- Beaupre G.S., Lew H.L. Bone-density changes after stroke // *Am J Phys Med Rehabil.* 2006; 85(5): 464-72.
- Ramnamark A., Nyberg L., Lorentzon R. et al. Progressive hemiosteoporosis on the paretic side and increased bone mineral density in the nonparetic arm the first year after severe stroke // *Osteoporosis Int.* 1999; 9(3): 269-75.
- Yavuzer G., Ataman S., Suldur N., Atay M. Bone density in patients with stroke // *Int J Rehabil Res.* 2002; 25(3): 235-9.
- Lazoura O., Groumas N., Antoniadou E. et al. Bone mineral density alteration in upper and lower extremities 12 months after stroke measured by peripheral quantitative computed tomography and DEXA // *J Clin Densitom.* 2008; 11(4): 511-7.
- Polle K.E., Loveridge N., Barker P.J. et al. Reduced vitamin D in acute stroke // *Stroke.* 2006; 37: 243-5.
- Marsden J., Gibson LM, Lingtbody CE. et al. Can early onset bone loss be effectively managed in post-stroke patients? An integrative review of the evidence // *Age Ageing.* 2008; 37(2): 142-50.
- Ramnamark A., Nyberg L., Borsen B. et al. Fractures after stroke // *Osteoporosis Int.* 1998; 8(1): 92-5.
- Ugur C., Gucuyerner D., Uzuner N. et al. Characteristics of falling in patients with stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 54: 358-61.
- Davenport R.J., Dennis M.S., Wellwood I., Warlow C.P. Complication after acute stroke // *Stroke.* 1996; 27: 415-20.
- Briley D.P., Haroon S., Sergent S.M., Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? // *Neurology.* 2000; 54: 90-4.
- Invernizzi M., Carda S., Viscontini G.S., Cisari C. Osteoporosis in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(5): 339-46.
- Scheider J.L., Fink H.A., Ewing S.K. et al. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women // *Osteoporosis Int.* 2008; 19(7): 1093-7.
- Fink H.A., Kuskowski M.A., Orwoll E.S. et al. Association between Parkinson's disease and low bone density and falls in older men: the osteoporotic fractures in men study // *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53 (9): 1559-64.
- Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis // *Acta Neurol Scand.* 2005; 112(5): 277-86.
- Vestergaard P. Fracture risks of antidepressants // *Expert Rev Neurother.* 2009; 9 (1): 137-141.
- Vestergaard P. Skeletal effects of central nervous system active drugs: anxiolytics, sedatives, antidepressants, lithium and neuroleptics // *Curr Drug Saf.* 2008; 3 (3): 185-9.
- Kim H.W., Kang E., Im S., Ko Y.J. et al. Prevalence of pre-stroke low bone mineral density and vertebral fracture in first stroke patients // *Bone.* 2008; 43(1): 183-6.
- Greenberg J.A., Roth E.J., Wuermser L.A. et al. Osteoporosis treatment for patients with stroke // *Top Stroke Rehabil.* 2007; 14(2): 62-7.
- Sato Y., Iwamoto J., Kanoko N., Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: randomized controlled trial // *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20: 187-92.
- Devine A., Prince R.L., Dhalival S.S. et al. Results of a 5 Year Double Blinded, Placebo Controlled Trial of Calcium Supplementation (CAIFOS): Bone Density Outcomes // *J. Bone Miner. Res.* 2004; SA416.
- McCabe L.D., Martin B.R., McCabe G.P. et al. Dairy intakes affect bone density in the elderly // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80(4), 1066-1074.
- Scopacasa F., Horowitz M., Wishart J.M. et al. Calcium supplementation suppress bone resorption in early postmenopausal women // *Calcif. Tissue Int.* 1998; 62: 8-12.
- Grant A.M., Avenell A., Campbell M.K. et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* 2005; 365: 1621-1628.
- Riggs B.L., O'Fallon W.M., Muhs J. et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* 1998, 13: 168-174.
- Reid I.R., Ames R., Mason B. et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men // *Arch Intern Med.* 2008; 168(20): 2276-82.
- Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al. Fracture prevention with Vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA.* 2005; 293(18): 2257-2264.
- Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with Vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1415-1423.
- Saltman P.D., Strause L.G. The role of trace minerals in osteoporosis // *J. Am. Coll. Nutr.* 1993; V 12: 384-389.



XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



12–16 апреля 2010 года • Москва

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Российская академия медицинских наук
Российская медицинская академия последиplomного образования
Фонд «Здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи
■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и пожилые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (атеросклероз)
- Пульмонология
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология
- Дерматология
- Стоматология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гепатология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Инфекционные болезни
- Неврология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 09	30. 12. 09
Тезисы	01. 09. 09	15. 12. 09
Конкурсные работы	01. 09. 09	18. 01. 10
Регистрационные карты	01. 09. 09	05. 04. 10
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 09	12. 03. 10

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

В.В. КОСАРЕВ,
С.А. БАБАНОВ,

д.м.н.

Самарский
государственный
медицинский
университет

Клинико-фармакологические подходы к терапии боли в нижней части спины

В настоящее время боль в нижней части спины (БНС) определяется как боль, которая локализуется между XII парой ребер и ягодичными складками. Многочисленные скрининговые обследования людей трудоспособного возраста показали, что 12-33% испытывали боль в спине на момент исследования, 22-65% – в течение последнего года и 11-84% страдали от болей в спине хотя бы раз в жизни.

Э

кономический ущерб, вызванный нетрудоспособностью пациентов с БНС, оценивается как огромный. По данным ВОЗ, в 2000 г. в США эти цифры достигали 25-85 млрд долларов, в Великобритании – 6 млрд фунтов стерлингов, что позволяет расценивать это заболевание как одно из самых дорогостоящих (1). Высокая инвалидизация в трудоспособном возрасте вследствие поражений опорно-двигательного аппарата побудила экспертов ВОЗ объявить 2000-2010 гг. «Декадой костно-суставных болезней» (The Bone and Joint Decade, Geneva, 2000-2010).

Этиология. БНС классифициру-

ют по анатомическому и временному признакам (вертеброгенная и невертеброгенная, острая, подострая и хроническая боль), а также различают механическую и воспалительную, первичную и вторичную, специфическую и неспецифическую дорсалгию. В МКБ X пересмотра БНС значатся в рубрике «Болезни костно-мышечной системы» (XIII класс), что свидетельствует об отнесении данной патологии к компетенции врача-терапевта, невропатолога, ревматолога и профпатолога.

БНС условно разделяется по длительности на острую – симптомы сохраняются до 6 нед., подострую – от 6 до 12 нед. и хроническую – от 12 нед. Более чем в 90% случаев БНС является первичной, или доброкачественной. Первичный синдром БНС разрешается самостоятельно, как правило, в течение 4-6 нед., хотя имеет склонность к рецидивированию. Основными причинами первичной БНС являются дисфункция мышечно-связочного аппарата спины, остеохондроз позвоночника, грыжа межпозвоночного диска. Непосредственной причиной, вызывающей или усиливающей БНС, является физиче-

ский труд (подъем тяжелого груза, резкие нефизиологические движения, длительное пребывание в фиксированной неудобной позе), что характерно для горнорабочих, водителей большегрузных автомобилей, грузчиков, спортсменов и балерин, а также при сидячей офисной работе, включая много часовую работу за компьютером (2). Вторичный характер синдрома БНС позволяет предположить дополнительные клинические проявления, в том числе лихорадка (характерна для онкологической патологии, заболеваний соединительной ткани, инфекции дисков, туберкулеза); снижение массы тела (злокачественные опухоли); неспособность найти удобное положение (метастазы, аневризма брюшного отдела аорты, мочекаменная болезнь); интенсивная локальная боль (эрозивный процесс) (3, 4). Также возникновение БНС может быть связано с различными сосудистыми процессами (аневризмой брюшной аорты, забрюшинной и эпидуральной гематомой, костными инфарктами при гемофилии). Боль носит иррадиирующий характер при заболеваниях органов малого таза (перекрут ножки кисты, простатит, цистит, периодическая боль при эндометриозе и др.) и брюшной полости (панкреатит, язва задней стенки двенадцатиперстной кишки, болезни почек и др.).

Диагностика. При клиническом обследовании врачу необходимо установить не только тип, характер и локализацию боли, но и фак-


Не оставляет сомнения, что Найз (нимесулид), характеризующийся высокой безопасностью и эффективностью, различными механизмами противовоспалительного и анальгетического действия, следует отнести к наиболее перспективным препаратам для применения в терапевтической, неврологической, ревматологической, профпатологической практике.

торы, которые провоцируют или ослабляют страдание. При осмотре можно выявить чрезмерный изгиб поясницы, сгорбленность, предполагающую врожденные аномалии или переломы, сколиоз, аномалии тазового скелета, асимметричность паравертебральных и ягодичных мышц. При тяжелой ишиалгии может наблюдаться частичное сгибание в тазобедренном и коленном суставах. Наблюдаемая болезненность в области пояснично-крестцового сочленения может быть следствием поражения люмбо-сакрального диска и ревматоидного артрита. Обязательными компонентами вертеброгенной БНС, обусловленной радикулопатией, являются зоны гипестезии и снижения (выпадения) рефлексов соответственно пораженному корешку.

Показаниями для проведения рентгенологического исследования позвоночника в прямой и боковой проекциях при БНС являются:

- острое начало без предшествующей травмы у пациентов в возрасте до 15 и старше 50 лет;
- БНС после травмы;
- сохранение боли в положении лежа;
- наличие двигательных расстройств;
- лихорадка / похудение (на 4 кг и более за 6 мес.) неясного генеза;
- предположение о метастазах в кости у больных с опухолью предстательной, молочной или щитовидной желез, яичников, почек или легких; глюкокортикоидная терапия;
- неэффективность терапии в течение месяца.

Для выявления метастазов в позвоночник проводится радиоизотопная остеосцинтиграфия, при подозрении на компрессию спинного мозга – миелография. У лиц среднего и пожилого возраста при рецидивирующих болях в спине наряду с онкопатологией необходимо исключить остеопороз, особенно у лиц женского пола в постменопаузальном периоде (костная денситометрия). Магнитно-резонансная томография (МР) позволяет визуализировать тела позвонков, диски, позвоночный канал, корешки и околопозвоночные мягкие ткани. Компьютерная томография дополняет МР в плане визуализации костной структуры позвонков.

Лечение. Возможно местное применение умеренного сухого тепла или (при остро возникшей механической БНС) холода (грелка со льдом на поясницу до 15-20 мин. 4-6 раз в день). Обезболиванию может способствовать фиксация нижней половины туловища. В период острой боли, кроме немедикаментозных средств, обязательно требуется подключение лекарственной терапии и прежде всего нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Современная концепция механизма действия нестероидных противовоспалительных средств заключается в том, что анальгетический и противовоспалительный эффекты данных препаратов зависят от ингибиции ЦОГ-2, а развитие побочных реакций определяется подавлением ЦОГ-1 – изоформ ЦОГ, регулирующих провоспалительные и цитопротективные простагландины (5). Также получены данные о ЦОГ-независимых механизмах эффективности 

Найз®



Нимесулид

Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения (селективный ингибитор ЦОГ-2)



БЫСТРО ДЕЙСТВУЕТ ВЫСОКО БЕЗОПАСЕН



ПОКАЗАНИЯ

- воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника
- мышечные боли
- посттравматическое воспаление (ушибы, разрывы и растяжения связок)
- болевой синдром

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ВЗРОСЛЫЕ

Таблетки – 100 мг 2 раза в день (максимально 400 мг/сутки)

Гель – 3 см 3 раза в день на область максимальной болезненности.

Представительство в России: Д-р Редди'с Лабораторис Лтд. 115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901. Факс: (495) 795 3908.
www.drreddys.ru. E-mail:inforus@drreddys.com

Имеются противопоказания. Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией

действия НПВС: ингибция провоспалительных цитокинов; образования супероксидных радикалов оксида азота, фосфолипазы С; фактора транскрипции NF- κ B, участвующего в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и молекул адгезии (6, 7).

В настоящее время считается, что приоритет в выборе НПВС должен принадлежать препаратам, с одной стороны, обладающим достаточным клиническим эффектом, а с другой – отличающимся максимальной безопасностью (8). К таким препаратам относится нимесулид (Найз), один из самых широко используемых в России НПВС, характеризующийся преимущественной селективностью действия в отношении к ЦОГ-2. Нимесулид – надежное и хорошо проверенное клинической практикой средство. Препарат представляет собой 4-нитро-2-феноксиметансульфонанилид и обладает нейтральной кислотностью. Нимесулид был синтезирован в биохимической лаборатории ЗМ (подразделение Riker Laboratories) доктором G. Moore и лицензирован в 1980 г. Согласно рекомендациям EMEA (European Medicines Agency) – органа ЕС, осуществляющего контроль за использованием лекарственных средств в Европе, регламентируется применение нимесулида в странах Европы курсом до 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут. В Российской Федерации этот эффективный и достаточно безопасный препарат представлен на фармакологическом рынке рядом доступных

дженериков, из которых наиболее удачным по соотношению цена/качество является Найз (7).

Клиническая эффективность нимесулида определяется рядом интересных фармакологических особенностей. В частности, его молекула, в отличие от многих других НПВС, обладает щелочными свойствами, затрудняющими ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, и тем самым существенно снижая риск ее контактного повреждения. Однако это свойство позволяет нимесулиду легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови (6). Препарат оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Нимесулид обратимо ингибирует образование простагландина E2, как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов в спинном мозге, снижает концентрацию короткоживущего простагландина H2, из которого под действием простагландин-изомеразы образуется простагландин E2. Уменьшение концентрации простагландина E2 ведет к снижению степени активации простаноидных рецепторов EP-типа, что выражается в анальгезирующих и противовоспалительных эффектах. Нимесулид в незначительной степени действует на ЦОГ-1, практически не препятствует образованию простагландина E2 из арахидоновой кислоты в физиологи-

ческих условиях, благодаря чему снижается количество побочных эффектов препарата.

Нимесулид подавляет агрегацию тромбоцитов путем ингибирования синтеза эндопероксидов и тромбоксана A2, ингибирует синтез фактора агрегации тромбоцитов, подавляет высвобождение гистамина, а также уменьшает степень бронхоспазма, вызванного воздействием гистамина и ацетальдегида (6, 8, 9).

Нимесулид ингибирует высвобождение фактора некроза опухоли альфа, обуславливающего образование цитокинов. Показано, что нимесулид способен подавлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, тем самым препятствуя разрушению хрящевой ткани, а также ингибировать синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. Данное средство обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических продуктов распада кислорода за счет уменьшения активности миелопероксидазы.

Нимесулид взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, активируя их путем фосфорилизации, что также усиливает противовоспалительное действие препарата. Важным преимуществом нимесулида является высокая биодоступность. После перорального приема уже через 30 мин. отмечается 25-80% от максимальной концентрации препарата в крови, и в это время начинает развиваться анальгетическое действие. При этом через 1-3 ч. после приема отмечается пик концентрации препарата и соответственно максимальный обезболивающий эффект. Связывание с белками плазмы составляет 95%, с эритроцитами – 2%, с липопротеинами – 1%, с кислыми α 1-гликопротеидами – 1%.

Нимесулид активно метаболизируется в печени тканевыми монооксигеназами. Основной метаболит – 4-гидроксинимесулид (25%) (6).

В среднем суммарная частота

Клиническая эффективность нимесулида определяется рядом интересных фармакологических особенностей. В частности, его молекула, в отличие от многих других НПВС, обладает щелочными свойствами, затрудняющими ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ, и тем самым существенно снижая риск ее контактного повреждения. Однако это свойство позволяет нимесулиду легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови.

побочных осложнений (серьезные поражения печени) у принимающих нимесулид составляет 0,0001% (10, 11).

Сравнительное исследование нежелательных эффектов при приеме НПВС у почти 400 тыс. больных показало, что именно назначение нимесулида сопровождалось более редким развитием гепатопатий по сравнению с ибупрофеном практически в 1,3 раза. Проведенный под эгидой Европейского органа по надзору за лекарственными средствами в 2004 г. анализ безопасности нимесулида позволил сделать вывод, что влияние на печень препарата не выше, чем у других НПВС (11).

В исследовании Н.А. Шостак (12) было показано, что в Москве 34,6% случаев госпитализаций с диагнозом острое желудочно-кишечное кровотечение непосредственно связаны с приемом НПВС. Считается, что существенно снизить риск осложнений со стороны ЖКТ (развитие язв, желудочнокишечного кровотечения, перфорации) можно, используя селективные НПВС. В России к классу НПВС относят целекоксиб, мелоксикам и нимесулид, которые, согласно существующим национальным рекомендациям по рациональному использованию НПВС, должны назначаться больным с высоким риском развития ЖКТ-осложнений. К ним относятся пациенты, имеющие язвенный анамнез, люди пожилого возраста (65 лет и старше), а также получающие в качестве сопутствующей терапии низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянты, глюкокортикоиды. Доказано суммарное снижение частоты побочных эффектов (прежде всего за счет диспепсии) у больных, получавших нимесулид, в сравнении с традиционными НПВС (13). Кроме того, имеются данные, основанные на популяционных исследованиях (случай-контроль), проведенных в Италии и Испании, свидетельствующих о достаточно низком относительном риске желудочно-кишечных кровотечений при ис-

пользовании нимесулида (14, 15).

Характерной особенностью нимесулида является минимальный (по сравнению с традиционными НПВС) риск развития гастропатий. При ретроспективном анализе частоты эрозивно-язвенных осложнений ЖКТ при приеме диклофенака и ЦОГ-2 селективных НПВС у больных ревматическими заболеваниями, которые получали стационарное лечение в Институте ревматологии РАМН в период с января 2002 г. по ноябрь 2004 г., было продемонстрировано более редкое возникновение множественных эрозий и язв при приеме ЦОГ-2 селективных НПВС, особенно в случае наличия язвенного анамнеза (16). Наиболее редко поражения ЖКТ развивались именно при назначении нимесулида.

Анализ 10608 случаев сообщений о побочных эффектах НПВС по результатам популяционного исследования показал, что неблагоприятные реакции со стороны ЖКТ при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, в то время как осложнения со стороны гастроинтестинальной системы при использовании других НПВС (пироксикам, диклофенак, кетопрофен) развивались примерно в 2 раза чаще (16). В 2004 г. F. Bradbury были опубликованы данные о частоте развития неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ при приеме нимесулида и диклофенака. Оказалось, что прием нимесулида послужил причиной этих осложнений у 8% больных, в то время как диклофенак – в 12,1% случаев назначения препарата (18).

Большое значение имеет и влияние НПВС на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и показатели артериального давления. Назначение больным остеоартрозом и ревматоидным артритом нимесулида (Найз) и диклофенака в течение 20 дней показало отсутствие значимого повышения АД у больных получавших нимесулид и значительный рост средних значений систолического и диастолического АД

при приеме диклофенака. Прием нимесулида не потребовал проведения коррекции терапии, в то время как 4 из 20 больных, принимавших диклофенак, были вынуждены прекратить прием препарата из-за стойкого подъема АД (19). Была установлена возможность использования нимесулида в случае предшествующего развития аллергических реакций при приеме других НПВС. По данным исследования G.E. Senna с соавт., при назначении нимесулида 381 больному с предшествующей аллергической реакцией при применении НПВС в 98,4% случаях это не сопровождалось какими-либо

В настоящее время считается, что приоритет в выборе НПВС должен принадлежать препаратам, с одной стороны, обладающим достаточным клиническим эффектом, а с другой – отличающимся максимальной безопасностью. К таким препаратам относится Найз, один из самых широко используемых в России НПВС, характеризующийся преимущественной селективностью действия в отношении к ЦОГ-2.

проявлениями аллергии (21). Доказано, что нимесулид в отличие от индометацина не оказывает повреждающего действия на хрящ и, кроме того, даже в низкой концентрации способен ингибировать коллагеназу в синовиальной жидкости (22). При этом анальгетический эффект нимесулида не уступает диклофенаку и напроксену, превосходя таковой у рофекоксиба (23).

Показаниями к применению нимесулида являются: ревматоидный артрит, суставной синдром, анкилозирующий спондилоартрит, остеохондроз с корешковым синдромом, радикулит, остеоартроз, артралгия, миалгия ревматического и неревматиче-

Важным преимуществом нимесулида является высокая биодоступность. После перорального приема уже через 30 мин. отмечается 25-80% от максимальной концентрации препарата в крови, и в это время начинает развиваться анальгетическое действие. При этом через 1-3 ч. после приема отмечается пик концентрации препарата и соответственно максимальный обезболивающий эффект.

ского генеза, воспаление связок (сухожилий, бурситы), постравматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата, болевой синдром различного генеза, лихорадка различного генеза (7, 9, 13).


Не оставляет сомнения, что Найз (нимесулид), характеризующийся высокой безопасностью и эффективностью, различными механизмами противовоспалительного и анальгетического действия следует отнести к наиболее перспективным препаратам для применения в терапевтической, неврологической, ревматологической, профпатологической практике.

В терапии БНС целесообразно наряду с НПВС применение миорелаксантов. В этом случае ис-

пользуются препараты, улучшающие микроциркуляцию, способствующие нормализации метаболизма нервной ткани, в частности, витамины группы В, активаторы тканевого метаболизма (3). У некоторых пациентов с интенсивным болевым синдромом может быть использовано эпидуральное введение глюкокортикостероидов.

Среди немедикаментозных методов лечения используется ультразвук, при стихании остроты боли и расширения двигательной активности пациента подключают ЛФК, массаж, рекомендуют бальнео- и грязелечение (2). Необходимо исключить резкие повороты, наклоны, односторонние нагрузки, подъем тяжестей, длительное неподвижное сидение. При хрони-

ческом или часто обостряющемся синдроме БНС и влиянии неблагоприятных производственных и профессиональных факторов приходится ставить вопрос об отстранении от выполнения данной работы, проведении экспертизы связи заболевания с профессией и последующей медико-социальной экспертизы. Целесообразность хирургического вмешательства при БНС определяется после дополнительного обследования с участием неврологов, нейрохирургов, ортопедов, а также ревматологов, терапевтов и профпатологов. Показаниями к оперативному лечению являются грыжи межпозвоночных дисков с постоянным или часто рецидивирующим выраженным болевым синдромом и неэффективностью консервативной терапии.

Профилактика складывается из: ограничения времени производственной нагрузки; оптимизации эргономических показателей рабочего места; выявления гипермобильных лиц, сколиоза и других врожденных деформаций позвоночника в подростковом возрасте и устранения факторов прогрессирования деформаций. 

Литература

- Walker B.F. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998 // *J Spinal Disord.* 2000; 13: 205-217.
- Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Профессиональные болезни // М.: Гэотар-медиа. 2008; 160.
- Карлов В.А. Неврология. Руководство для врачей // М.: МИА. 1999; 620.
- Walsh K., Cruddas M., Coggon D. Low back pain in eight areas of Britain // *J Epidemiol Community Health.* 1992; 46(3): 227-30.
- Adams N., Taylor D.N., Rose M.J. The psychophysiology of low back pain // NY: Churchill Livingstone. 1997.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине) // М., 2000.
- Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Клиническая фармакология // Ростов-на-Дону: Феникс. 2008; 348.
- Boelsterli U. Nimesulide and hepatic adverse affects: roles of reactive metabolites and host factors // *Int. J. Clin. Pract.* 2002; suppl., 128: 30-36.
- Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // *Consilium medicum.* 2007; 2: 60-64.
- Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003; 327: 18-22.
- European Medicines Evaluation Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Nimesulide containing medicinal products. CPMP/1724/04. <http://www.emea.eu.int>.
- Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малаярова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив.* 2003, 5: 70-74.
- Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и сопр. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов // *Клинические рекомендации.* М.: Алмаз. 2006; 88.
- Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs // *Aging Clin Exp Res.* 2003; 15(6): 494-499.
- Menniti-Ippolito F., Maggini M., Raschetti R. et al. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998, 54: 393-397.
- Каратеев А.Е. Гастродуоденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой // *Терапевтический архив.* 2005; 5: 69-72.
- Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F., Velo G. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug Saf.* 2001; 24: 1081-1090.
- Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // *Int. J. Clin. Pract.* 2004; suppl. 144: 27-32.
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Возможность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 у больных с заболеваниями суставов и артериальной гипертензией // *Научно-практическая ревматология.* 2004; 2: 27-40.
- Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // *Eur Heart J.* 2006; 27(14): 1657-1663.
- Senna G.E., Passalacqua G., Dama A. et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 35(10): 393-396.
- Tavares I.A., Bishai P.M., Bennet A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclo-oxygenases // *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 1995; 45: 1093-1096.
- Panara M.R., Padovano R., Sciuilli M. et al. Effects of nimesulide on constitutive and inducible prostanoid biosynthesis in human beings // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 63: 672-81.

Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в специализированных выставках и параллельных научно-практических мероприятиях, организуемых отделом по организации и проведению медицинских конференций и выставок «ММА-ЭКСПО».

25 сентября 2009 г.

ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ 110-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ А.Г. ЛИХАЧЕВА
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Современные средства диагностики и лечения в оториноларингологии»

Организаторы: Кафедра болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Центральный клинический корпус ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6).

28 – 30 сентября 2009 г.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ДНИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ РОССИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Лабораторная медицина в свете Концепции развития здравоохранения России до 2020 года»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Интерлабдиагностика – 2009»

Организаторы: Научное общество специалистов клинической лабораторной диагностики, Лаборатория проблем клинико-лабораторной диагностики Научно-исследовательского центра ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8).

15 – 16 октября 2009 г.

V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Лучевая диагностика и научно-технический прогресс»

Организаторы: Кафедра лучевой диагностики и терапии ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Центральный клинический корпус ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1).

2 – 3 ноября 2009 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Современная диагностика и терапия вегетативных расстройств в неврологической и соматической практике»

Организаторы: Отдел патологии вегетативной нервной системы Научно-исследовательского центра ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8).

6 ноября 2009 г.

МЕЖВУЗОВСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ, ПОСВЯЩЕННАЯ 125-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ОБЩЕЙ ГИГИЕНЫ ИМП

«История становления и развития отечественной гигиенической науки и практики»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Современные технологии и средства профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний»

Организаторы: Кафедра общей гигиены медико-профилактического факультета ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8).

9 – 11 ноября 2009 г.

IV КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Российский медицинский форум»

Организаторы: НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8).

10 – 11 ноября 2009 г.

VI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«Молекулярная медицина и биобезопасность»

Организаторы: НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Ректорат ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

10 ноября 2009 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Василенковские чтения. Актуальные проблемы гастроэнтерологии»

Организаторы: Сектор консервативной колопроктологии Научно-исследовательского центра ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8).

19 – 20 ноября 2009 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

«Новые лекарственные препараты в педиатрии, питание и средства ухода за малышом»

Организаторы: Кафедра детских болезней ММА им. И.М. Сеченова.

Место проведения: Научно-исследовательский центр ММА им. И.М. Сеченова (Москва, ул. Трубецкая, д. 8).

В.Л. ГОЛУБЕВ,
д.м.н., профессор
ММА им. И.М. Сеченова

Мирапекс в лечении болезни Паркинсона

В настоящее время Мирапекс (дигидрохлорид прамипексола) считается одним из наиболее перспективных современных агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) неэрголинового ряда. Его терапевтические свойства определяются прежде всего способностью по-разному взаимодействовать с различными дофаминовыми (DA) рецепторами.

Экспериментально показано, что степень сродства прамипексола к разным DA-рецепторам значительно отличается. В частности, его аффинитет к D3-ауторецепторам рецепторам в 7 раз выше, чем к D2 и D4-рецепторам (31). Считается, что D3-ауторецепторы, локализованные в хвостатом ядре, участвуют в обеспечении реализации тонких движений и подавлении избыточных движений. На животных моделях показано, что прамипексол связывается прежде всего с пресинаптическими D3-рецепторами, однако в случае, когда их количество уменьшается, как при БП, препарат действует на постсинаптические D2-рецепторы (42). Таким образом, в низких концентрациях, действуя преимущественно на дофаминовые ауторецепторы, прамипексол

снижает уровень синтеза и высвобождения дофамина. Этим объясняется уменьшение под влиянием прамипексола индуцированных галоперидолом дискинезий и локомоторной активности, обусловленной избыточной дофаминовой активностью. В более высоких концентрациях прамипексол начинает стимулировать постсинаптические дофаминовые рецепторы, что приводит к реверсии паркинсонических симптомов. Этот факт позволяет также говорить о том, что длительное лечение болезни Паркинсона неоправданно низкими дозами Мирапекса не только бесполезно, но и порождает риск обратного эффекта.

Кроме дофаминергических свойств, препарат обладает антиоксидантной активностью (в частности, снижает токсическое действие леводопы на культуру мозжечковых клеток *in vitro*), что позволяет говорить о нейропротективных возможностях препарата у пациентов с БП, поскольку способствует уменьшению оксидантного стресса и нейродегенерации (52).

Механизмы терапевтического эффекта Мирапекса на уровне целого мозга также выглядят довольно сложными. Одновременная сти-

муляция D3-рецепторов прямого стриатонигрального пути и активация D2-рецепторов непрямого стриатонигрального пути обеспечивает подавление чрезмерной активности бледного шара, участвующего в формировании патологических функциональных систем и проявлении основных симптомов паркинсонизма. Воздействие на D3-рецепторы лимбической системы, вероятно, обуславливает его влияние на аффективные проявления данного заболевания.

Мирапекс обладает линейной и достаточно хорошо предсказуемой фармакокинетикой: его концентрация в плазме увеличивается пропорционально дозе. Он быстро всасывается при оральном применении с биодоступностью более 90%, независимо от наличия пищи в желудке. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1-3 ч. после приема; период полувыведения составляет 8-12 ч., что обеспечивает достаточную длительность эффекта и позволяет корректировать моторные флюктуации и дискинезии, связанные с колебаниями концентрации препаратов в плазме. Мирапекс не метаболизируется ферментами печени, а выделяется в неизменном виде почками. Он обладает достаточно хорошей эффективностью и толерантностью в дозах 1,5-4,5 мг/сут. (42). Достоверный клинический эффект препарата начинает проявляться примерно с дозы 0,75 мг/сут. (32).

В данном обзоре представлены только те зарубежные работы последних лет, посвященные изуче-

Терапия прамипексом (Мирапекс) обеспечивает более низкий процент развития флюктуаций и дискинезий, тормозит снижение плотности дофаминового транспортера в стриатуме; с другой стороны, начало терапии с леводопы дает меньший процент развития застываний, сонливости и отеков, а также обеспечивает лучший симптоматический контроль моторных симптомов паркинсонизма по шкале UPDRS.

нию терапевтической эффективности Мирапекса, которые выполнены с соблюдением требований доказательной медицины.

ВЛИЯНИЕ МИРАПЕКСА НА ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Согласно данным двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, прамипексол является эффективным средством терапии БП, уменьшающим моторные нарушения у пациентов на любых стадиях заболевания (42, 22, 39, 49, 28, 40, 32, 45).

При применении прамипексола в качестве монотерапии на ранних стадиях болезни отмечается улучшение суммарных показателей по унифицированной шкале оценки тяжести болезни Паркинсона (UPDRS) в среднем на 20%.

В 1996 году группа исследований БП начала крупное мультицентровое рандомизированное клиническое сравнительное исследование эффективности терапии прамипексолом по сравнению с леводопой у пациентов с ранними стадиями БП (CALM-PD). Исследование проводилось в течение минимум 4 лет (до 2001 г.) и включало около 300 пациентов с БП I-III стадии по Хену и Яру. Оценивались развитие и тяжесть дофаминергических осложнений и других побочных эффектов, а также функциональные возможности и качество жизни пациентов. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии исследовалась плотность дофаминавого транспортера в стриатуме, маркера дофаминергических нейронных терминалей.

Через 2 года были опубликованы первые результаты этого исследования, в которых отмечалось существенное снижение риска развития феномена истощения дозы *on-off* флюктуаций и дискинезий в группе Мирапекса по сравнению с пациентами, получавшими леводопу (28,0% и 51,0% соответственно). Через 4 года терапии у 74,0% пациентов из группы леводопы и у 52,0% из группы прамипексола развились дофаминергические моторные осложнения (истощение дозы, *on-off* флюктуации и дискинезии),

причем более яркие дискинезии (54,0% против 25,0%) и феномен истощения дозы (63,0% против 47,0%) наблюдались у пациентов, находящихся на терапии леводопой. Одновременно было выявлено, что начало лечения с леводопы давало более раннее и устойчивое улучшение показателей UPDRS по сравнению с группой прамипексола (9,2 против 4,5 баллов через 23,5 мес.). При этом качество жизни пациентов обеих групп, исходя из данных опросников PDQUALIF и EuroQol VAS, достоверно не различалось.

После 4 лет сравнительного исследования авторами были сделаны основные выводы: терапия прамипексолом обеспечивает более низкий процент развития флюктуаций и дискинезий, тормозит снижение плотности дофаминавого транспортера в стриатуме; с другой стороны, начало терапии с леводопы дает меньший процент развития застываний, сонливости и отеков, а также обеспечивает лучший симптоматический контроль моторных симптомов паркинсонизма по шкале UPDRS.

Кроме того, прамипексол и леводопа имеют несколько различающийся спектр побочных эффектов. В то же время оба препарата обеспечивают приблизительно одинаковое качество жизни пациентам с БП. Эти различия не позволяют отдать четкое предпочтение какой-либо стратегии раннего лечения. Следовательно, и прамипексол, и леводопа могут применяться в качестве инициальной терапии БП (41). Однако с помощью прамипексола достигается более постоянная дофаминергическая стимуляция, которая отсрочивает развитие моторных осложнений дофатерапии, и его назначение с самого начала терапии не только снижает риск развития моторных осложнений, но и снижает скорость дегенерации дофаминергических окончаний, по данным SPECT. Таким образом, препарат положительно влияет на основные факторы, провоцирующие возникновение лекарственных дискинезий, и обеспечивает лучший прогноз (2).

Практически все доказательные (плацебо-контролируемые) исследования эффективности прамипек-

сола на развернутых стадиях БП свидетельствуют о значительном улучшении в двигательной сфере (25-35% по UPDRS III) и повседневной активности пациентов (22-27% по UPDRS II), как в *on*, так и в *off* период. Применение прамипексола дает возможность сгладить моторные флюктуации. Ежедневное время выключения сокращается примерно на 2,5 ч, возможно также снижение суточной дозы леводопы на 25-30% (22, 39, 43).

Детальный анализ динамики основных двигательных симптомов паркинсонизма под действием Мирапекса показывает снижение ригидности и брадикинезии на 25% и 22% (на дозе 0,75 мг/сут.) и до 66% (при дозе 4,5 мг/сут.) по шкале UPDRS. Выявлено также достоверное уменьшение тремора покоя на 25% (0,75 мг/сут.) и на 61% (4,5 мг/сут.) (32). Необходимо отметить, что существует целый ряд работ, посвященных действию прамипексола на тремор как на один из труднокурабельных симптомов БП (2, 25, 44, 35, 45). Например, исследование, которое включает длительное электромиографическое наблюдение за 83 пациентами с БП, подтвердило треморолитический эффект прамипексола (44): обнаружено достоверное по сравнению с плацебо уменьшение тремора на 34,7% по шкале UPDRS и на 45,7% по данным ЭМГ. В своей работе Н. Reichmann с коллегами описывает результаты применения шкалы тремора (Tremor Impact Scale – TIS) у 657 пациентов с БП, получающих Мирапекс. TIS является самооценочной шкалой, которая показывает психосоциальное и физическое влияние тремора на жизнь пациента. Авторы сообщают о положительной динамике по шкале (около 22% улучшения) у 581 пациента (45). Проводилось также сравнительное исследование треморолитического действия прамипексола и перголида по сравнению с плацебо, в котором было показано достоверное уменьшение тремора на 40% при применении обоих препаратов, однако перголид вызывал больше побочных эффектов (35, 36).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании



эффективности и переносимости прамипексола (1,5-5 мг/сут.) у 79 пациентов на развернутых стадиях БП с моторными флюктуациями было выявлено достоверное улучшение по шкале UPDRS (общей оценки на 37,3% против 13% на плацебо) и всем субшкалам, снижение *off*-времени (на 12% против 2% на плацебо) и увеличение *on*-периодов на 1,7 ч./день. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было, препарат хорошо переносился пациентами, наиболее часто регистрировалось появление повышенной утомляемости, дискинезий и ярких сновидений. Зрительные галлюцинации встречались редко (5,9%). Частота гастроинтестинальных побочных эффектов и постуральной гипотензии не отличалась в группах прамипексола и плацебо. Возникновение дискинезий на фоне добавления прамипексола достаточно хорошо корректировалось снижением дозы леводопы (42).

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование переносимости, толерантности и эффективности прамипексола у 247 пациентов с развернутыми стадиями БП (II-IV стадии по Хену и Яру), получающих леводопу и имеющих флюктуации, примечательно тем, что в исследовании рассматривалась также группа пациентов, принимающих бромокриптин, что дает возможность провести сравнительный анализ эффективности указанных препаратов. Прамипексол назначался в дозах до 4,5 мг/сут., бромокриптин – 30 мг/сут. В результате исследования была продемонстрирована значительная разница в терапии феномена истощения дозы у пациентов, принимающих прамипексол по сравнению с плацебо. В группе бромокриптина также было обнаружено достоверное улучшение по этим показателям, однако, не достигающее уровня эффекта прамипексола. Пациенты, принимавшие прамипексол, отмечали значительное уменьшение времени выключения и увеличение времени включения приблизительно на 2,5 ч./день, и этот эффект сохранялся на протяжении 6 мес. терапии (17), такой же результат был получен и в другом исследовании 363 пациен-

тов с БП и моторными флюктуациями (32). Терапия бромокриптином не дала значимого снижения *off* времени, причем положительный эффект терапии обнаружился гораздо позднее и был менее продолжительным, чем у пациентов, принимавших Мирапекс. Для определения качества жизни пациентов в исследовании применялись опросники: FSQ-derived Basic Activities of Daily Living, Intermediate Activities of Daily Living, Mental Health Scales и EuroQoL. Достоверное улучшение в обеих группах показали все 4 опросника, качество жизни по тесту EuroQoL улучшилось только в группе прамипексола. Толерантность у обоих препаратов была достаточно хорошей, тошнота и дискинезии выявлялись в обеих группах с одинаковой частотой по сравнению с плацебо. Надо отметить, что эти побочные эффекты часто случаются при терапии любыми АДР (17).

Результаты другого двойного слепого исследования эффективности прамипексола и трансдермального ротиготина (CLEOPATRA-PD) у 506 пациентов с развернутыми стадиями БП показали хорошую эффективность и переносимость обоих препаратов. Учитывая различный способ введения этих веществ и разный спектр побочных явлений, оба этих препарата могут иметь свои показания к применению при БП (43).

Таким образом, результаты исследования показали хорошую эффективность прамипексола для терапии моторных симптомов паркинсонизма у пациентов с ранними и развернутыми стадиями заболевания. Он уменьшает выраженность основных двигательных симптомов заболевания, сглаживает моторные флюктуации, улучшает качество жизни и хорошо переносится пациентами. Подчеркивается также большая эффективность и длительность действия прамипексола по сравнению с бромокриптином (17).

Нельзя не отметить влияние терапии прамипексомом на пациентов с синдромом беспокойных ног, который нередко отмечается и у больных с БП. Синдромом беспокойных ног (СБН) называют эпизоды неприятных ощущений в ногах с харак-

терным непреодолимым желанием совершать ими движения, эти ощущения уменьшаются или исчезают сразу после движений ногами. Эпизоды нарастают в ночное время, значительно ухудшая качество сна. Заболевание неплохо поддается терапии бензодиазепинами, однако такая терапия имеет ряд недостатков: дневная сонливость, индукция сонных апноэ, риск абзуса.

Проведено несколько плацебо-контролируемых и множество открытых исследований, которые сделали дофаминергические средства препаратами выбора при данном синдроме. Доказан положительный эффект леводопы, однако ее применение на ночь у многих пациентов связано с появлением утреннего беспокойства, описан даже синдром беспокойных ног позднего утра, что, видимо, связано с относительной кратковременностью действия препарата. Время действия Мирапекса гораздо более продолжительно, что выгодно отличает их от леводопы. Бромокриптин и перголид в целом достаточно эффективны, но чаще вызывают побочные эффекты. В этом отношении прамипексол, являясь неэрголоиновым агонистом, показал большую толерантность и хороший терапевтический эффект, что показано в серии плацебо-контролируемых испытаний, в которых участвовало около 1000 человек с синдромом беспокойных ног (6, 29, 30). Например, было проведено большое плацебо-контролируемое исследование с применением полисомнографии для определения эффективности прамипексола в дозах 0,125-0,75 мг/сут. у 109 пациентов с СБН. Значительное улучшение по международной шкале International RLS Study Group Rating Scale (IRLS) в группе прамипексола было получено на дозе 0,5 мг, и даже на минимальной дозе степень улучшения достигала 62-77% против 33% на плацебо. Сами пациенты оценивали свое состояние в 50-77% против 38% положительных оценок на плацебо.

В другом плацебо-контролируемом исследовании пациентам назначали прамипексол в дозе 1,5 мг/сут. Для оценки результа-



Для лечения начальных и развернутых стадий
болезни Паркинсона

В ритме С ЖИЗНЬЮ




Ми́рапекс[®]

таблетки прамипексола

Контроль движения и даже больше



"Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ", 119049, Москва, ул. Донская, д.29/9, стр.1,; тел.: 411-78-01

Рег. уд.: П № 015908/01 от 02.06.2006

тов, кроме клинических методик, применялась полисомнография и ЭМГ, с помощью которых была подтверждена редукция симптоматики у 9 из 10 исследуемых пациентов (33). Надо заметить, что во всех перечисленных исследованиях отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных эффектов (ПЭ). Наиболее частыми ПЭ у таких пациентов оказались тошнота, головная боль и повышенная утомляемость.

ВЛИЯНИЕ МИРАПЕКСА НА АФФЕКТИВНЫЕ, ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

В последнее время все большее внимание уделяется влиянию АДР, в том числе Мирепекса, на моторные симптомы паркинсонизма, в спектр которых входят аффективные, поведенческие и когнитивные нарушения. Среди аффективных нарушений при БП наиболее частым является депрессия (40-50% пациентов), иногда отдельно от депрессии выделяют комплекс анергия, ангедония, апатия. Депрессия снижает субъективные и объективные показатели качества жизни, усугубляет моторный дефицит пациентов, отрицательно влияет на когнитивные функции, особенно на снижение памяти и лобные функции (46). Депрессию считают фактором риска развития деменции. Отмечено, что при обратном развитии депрессии качество жизни пациентов БП повышается, независимо от динамики двигательной симптоматики.

Депрессия при БП может возникать вторично, как реакция на моторный дефицит, снижение повседневной активности и социального

функционирования. Однако многие исследователи придерживаются того мнения, что депрессию при БП нельзя считать только реакцией на болезнь и что она может быть эндогенным первичным компонентом БП. Показано, что ее возникновение не зависит от продолжительности и тяжести БП или эффективности антипаркинсонических средств, однако эндогенная депрессия может быть усилена внешними факторами. В 20% депрессия предшествует появлению других симптомов БП (46). Этим данным соответствует морфологическая картина БП, при которой дегенерация дофаминовых нейронов затрагивает не только моторные структуры, то есть базальные ганглии, но и образования лимбической системы, вовлечение которых ответственно за развитие ангедонии, депрессии, апатии и снижение мотивации. Именно на этот субстрат и патофизиологический механизм можно воздействовать с помощью прамипексола, что и было неоднократно подтверждено испытаниями препарата у животных, пациентов БП и больных с большой депрессией (45, 27, 15, 53, 9, 1).

Эффективность прамипексола как антидепрессивного средства, применяющегося не только при БП, но и при биполярной и большой униполярной депрессии, а также при фармакорезистентной депрессии была показана в нескольких плацебо-контролируемых, а также в серии открытых исследований у пациентов с депрессивными расстройствами, в клиническую картину которых входило снижение мотивации и активности (15, 52). Например, в исследовании 174 пациентов с большой депрессией

проводилось сравнение эффективности терапии прамипексолом (0,375-5 мг/сут.), флуоксетином (20 мг/сут.) и плацебо по шкалам Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression (HAM-D), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) и Clinician's Global Impressions-Severity of Illness scale (CGI-SI). В результате было показано достоверное снижение депрессии в обеих активных группах по сравнению с плацебо, однако в группе флуоксетина эффект по шкале Гамильтона отмечался позднее, а по шкале CGI-SI был недостоверным (9). Проведено также открытое сравнительное исследование антидепрессивного действия прамипексола (1,5-4,5 мг/сут.) и сертралина (50 мг/сут.) у пациентов с БП и большой депрессией, в котором показана достаточная эффективность обоих препаратов, однако пропорция излечившихся пациентов, по данным шкалы Гамильтона, в группе прамипексола составила 60,6%, а в группе сертралина – 27,3% (1).

A.J. Holman с соавт. делятся интересным опытом применения прамипексола у 60 пациентов с фибромиалгией. Исследование было плацебо-контролируемым и показало значительное уменьшение боли, утомляемости, улучшение функционирования и общего состояния пациентов. За 14 недель терапии боль по шкале VAS (визуальная аналоговая шкала) уменьшилась на 36% (против 9% на плацебо), функционирование, утомляемость и общая оценка, по опроснику MDHAQ (Multidimensional Health Assessment Questionnaire), улучшились на 22% (против 0%), 29% (против 7%) и 38% (против 3%) соответственно. В целом авторы отмечают хорошую переносимость и эффективность препарата у данной группы пациентов (20).

Терапия депрессии при БП обычно основывается на назначении антидепрессантов (три- и тетрациклических или СИОЗ), но их применение также не безупречно, часто наталкивается на противопоказания, может ухудшить некоторые симптомы паркинсонизма, индуцировать развитие мании. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы найти

Эффективность прамипексола (Мирепекс) как антидепрессивного средства, применяющегося не только при БП, но и при биполярной и большой униполярной депрессии, а также при фармакорезистентной депрессии была показана в нескольких плацебо-контролируемых, а также в серии открытых исследований у пациентов с депрессивными расстройствами, в клиническую картину которых входило снижение мотивации и активности.

оптимальный антидепрессант или АДР для пациентов с БП (27).

Известно, что частота развития поведенческих нарушений, а именно компульсивного поведения с пристрастием к азартным играм, неконтролируемых покупок (навязчивый шопинг), гиперсексуальности у пациентов с БП выше, чем в основной популяции. Патогенез этого явления неизвестен. Замечено, что существует взаимосвязь между назначением дофаминергической терапии, в том числе АДР, и возникновением у пациентов с БП компульсивного поведения с пристрастием к азартным играм (частота выявления 0,5-4,9%). Эта взаимосвязь исследовалась при изучении эффектов прамипексола, ропинирола и перголида. Различий в частоте возникновения данного феномена при приеме этих трех препаратов не было, однако было показано, что риск его появления возрастает с увеличением дозы перголида (51). Есть и другие исследования, подтверждающие связь между терапией АДР и возникновением компульсивного поведения (12, 51, 26). Трудно сказать, характерен ли риск возникновения компульсивного поведения для всей группы АДР. Существует предположение, что этот феномен может вызываться диспропорциональной стимуляцией дофаминовых рецепторов. Эта догадка принадлежит M.L. Dodd с соавт. и основана на собственном опыте и обобщении данных литературы, которые свидетельствуют о повышенной встречаемости феномена именно у пациентов, принимающих прамипексол. По данным наблюдения, 82% пациентов, страдавших патологическим поведением, принимали прамипексол, и только 12 – другие АДР (11). В другом исследовании частота выявления патологического игрового поведения у 529 пациентов, получавших монотерапию прамипексом, составила 1,5%, ропиниролом – 0,3%. (12). Предиктором возникновения этого феномена считаются его эпизоды в анамнезе, что необходимо учитывать при назначении препаратов группы АДР (51, 26).

Когнитивные нарушения являются одним из характерных прояв-

лений и возникают уже на ранних стадиях БП. По данным разных авторов, у 20-40% пациентов с БП когнитивные нарушения со временем достигают степени деменции. Риск развития деменции у пациентов с БП примерно в 6 раз выше, чем в остальной популяции того же возраста. Когнитивные нарушения при БП характеризуются прежде всего замедленностью психических процессов – брадифренией, расстройством регуляторных функций, внимания, вторичными расстройствами памяти, динамического праксиса, зрительно-пространственных функций. По мере прогрессирования когнитивных расстройств и развития деменции их профиль меняется, и к нейродинамическим и регуляторным прибавляются операциональные нарушения, к лобно-подкорковой дисфункции прибавляется дисфункция корковых отделов. Патологические процессы, способствующие когнитивному ухудшению при паркинсонизме, могут включать стриатный и экстрастриатный дефицит дофамина, возрастание норадренергического, холинергического, серотонергического коркового дефицита, гипофункцию глутаматергической системы, присоединение болезни Альцгеймера или болезни телец Леви (21).

С точки зрения доказательной медицины влияние АДР на нейропсихологические функции в целом описывается как неоднозначное. Есть данные как о позитивном (23), так и о негативном влиянии (3). Было выявлено, что прамипексол, перголид и бромокриптин улучшают нейродинамические показатели, прамипексол, пирибедил и перголид уменьшают нарушения регуляции произвольной деятельности (8, 23). В целом необходимы более репрезентативные и более углубленные плацебо-контролируемые исследования, чтобы доказать возможность и характер влияния АДР, в частности прамипексола, на когнитивную сферу.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА МИРАПЕКСА

Агонисты DA-рецепторов оказывают нейропротективное действие

in vivo и *in vitro*, доказано их влияние на культуру клеток, обработанных препаратом МРТР в лабораторных условиях. Выявлено, что прамипексол предотвращает гибель нейронов в черной субстанции у МРТР-обработанных приматов. Нейропротективное действие прамипексола предположительно связывают со стимуляцией пресинаптических D3-рецепторов. Эффект активации D3-рецепторов до конца не выяснен, но прямая стимуляция этого подтипа рецепторов прамипексом приводит к увеличению продукции DA-нейротрофического фактора и повышению антиоксидантных свойств клетки (7). Замечено, что предварительное воздействие агониста на культуру клеток способствует активации протективного клеточного ответа еще до действия токсина. Это также подтверждает целесообразность по возможности более раннего назначения препарата.

Попытка определить, может ли прамипексол изменить течение заболевания, была сделана, как уже говорилось, в плацебо-контролируемом исследовании пациентов с ранними стадиями БП (CALM-PD). Одной из целей исследования было установить степень дегенерации дофаминовых нейронов у пациентов, начавших лечение леводопы либо прамипексола. Для этого с помощью однофотонной эмиссионной томографии (SPECT) прослеживалась потеря дофаминового транспортера как маркера плотности дофаминсодержащих нигростриарных клеток. Плацебо-контролируемая и открытая фазы исследования в сумме длились 4 года. На 2, 3 и 4-м годах отмечалось значительное (в среднем на 40%) снижение скорости потери транспортера в группе прамипексола по сравнению с группой леводопы.

Другое исследование с прамипексом и его оптическим изомером (SND919CL2X) показало, что препарат проникает и аккумулируется в митохондриях. *In vitro* и *in vivo* были выявлены детоксикационные способности обоих веществ по отношению к активным формам кислорода, перекиси водорода и оксиду азота, а также возможность



Таблица. Частота возникновения частых побочных реакций при терапии прамипексолом (5)

Заболевания системы органов	Побочная реакция	Частота в % (n = 1923)
гастроинтестинальные	тошнота	17,2
	запоры	5,5
неврологические	дискинезии	12,9
	головная боль	6,5
	сонливость	8,6
общие	утомляемость	6,1
	периферические отеки	1,2
психиатрические	инсомния	8
	зрительные галлюцинации	4,6
	спутанность	3
	галлюцинации	2

ингибировать клеточную смерть в глутатион-зависимых клетках нейробластомы. Можно сказать, что в экспериментальных условиях нейропротективные свойства прамипексола были достоверно подтверждены, но, к сожалению, дозы препарата, применяемые в данных опытах, были слишком велики и не используются в клинической практике из-за дофаминергических побочных эффектов. Оптический изомер прамипексола, вероятно, может использоваться как нейропротектор, поскольку не имеет дофаминергических побочных эффектов (10).

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать предварительные выводы о наличии нейропротективных свойств у АДР, в том числе прамипексола, и эффективности клинического применения такой нейропротекции на ранних стадиях БП.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИРАПЕКСА И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

При применении прамипексола описаны побочные эффекты: нарушения поведения, пристрастие к азартным играм, аномальные сновидения, спутанность сознания, иллюзии и бредовые идеи, галлюцинации, паранойя, инсомния, сонливость, непроизвольные засыпания, утомляемость, головная боль, головокружения, гипотензия, периферические отеки, дискинезии, запоры, тошнота, повышенное потребление пищи (гиперфагия, злоупотребление алкоголем), уве-

личение веса, нарушения либидо и редко камптокормия (6, 4, 19, 40).

Объединяя данные нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследований безопасности и переносимости Мирапекса, была проделана обобщающая работа, охватившая 1923 пациента, принимавших прамипексол и 1354 – плацебо. Оценивалась частота ПЭ в этих группах, которая составила 63% и 52% соответственно. В таблице показана частота возникновения частых (1% и более) побочных реакций, при условии ее достоверного отличия от частоты в плацебо группе. Надо отметить, что в основном выраженность этих побочных эффектов была легкой или средней, они возникали в начале терапии и со временем спонтанно исчезали (6).

Гастроинтестинальные побочные эффекты. Тошнота является одним из наиболее часто встречающихся побочных эффектов при применении АДР, в том числе и прамипексола, ПЭ (см. таблицу). Однако ее выраженность при применении различных АДР варьируется. Например, есть данные, что перголид и ротигодин чаще вызывают тошноту и рвоту, чем прамипексол (35, 43). В основном тошнота возникает в начале терапии при наращивании дозы препарата. У многих пациентов избежать ее появления возможно, применяя медленную титрацию. Использование Мотилиума, периферического антагониста дофаминовых рецепторов, в начальный период лечения (впервые 2 недели) в дозе 10-20 мг 3 раза в

день уменьшает тошноту и дает возможность быстрее наращивать дозу препарата, не ухудшая симптомов паркинсонизма.

Гиперсомния. Применение прамипексола связано с появлением сонливости и эпизодов внезапного засыпания. Сонливость возникает довольно часто (см. таблицу), тогда как случаи внезапного засыпания встречаются всего в 0,1%. Вероятность появления этих приступов повышается при приеме высоких доз препарата и у пожилых пациентов. Крупное плацебо-контролируемое исследование монотерапии прамипексолом в дозах 1,5-6 мг/д., проводившееся с участием 264 пациентов на ранних стадиях БП, в целом показало хорошую переносимость препарата, однако частота побочных эффектов увеличивалась на максимальной дозе препарата (6мг/д.), что особенно касалось сонливости. Некоторые АДР в разной степени вызывают сонливость. Седативный эффект прамипексола оказался выше, чем бромкриптина и пирибедила, и ниже, чем ропинирола (14).

Дискинезии и моторные флюктуации, как известно, развиваются при длительной терапии леводопой. Через 4-6 лет ее применения флюктуации развиваются у 12-60%, а дискинезии у 8-64% пациентов. Развитие моторных флюктуаций и появление дискинезий взаимосвязано, т.к. присутствие одних связано с ранним развитием других. В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что начало терапии ранних стадий БП не с леводопы, а с АДР, снижает вероятность развития этих побочных эффектов (38, 41). Однако высокая суммарная доза прамипексола, так же как и высокие дозы леводопы, считается фактором риска развития моторных осложнений (19). Дискинезии обычно возникают при титрации прамипексола, в этом случае необходимо снижать дозу леводопы.

Периферические отеки (ПО) являются довольно редко встречающимся побочным эффектом прамипексола (см. таблицу). Shanon с соавт. описывает плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости пра-

мипексола (до 4,5 мг/д.) у 335 пациентов с ранними стадиями БП, в котором частота выявления периферических отеков составила 7,9% против 3,3% в группе плацебо, но разница оказалась недостоверной (49). В нескольких крупных плацебо-контролируемых исследованиях данный побочный эффект вообще не зарегистрирован (17, 28, 39, 22, 42). Феномен ПО встречается и при применении других АДР – бромкриптина, ропинирола и каберголида. Механизм возникновения ПО под действием АДР неизвестен. По всей видимости, ПО являются дозозависимым, но также и идиосинкразическим состоянием, для которого на выявлено никаких предрасположенных черт. ПО плохо поддаются фармакотерапии, минимальный положительный ответ был получен при приеме диуретиков. Обычно ПО исчезают через неделю после прекращения приема прамипексола и возвращаются вновь при повторном назначении препарата. Иногда трудности при ходьбе и нарушения равновесия, возникающие вследствие ПО, трактуются как ухудшение паркинсонических симптомов (13).

Галлюцинации, особенно зрительные, довольно часто являются у пациентов с БП при лечении дофаминергическими препаратами, в том числе и прамипексолом. На данный момент точно не установлено, какие из дофаминергических препаратов имеют больший риск возникновения галлюцинаций. Существуют отдельные сравнительные исследования АДР в этой сфере. С помощью мета-анализа получено, что риск развития галлюцинаций при применении прамипексола выше, чем ропинирола (14), в другом плацебо-контролируемом исследовании частота галлюцинаций при использовании прамипексола была выше, чем ротиготина (43).

Чтобы избежать появления галлюцинаций при терапии прамипексолом, не следует назначать препарат лицам с выраженными когнитивными нарушениями. При появлении таковых необходимо снизить дозу, а иногда и отменить препарат.

Ортостатическая гипотензия

(ОГ) часто является первым симптомом вегетативной дисфункции при БП, и возникает с частотой 8,7-58,2% (по разным источникам) (48, 24, 32). Было показано, что у 38,5% пациентов ОГ протекает бессимптомно. Известно, что АДР могут снижать артериальное давление даже при первом приеме, главным образом за счет венозной и артериальной дилатации с помощью подавления симпатической нервной системы. Среди 55 пациентов, включенных в двойное слепое исследование прамипексола, практически у всех пациентов отмечалась бессимптомная ОГ, независимо от того, получали они плацебо или прамипексол (22). В другом исследовании с помощью опросника вегетативной дисфункции было обнаружено, что 22% заполнявших его пациентов с БП испытывают ортостатическое головокружение (50). Likewise и Hubble показали, что прием прамипексола связан с возникновением ОГ в 25% случаев, тогда как плацебо – в 19,5% (22). Сравнительное исследование с другим АДР – ропиниролом, показало, что применение последнего обуславливает больший риск возникновения ОГ, чем введение прамипексола (14).

Терапия ОГ включает как фармакологические, так и нефармакологические методы стабилизации и повышения артериального давления. К последним относится снижение или отмена препаратов, которые могут обуславливать ОГ (диуретики, вазодилататоры, антигипертензивные средства, трициклические антидепрессанты и дофаминомиметики), повышение потребления соли и жидкости, менее объемное и более частое питание, исключение алкоголя, использование эластичных чулок, увеличивающих венозный приток крови к сердцу. Недавно, было обнаружено, что ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин, также может быть эффективен при лечении ортостатической гипотензии у пациентов с БП (4, 34). Такое консервативное лечение может помочь пациентам с легкой степенью ОГ, на развернутых стадиях заболевания необходима иная фармакологиче-

ская коррекция. Наиболее часто применяют: минералокортикоиды (флудрокортизон), симпатомиметики (эфедрин, фенилпропаноламин), прямые вазоконстрикторы (мидодрина гидрохлорид), ингибиторы простагландинсинтетазы (индометацин) и прогемопоэтические агенты (эритропоэтин). Есть данные, что Мотилиум эффективно предупреждает или купирует лекарственную ОГ при болезни Паркинсона. Как показывает клиническая практика, симптомная или бессимптомная ОГ иногда становится причиной возникновения ортостатической неустойчивости и падений, приводящих к перелому костей тазобедренного сустава со всеми вытекающими последствиями. Своевременное выявление ОГ очень важно для пациентов с БП. Учитывая возможное развитие ОГ как реакции на АДР, их назначение должно проходить под обязательным контролем артериального давления. Для предупреждения этого побочного эффекта у лиц, склонных к ОГ, можно начинать лечение с малых доз и более частых приемов (24).


В целом данные многочисленных клинических испытаний позволяют говорить о хорошей эффективности Мирапекса, применяемого как в качестве монотерапии ранних стадий, так и в комплексной терапии развернутых стадий БП. Кроме того, на ранних стадиях болезни Мирапекс способен отсрочить назначение дофасодержащих препаратов, на поздних – снизить их дозу, что существенным образом улучшает долгосрочные перспективы терапии этих пациентов. Препарат показал хорошую переносимость в плацебо-контролируемых и длительных открытых исследованиях. Важным фактором, обуславливающим его практическую значимость, является достаточно низкая частота кардиоваскулярных и гастроинтестинальных ПЭ. Возникновение многих побочных эффектов часто можно предупредить, назначая Мирапекс в минимальной дозе с последующим титрованием до получения клинического эффекта или применяя одновременно Мотилиум (периферический антагонист дофаминовых рецепторов). Надо отме-



туть, что многие ПЭ, проявившись в начале лечения, в последующем имеют тенденцию к спонтанному уменьшению.

Другим позитивным фактором применения Мирапекса является

его эффективность по отношению к тремору, когнитивным нарушениям и антидепрессивное действие. Препарат нашел свое применение даже в психиатрической практике для терапии различных

форм депрессии. Отдельным показанием к назначению прамипексола является синдром беспокойных ног, даже если последний наблюдается вне рамок болезни Паркинсона. 

Литература

- Barone P., Scarzella L., Marconi R. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study // *J. Neurol.* 2006; 253(5): 601-607.
- Barone P. Clinical strategies to prevent and delay motor complications // *Neurology.* 2003; 61: 12-16.
- Bayles K., Tomoeda C.K., Wood J.A. et al. Change in cognitive function in idiopathic Parkinson's disease // *Arch. Neurol.* 1996; 53: 1140-1146.
- Brooks D. J. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68: 685-689.
- Boehringer Ingelheim. Prescription Information UK Mirapex (pramipexole). 2006.
- Boehringer Ingelheim. Mirapex – tablets Summary of product characteristics. 2006; P.21.
- Carvey P.M., McGuire S.O., Ling Z.D. Neuroprotective effects of D3 dopamine receptor agonists // *Parkinsonism Relat Disord.* 2001; 7(3): 213-223.
- Corbe C., Arnaud F., Brault Y. et al. Effect of a dopaminergic agonist, priribedil (Trivastal 50mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects // *J.Neurol* 1992; 239: 22-27.
- Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression // *Depress Anxiety.* 2000; 11: 58-65.
- Danzeisen R., Schwalenstoecker B., Gillardon F. et al. Targeted Antioxidative and Neuroprotective Properties of the Dopamine Agonist Pramipexole and Its Non-dopaminergic Enantiomer SND919CL2x (+ 2-Amino-4, 5, 6, 7-tetrahydro-6-L-propylamino-benzothiazole Dihydrochloride) // *JPET* 2006; 316:189-199.
- Dodd M.L., Klos K.J., Bower J.H. et al. Pathological Gambling Caused by Drugs Used to Treat Parkinson Disease *Arch Neurol.* 2005; 62: 1377-1381.
- Driver-Dunkley E., Samanta J., Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease // *Neurology* 2003; 61: 422-423.
- T. Eng-Ring, W. Clinical Characteristics of Pramipexole-Induced Peripheral Edema. *Arch Neurol.* 2000; 57: 729-732.
- Etminan M., Gill S., Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis // *Drug Saf.* 2003; 26(6): 439-444.
- Goldberg J.F., Burdick K.E., Endick C.J. Preliminary randomized double-blind placebo controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression // *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 564-566.
- Gupta S., Vincent J. L., Fran B., Pramipexole: Augmentation in the Treatment of Depressive Symptoms // *CNS Spectr.* 2006; 11(3): 172-175.
- Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease: International Pramipexole-Bromocriptine Study Group // *Neurology* 1997; 49: 1060-1065.
- Hauser R., Gauger L., McDowell et al. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep // *Mov Disord.* 2000; 15: 658-663.
- Hauser R.A., McDermott M. P. et al Factors Associated With the Development of Motor Fluctuations and Dyskinesias in Parkinson Disease *Arch Neurol* 2006; 63: 1756-1760.
- Holman A.J., Myers R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications // *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8): 2495-2505.
- Hu M.T.M., Taylor-Robinson S.D., Chaudhuri K.R. et al. Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with Parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 20-26.
- Hubble J.P., Koller W.C., Cutler N.R. et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease // *Clin Neuropharmacol.* 1995; 18: 338-347.
- Korczyn A.D., Nussbaum M. Emerging therapies in the pharmacological treatment of Parkinson's disease // *Drugs.* 2002; 62(5): 775-786.
- Kujawa K., Leurgans S., Raman R. et al. Acute Orthostatic Hypotension When Starting Dopamine Agonists in Parkinson's Disease. *Arch Neurol.* 2000; 57: 1461-1463.
- Kunig G., Pogarell O., Moller J.C. Pramipexol, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease // *Clin Neuropharmacol.* 1999; 22: 301-305.
- Leann M.D., Klos K.J., Bower J.H. Pathological Gambling Caused by Drugs Used to Treat Parkinson Disease *Arch Neurol.* 2005; 62:1377-1381.
- Lemke R.E., Brecht H. M., Koester J. et al. Anhedonia, Depression, and Motor Functioning in Parkinson's Disease During Treatment With Pramipexole *J Neuropsychiatry* // *Clin Neurosci.* 2005; 17: 214-220.
- Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Neurology.* 1997; 9: 162-168.
- Manconi M., Ferri R., Zucconi M., Oldani A. et al. First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic leg movements // *Sleep Med.* 2007; Aug, 8(5):491-497;
- McCormack P.L., Siddiqui M.A. Pramipexole: in restless legs syndrome // *CNS Drugs.* 2007; 21(5): 429-437.
- Mierau J., Schneider F.J., Ensinger H. et al. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3, and D4 receptors // *Eur J Pharmacol.* 1995; 290:29-36.
- Moller J.C., Oertel W.H., Koster J. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pramipexole in Advanced Parkinson's Disease: Results from a European Multicenter Trial // *Movement Disorders.* 2005; 20 (5): 602-610.
- Montplaisir J., Nicolas A., Denesle R. et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole. A double-blind randomized trial // *Neurology.* 1999; 52: 938.
- Münchau A., Bhatia K P. Pharmacological treatment of Parkinson's disease // *Postgrad Med J.* 2000; 10 (76): 602-610.
- Navan P., Findley L.J., Jeffs J.A. et al. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease // *Mov Disord.* 2003; 18(2): 176-180.
- Navan P., Findley L.J., Undy M.B. et al. A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide // *Eur J Neurol.* 2005; 12(1): 1-8.
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression // *JAMA* 2002; 287: 1653-1661.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2000; 284: 1931-1938.
- Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. A randomized dose-ranging study // *JAMA.* 1997; 278: 125-130.
- Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage // *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30(2): 72-85.
- Parkinson Study Group, Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease. A 4-Year Randomized Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1044-1053.
- Pinter M. M., Pogarell O., Oertel W. H. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66: 436-441.
- Poewe W.H., Rascol O., Quinn N. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial // *Lancet Neurol.* 2007; 6:513-520.
- Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 2002; 72: 713-720.
- Reichmann H., Brecht M.H., Koster J. et al. Pramipexol in Routine Clinical Practice. A Prospective Observation Trial in Parkinson's Disease // *CNS Drugs.* 2003; 17(13):965-973.
- Ring H. A., Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 2002; 72: 12-21.
- Schapira A. H. Present and future drug treatment for Parkinson's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2005; 76: 1472-1478.
- Senard J. M., Rai S., Lapeyre-Mestre M. et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 584-589.
- Shannon K.M., Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group // *Neurology.* 1997; 49(3): 724-728.
- Singer C., Weiner W.J., Sanchez-Ramos J.R. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease // *Eur Neurol.* 1992; 32: 134-140.
- Weintraub D., Siderowf A. D., Potenza M. N. et al. Association of Dopamine Agonist Use With Impulse Control Disorders in Parkinson Disease // *Arch Neurol.* 2006; 63: 969-973.
- Zao D.L., Heather C. R., Chong W.T. et al. Both the Antioxidant and D3 Agonist Actions of Pramipexole Mediate Its Neuroprotective Actions in Mesencephalic Cultures. 1999; 289(1): 202-210.
- Zarate J.C., Payne J.L., Singh J. et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study // *Biol Psychiatry.* 2004; 56: 54-60.

24-27 ноября 2009 года

I РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ПО НАРКОЛОГИИ

На Конгресс приглашаются ведущие отечественные и зарубежные ученые в области наркологии, главные наркологи органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, главные врачи и сотрудники государственных наркологических учреждений, а также наркологи, занимающиеся частной практикой, представители научных, образовательных учреждений, реабилитационных центров, общественных и иных организаций, занятых научно-исследовательской, педагогической и практической работой в области наркологии и смежных дисциплин.

Научная программа конгресса

Лекции, пленарные доклады, сателлитные симпозиумы. В рамках Конгресса будет проведен III Пленум Правления Национального наркологического общества (ННО).

Во время Конгресса участники смогут познакомиться с деятельностью фармацевтических фирм, лекарственные препараты которых используются в Российской Федерации при лечении болезней зависимости, компаний, производящих оборудование для наркологических амбулаторий и клиник, а также фирм занимающихся разработкой приборов для научных исследований и испытаний препаратов.

Основные научно-практические направления конгресса

- Эпидемиологические исследования в наркологии: демографические аспекты
- Новые формы организации медицинской наркологической помощи
- Нормативно-правовое регулирование в наркологии
- Медико-биологические проблемы наркологии
- Клинические аспекты в наркологии
- Инновационные технологии диагностики и лечения наркологических заболеваний
- Новые лекарственные методы лечения наркологических заболеваний
- Психотерапия в наркологии
- Реабилитация наркологических больных
- Подростковая наркология
- Алкоголизм и наркомания у женщин
- Нехимические виды зависимости
- Профилактика зависимости от психоактивных веществ
- Сомато-неврологические аспекты алкоголизма и наркомании
- ВИЧ-инфекция, парентеральные гепатиты и другие инфекции в наркологии

Место проведения:

Москва, Измайловское шоссе, 71 (станция метро «Партизанская»),
Гостиничный комплекс «Измайлово», корпус «Альфа», Бизнес-центр.

Председатель Оргкомитета Конгресса –

главный нарколог Минздравсоцразвития России, член-корр. РАМН,
профессор Николай Николаевич Иванец

Адреса и телефоны Оргкомитета:

Ответственный секретарь Борисова Елена Викторовна
тел/факс: (499) 241-96-90, e-mail: e.borisova@mail.ru; medscilaw@mail.ru

Смирновская Маргарита Сергеевна
тел/факс: (499) 241-33-26; e-mail: msmirnovskaya@mail.ru

Галева Наталья Николаевна
тел/факс: (499) 241-94-17, e-mail: galeva@yandex.ru

Информация на сайте ННО: www.nsam.ru.

А.Б. ДАНИЛОВ,

Д.М.Н.

ММА им. И.М. Сеченова

Феварин®: депрессия и боль

Хорошо известна взаимосвязь между депрессией и болью. У пациентов, страдающих депрессией, значительно чаще развиваются какие-либо болевые синдромы по сравнению с пациентами без депрессии. С другой стороны, персистирующая боль, которая приводит к функциональным и социальным ограничениям пациента, часто способствует развитию депрессии.

Депрессия и боль подпитывают друг друга, формируя порочный круг. Накапливается все больше свидетельств того, что хронические болевые синдромы и депрессивные расстройства имеют общий нейрохимический субстрат (моноаминергическая, главным образом серотонинергическая и норадренергическая недостаточность). Это может объяснять эффективность лекарств, разработанных для лечения депрессии (антидепрессантов) как в отношении аффективных, так и болевых симптомов. В ряде исследований было показано, что назначение антидепрессантов пациентам с

депрессией и сопутствующими болевыми синдромами приводило к снижению депрессии и уменьшению боли (2, 5, 11). Однако противоболевой эффект антидепрессантов может быть реализован не только через редуцирование депрессии, но и через собственный антиноцицептивный механизм антидепрессантов, не связанный с депрессией. Исследования показывают, что назначение антидепрессантов пациентам без депрессии также приводит к уменьшению боли (12, 15).

Эффективность различных антидепрессантов в лечении боли широко варьируется. Это связано с патофизиологической разнородностью болевых синдромов, с различиями в механизмах действия разных антидепрессантов даже среди препаратов одной группы. В связи с этим при назначении тех или иных антидепрессантов для лечения боли следует опираться на имеющиеся исследования. Впервые эффективность в лечении болевых синдромов, как связанных, так и не связанных с депрессивными расстройствами, была продемонстрирована при

применении amitриптилина, препарата из группы трициклических антидепрессантов. К сожалению, применение amitриптилина при болевых синдромах ограничено из-за многочисленных побочных эффектов, таких как седация, когнитивные нарушения, ортостатическая гипотензия, нарушения сердечного ритма, сухость во рту, запоры, что связано со сродством трициклических антидепрессантов к мускариновым, холинергическим, гистаминовым и α_1 -адренорецепторам.

В 80-х, 90-х годах прошлого столетия в клиническую практику были введены новые классы антидепрессантов – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Благодаря более благоприятному профилю безопасности эти препараты во многих ситуациях заменили более старые антидепрессанты. Было показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСН) оказывают анальгетическое влияние при различных болевых синдромах. При этом в ряде исследований было показано, что СИОЗСН оказались более эффективными по сравнению с СИОЗС, в других исследованиях препараты из обеих групп продемонстрировали одинаковую эффективность (3, 5, 7, 8).

Феварин® (флувоксамин) в средних терапевтических дозах хорошо переносился большинством больных с хронической головной болью, что позволило отказаться от приема анальгетиков 75% больных с абзусной головной болью. Таким образом, Феварин® в дозе 50-100 мг/сут. можно рекомендовать в качестве высокоэффективного адьювантного средства для лечения хронической ежедневной головной боли и абзусной головной боли.

В настоящем обзоре представлены исследования, где изучалась эффективность применения флувоксамина при различных болевых синдромах.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЛУВОКСАМИНА

Антидепрессанты могут отличаться по своей анальгетической активности даже среди препаратов одного класса. Среди препаратов из группы СИОЗС наибольшей анальгетической активностью обладает флувоксамин. В исследовании Schreiber (2005), в котором проводилось сравнение анальгетической активности различных антидепрессантов из класса СИОЗС (флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам) на мышах, был показан четкий антиноцицептивный эффект флувоксамина, в то время как флуоксетин и циталопрам продемонстрировали значительно более слабый анальгетический эффект. Эсциталопрам в стандартных дозах оказался совершенно не эффективным, а при значительном повышении дозы (при котором 20% мышей погибало) проявил слабый анальгетический эффект. Эти данные могут указывать на то, что эффект флувоксамина при клиническом применении реализуется через собственно анальгетический эффект (возможно, через активацию нисходящих антиноцицептивных систем), а также через редукцию депрессии. В то время как эффективность флуоксетина, циталопрама при болевых синдромах, скорее всего, реализуется только через влияние на аффективный компонент боли. Таким образом, противоболевой клинический эффект флувоксамина является более выраженным, чем эффективность других препаратов из группы СИОЗС. В связи с этим из препаратов группы СИОЗС для лечения болевых синдромов наиболее предпочтительным является выбор флувоксамина.

В другом исследовании Schreiber (2006) было показано, что анальгетический эффект флувоксамина

на не был устранен с помощью налоксона. Таким образом, механизм действия флувоксамина реализуется через неопиатные механизмы. Вместе с тем в этом исследовании было показано, что флувоксамин потенцирует действие опиоидных анальгетиков, действуя главным образом на *кappa*-опиоидные рецепторы.

В другом исследовании с применением ПЭТ было показано, что прием флувоксамина снижает активацию участков мозга, задействованных в аффективной и интегративной оценке боли (передней цингулярной борозды и контралатеральной вторичной соматосенсорной коры) (10). Это указывает на то, что эффект флувоксамина отчасти может быть обусловлен снижением болевого восприятия.

ФЛУВОКСАМИН В ЛЕЧЕНИИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Имеется несколько исследований, которые продемонстрировали эффективность флувоксамина в лечении хронической головной боли (хроническая мигрень, хроническая головная боль напряжения, абзусная головная боль) (2, 4, 5, 9). Частые приступы головной боли нередко приводят к чрезмерному употреблению анальгетиков. В результате у больных, злоупотребляющих анальгетиками, нарушается центральная регуляция болевой чувствительности, истощаются запасы серотонина в ЦНС. Возникающее в ответ увеличение числа постсинаптических серотониновых рецепторов в мозге, сосудистой стенке и повышение их чувствительности к эндогенным и экзогенным триггерным факторам приводит к учащению приступов головной боли. Тактика лечения этой категории больных предполагает полную отмену препарата, являющегося абзусным фактором и назначение антидепрессантов, антиконвульсантов или бета-блокаторов. В работе Скоромец и соавт. (2008) было проведено сравнение при-

менения Феварина (флувоксамина) и amitриптилина при хронической ежедневной головной боли. Была выявлена высокая эффективность обоих препаратов у пациентов, закончивших курс лечения. Однако завершить лечение в группе принимавших amitриптилин смогли только 55% больных (эффективность amitриптилина проявлялась только в дозе выше 50 мг, которая переносилась тяжело, в результате многие пациенты не смогли закончить курс лечения). В то время как Феварин® (флувоксамин) в средних терапевтических дозах хорошо переносился большинством больных с хронической головной

Прием флувоксамина снижает активацию участков мозга, задействованных в аффективной и интегративной оценке боли (передней цингулярной борозды и контралатеральной вторичной соматосенсорной коры). Это указывает на то, что эффект флувоксамина отчасти может быть обусловлен снижением болевого восприятия.

болью, что позволило отказаться от приема анальгетиков 75% больных с абзусной головной болью. На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что Феварин® в дозе 50-100 мг/сут. можно рекомендовать в качестве высокоэффективного адьювантного средства для лечения хронической ежедневной головной боли и абзусной головной боли (2).

Ранее в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Bank (1994) показал, что amitриптилин и флувоксамин способны снижать количество и интенсивность приступов мигрени. При этом авторы исследования отметили, что лечение флувоксамином является более предпочтительным в связи с меньшей



выраженностью побочных эффектов (4).

В работе Маппа и соавт. (1994) была выявлена эффективность флувоксамина в лечении головной боли напряжения, причем эффект был более выраженным у пациентов с сильной болью, но у которых не было депрессии, на основании чего авторы сделали вывод, что в патогенезе ГБН важную роль играет недостаточность антиноцицептивный серотонинергической нисходящей системы.

В исследовании Hardianto-Putra (2007) было показано, что у пациентов с хронической болью (главным образом с мигренью), одновременно страдающих депрессией, лечение оказалось более эффективным в группе принимавших флувоксамин по сравнению с группой принимавшей amitриптилин. Авторы полагают, что эффект флувоксамина может быть связан с активацией зон мозга, ответственных за аффективную оценку боли, а также активацией антиноцицептивной нисходящей серотонинергической системы (5).

ФЛУВОКСАМИН В ЛЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Исследования показывают, что до 80% пациентов, страдающих депрессией, среди обращающихся к врачу общей практики, предъявляют жалобы исключительно соматического характера, например, на головную боль, боль в области живота, мышечные боли в спине, суставах, а также в области шеи (6). Такие пациенты представляют проблему для практического врача, так как отсутствие психологических жалоб маскирует

депрессию (маскированная депрессия), заставляя врача искать соматическую причину имеющихся алгических проявлений. Однако упорный поиск соматической патологии не приносит результатов, а применение анальгетиков оказывается безуспешным.

Предполагается, что подобного рода соматические проявления (иногда для их обозначения используется термин неспецифическая боль) могут быть обусловлены недостаточностью антиноцицептивных нисходящих систем, в результате чего обычные сенсорные стимулы от внутренних органов могут восприниматься как болезненные. В этой ситуации наиболее целесообразным является применение антидепрессантов, в том числе флувоксамина (1).

ФЛУВОКСАМИН В ЛЕЧЕНИИ ДРУГИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ


Флувоксамин продемонстрировал свою эффективность при боли, связанной с артритом тазобедренного и коленного сустава, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (12). Не было выявлено статистически достоверных различий между группой принимавшей флувоксамин и группой плацебо по уровню боли. В то же время было показано улучшение функциональной активности на 70% в группе пациентов, принимавших флувоксамин, в то время как в группе, принимавшей плацебо, эффективность составила 44%. Во время исследования не было выявлено тяжелых побочных эффектов в связи с приемом флувоксамина. Учитывая хороший эффект при применении флувок-

самина в сочетании с низким количеством побочных эффектов, авторы предлагают использовать флувоксамин в качестве фармако-эффективного средства у пациентов с хронической болью в связи с артритом тазобедренного и коленного сустава.

ФЛУВОКСАМИН ПРИ СОМАТОФОРМНОМ БОЛЕВОМ РАССТРОЙСТВЕ

Имеются исследования, в которых была показана эффективность флувоксамина при идеопатической генитальной боли (простатодинии) (16, 17). В соответствии с классификацией DSM-IV простатодиния относится к соматоформным болевым расстройствам. Это заболевание характеризуется хроническим течением и плохо поддается лечению (традиционные подходы к лечению, назначение НПВП и антибиотиков, оказываются неэффективными), что заставляет пациентов прибегать к орхидектомии или даже простатэктомии. Но эти меры часто только усугубляют ситуацию. Пилотное исследование Turkington (1992) продемонстрировало эффективность флувоксамина в устранении как болевых, так и урологических проявлений заболевания. Это заставило авторов провести двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое продемонстрировало отчетливый эффект флувоксамина у пациентов с простатодинией, прошедших курс терапии (17). Авторы обращают внимание на высокий процент досрочного прерывания лечения у этой категории больных. Однако, отмечают исследователи, в случае если удастся убедить пациентов перетерпеть ранние побочные эффекты, применение флувоксамина компенсируется хорошим клиническим эффектом.

ФЛУВОКСАМИН ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ БОЛИ

Центральная постинсультная боль является редким, но труднокурабельным заболеванием. 

Исследования показывают, что до 80% пациентов, страдающих депрессией, среди обращающихся к врачу общей практики предъявляют жалобы исключительно соматического характера, например, на головную боль, боль в области живота, мышечные боли в спине, суставах, а также в области шеи. В этой ситуации наиболее целесообразным является применение антидепрессантов, в том числе флувоксамина.



антидепрессант
ФЕВАРИН®
Первый среди Селективных Ингибиторов
Обратного Захвата Серотонина

Верни жизни краски, чувствам – контроль!



119334, Москва,
ул. Вавилова, 24, 5 этаж
Тел. (495) 411 69 11, факс (495) 411 69 10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
www.solvay-pharma.ru

- Лечение и профилактика депрессий, тревожных состояний и обсессивно-компульсивных расстройств
- Препарат выбора у пациентов: с соматической патологией, пожилых, детей и подростков

Флувоксамин относится к антидепрессантам – селективным ингибиторам обратного захвата серотонина. Несмотря на селективность в клинических исследованиях, при ряде болевых синдромов была показана эффективность флувоксамина, сопоставимая или даже превосходящая эффект amitриптилина.

Применение флувоксамина позволило достоверно снизить интенсивность боли с 7,7 до 6,0 баллов по шкале ВАШ у пациентов с постинсультной центральной болью давностью до 1 года, у пациентов с длительностью инсульта более 1 года не было обнаружено снижения интенсивности боли (в исследовании проведенном Shimodozono, 2002). При этом у пациентов также отмечалось снижение уровня депрессии. Однако снижение уровня депрессии не коррелировало со снижением уровня боли. Авторы сделали вывод, что флувоксамин может применяться для контроля постинсультной центральной боли, по крайней мере, у пациентов с невысокой давностью инсульта.

ФЛУВОКСАМИН ПРИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ

Описаны 2 случая эффективного купирования боли при постгер-

петической невралгии при применении флувоксамина (11). В первом случае эффект был выявлен на 14 день применения Феварина в дозе 50 мг/сут., во втором случае купировать боль удалось при применении флувоксамина на 10 день (во втором случае доза препарата постепенно повышалась от 25 мг до 75 мг/сут.). В обоих случаях снижение боли сопровождалось уменьшением депрессии.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Селективность флувоксамина обуславливает его лучший профиль безопасности по сравнению с трициклическими антидепрессантами.

Следует соблюдать осторожность при применении флувоксамина с другими препаратами. Помимо особенностей взаимодействия, описанных в инструкции по применению, следует обратить внимание на опасность сочета-

ния флувоксамина с тизанидином (Сирдалуд).

Финские ученые обнаружили, что флувоксамин серьезно увеличивает концентрацию тизанидина в крови, в связи с чем совместное применение флувоксамина с тизанидином может привести к тяжелому и продолжительному снижению артериального давления и сильно потенцирует эффекты на ЦНС. Это ранее неизвестное взаимодействие может быть опасным, особенно среди пожилых пациентов. В связи с этим сочетанного назначения флувоксамина и тизанидина следует избегать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флувоксамин относится к антидепрессантам – селективным ингибиторам обратного захвата серотонина. Несмотря на селективность в клинических исследованиях, при ряде болевых синдромов была показана эффективность флувоксамина, сопоставимая или даже превосходящая эффект amitриптилина (при более благоприятном профиле безопасности флувоксамина). Необходимы дальнейшие исследования для уточнения эффективности, способов дозирования и безопасности флувоксамина при различных болевых синдромах. 

Литература

1. Дробижев М.Ю. Депрессия как общемедицинская проблема. Справочник поликлинического врача. Том 4, № 2, 2006.
2. Скоромец А.А., Амелин А.В., Тарасова С.В. Лечение хронической ежедневной головной боли Феварином, amitриптилином и транскраниальной электростимуляцией мозга // Журнал неврологии и психиатр. 2008; (108) 6; 43-6.
3. Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature // Harvard Rev Psychiatry. 2000. Vol. 7. P. 257-277.
4. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis // Headache. 1994; 34: 476 – 8.
5. Hardianto-Putra. Use of fluvoxamine and amitriptyline for the management of chronic pain in depressed patients. Primary Care and Community Psychiatry, Volume 12, № 1. 2007; Jan, pp. 17-22 (6).
6. Kirmayer L.J., Robbinson J.M., Dworkind M. et al. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care // Am J Psychiatry. 1993; 150: 734-41.
7. Lynch M.E. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials // J Psychiatry Neurosci. 2001. Vol. 26. P. 30-36.
8. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence // Drugs. 1991. Vol. 42. P. 730-748.
9. Manna V., Bolino F., Di Cicco L. Chronic tension-type headache, mood depression and serotonin: therapeutic effects of fluvoxamine and mianserine // Headache. 1994; Jan, 34(1): 44-9.
10. Nemoto H., Toda H., Nakajima T. et al. Fluvoxamine modulates pain sensation and affective processing of pain in human brain // Neuroreport. 2003; May 6; 14 (6): 791-7.
11. Ohyama S., Kuniyoshi M., Nishi S., Inanaga K. Postherpetic neuralgia alleviated by an SSRI fluvoxamine: two cases of PHN accompanied with depression were treated with fluvoxamine // Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 2004; Apr, 24 (2): 79-81.
12. Riesner H.J., Zeitler C., Schreiber H., Wild A. Additional treatment in chronic pain syndrome due to hip and knee arthritis with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine Fevarin // Z Orthop Unfall. 2008; Nov-Dec, 146 (6): 742-6. Epub. 2008; Dec, 12.
13. Shimodozono M., Kawahira K., Kamishita T., Ogata A., Tohgo S., Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine // Int J Neurosci. 2002; Oct, 112(10): 1173-81.
14. Schreiber S., Backer M.M., Yanai J., Pick C.G. The antinociceptive effect of fluvoxamine // Eur Neuropsychopharmacol. 1996; Nov, 6 (4): 281-4.
15. Schreiber S., Pick C.G. From selective to highly selective SSRIs: a comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram // Eur Neuropsychopharmacol. 2006; Aug, 16 (6): 464-8. Epub 2006; Jan: 18.
16. Turkington D., Smith P.P., Grant J. Idiopathic genital pain and fluvoxamine // Br J Psychiatry. 1992; Jun, 160: 871.
17. Turkington D., Grant J.B., Ferrier I.N., Rao N.S., Linsley K.R., Young A.H. A randomized controlled trial of fluvoxamine in prostatodynia, a male somatoform pain disorder // J Clin Psychiatry. 2002; Sep, 63(9): 778-81.

XI Всероссийский Конгресс диетологов и нутрициологов

Питание и здоровье

В рамках конгресса состоится III Всероссийская научно-практическая конференция детских диетологов

30 ноября-2 декабря 2009 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН САС СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)



Организаторы Конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Российская академия медицинских наук
- НИИ питания РАМН
- Национальная Ассоциация диетологов и нутрициологов

Научная программа Конгресса

- Организация диетологической помощи населению Российской Федерации
- Демографические аспекты диетологии и нутрициологии
- Оптимизация питания здорового человека
- Вопросы лечебного питания в клинической практике
- Актуальные вопросы детской диетологии
- Питание лиц, занимающихся спортом, и профессиональных спортсменов
- Инновационные технологии в пищевой индустрии
- Образовательные программы в области здорового и лечебного питания

К участию в работе Конгресса приглашены:

- Международный Союз наук о питании (International Union of Nutritional Sciences)
- Европейская Федерация ассоциаций диетологов (European Federation of the Associations of Dietitians)
- Европейская Ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Федеральный институт оценки риска, Германия (Federal Institute for Risk Assessment, Germany)
- Международный институт биологических наук (International Life Sciences Institute)
- Международный Альянс национальных ассоциаций производителей диетических/пищевых добавок (International Alliance of Dietary/Food Supplement Associations)
- Европейское общество по педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Европейская Академия Педиатрии (European Academy of Paediatrics)

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ КОНГРЕССА – СВОБОДНЫЙ.

Регистрационный взнос

Безналичный расчет

Регистрационный взнос составляет 1950 руб. (НДС не облагается). Участники Конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бэйджа участника и комплекта официальных материалов Конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская литература и др.). Участники, оплатившие регистрационный взнос **до 15 сентября 2009 г.** имеют право бесплатно опубликовать тезисы.

Тезисы

Текст должен быть напечатан в редакторе MS Word, шрифтом Times New Roman 11, через один интервал и уместиться в рамку размером 130 x 175 мм. Название работы печатается в верхнем регистре без сокращений. С новой строки указываются фамилии авторов (инициалы ставятся после фамилии), с новой строки – полное официальное название учреждения и город. Файл должен иметь в названии фамилию первого автора и город, набранные без пробелов. Если от одного автора или группы авторов направляется более одной работы, то в конце названия файла ставится цифра 1, 2, 3 (например, ИвановМосква1).

Оплаченные тезисы должны быть высланы **не позднее 15 октября 2009 г.**

- через сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте)
- по e-mail sokolova@ion.ru (с пометкой «Тезисы для XI Конгресса «Питание и здоровье»»)

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса и тезисов – см. на сайте www.congress-pitanie.ru

Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 30 октября 2009 г.** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы объемом не более 2 страниц текста (оформление – см. «Тезисы»), которое должно содержать информацию об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна) и быть заверено подписью руководителя учреждения.

Оформление – см. на сайте www.congress-pitanie.ru

Выставка

Параллельно с работой Конгресса пройдет выставка производителей продуктов питания, витаминов, биологически активных и пищевых добавок, пищевого сырья, промышленного оборудования и др.

Дополнительная информация

Алексеева Ирина Александровна (научная программа): Тел.: +7 495 698-5342, e-mail: alexeeva@ion.ru

Соколова Анна Георгиевна (тезисы и конкурс молодых ученых): Тел.: +7 495 698-5226, факс: +7 495 698-5379, e-mail: sokolova@ion.ru

Щербинина Ирина Владимировна (регистрационный взнос): Тел.: +7 495 414-8947, факс.: +7 495 414-9835, e-mail: dietology@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна (выставка): Тел.: +7 495 517-7055, факс.: +7 495 414-9835, e-mail: mtv@mm-agency.ru

Клебанова Ирина (бронирование гостиницы) Тел.: +7 495 956-4422, факс: +7 495 956-2244, e-mail: iklebanova@intelservice.ru

А.Е. КАРАТЕЕВ

НИИР РАМН, Москва

Эторикоксиб: оценка эффективности и безопасности

Эффективное купирование боли является первоочередной и принципиальной задачей для врача любой специальности. Ведь боль не просто неприятный симптом, с которым связаны основные страдания и существенное снижение качества жизни пациента, – это серьезнейший фактор, определяющий жизненный прогноз при хронических заболеваниях.

В современном мире хроническая боль является одной из наиболее частых причин утраты трудоспособности и социальной дезадаптации. С ней тесно связаны такие патологические состояния, как депрессия, нарушения сна, развитие и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы. Необходимость длительной фармакотерапии боли становится тяжким бременем для государства и общества (1-3).

Для неврологической практики эта проблема имеет особое значение, поскольку хронические болевые синдромы являются одной из наиболее частых причин обращения к специалисту – неврологу. При этом большая часть подобных обращений происходит вследствие дорсопатий – болевых синдромов, связанных с патологией позвоночника и прежде всего с неспецифической болью в нижней части спины (БНЧС) (2-5).

Хотя данная патология носит «функциональный» характер и не является следствием прогрессиру-

ющего органического заболевания или травмы, она требует проведения активной комплексной терапии (4, 5). Боль при дорсопатиях может иметь высокую интенсивность и яркую эмоциональную окраску, сопровождаясь серьезными нарушениями функции позвоночника. При острой БНЧС это приводит к временной потере трудоспособности, а в случае хронизации патологии нередко заканчивается инвалидизацией больного. Очень важно, что хроническая БНЧС, как и любой иной хронический болевой синдром, может стать дополнительным фактором, опосредованно угрожающим жизни пожилых пациентов с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы.

Яркой иллюстрацией этого положения стало исследование австралийских ученых К. Zhu и сотр. (2007). В течение 5 лет они наблюдали когорту из 1484 пожилых женщин (старше 70 лет), страдающих БНЧС. Среди этих пациенток 21,7% исходно и 26,9% на момент окончания периода наблюдения испытывали боли в области спины ежедневно. Оказалось, что в данной подгруппе риск гибели от кардиоваскулярных осложнений оказался выше более чем в 2 раза – ОР 2,13 (1,35 – 3,34) в сравнении с пациентками, испытывавшими боли реже, чем 1 раз в день (6).

Эти данные указывают на серьезную проблему – ведь большая часть пожилых пациентов, страдающих от хронических заболеваний опорно-двигательной системы, имеют коморбидную кардиоваску-

лярную патологию. Исследование распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у 15000 жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих остеоартрозом (ОА), показало наличие артериальной гипертензии у 80%, сахарного диабета – у 31,3%, признаков сердечной недостаточности – у 38%, ишемической болезни сердца – у 16,9%, а цереброваскулярных нарушений – у 17,3% (7).

Для лечения БНЧС предложено и активно используется в клинической практике множество разнообразных способов лечения: начиная от выжидательной тактики, использования «простого анальгетика» парацетамола, и заканчивая сложными, дорогостоящими методиками физиотерапевтического воздействия. Однако обилие терапевтических подходов скорее затрудняет, а не облегчает работу в реальной клинической практике. Это связано с отсутствием единой и четкой концепции последовательной терапии БНЧС, а также противоречивым характером информации в отношении клинических достоинств различных препаратов и нефармакологических методов лечения. Поэтому в действительности выбор того или иного способа терапии зачастую имеет эмпирический характер.

В большей степени, чем при какой-либо другой патологии человека, при БНЧС популярны немедикаментозные методы лечения. В этом плане весьма показательны данные J. Chenot и сотр., которые провели опрос 1342 амбулатор-

ных пациентов, страдающих БНЧС. Оказалось, что большинство из них (69%) получало следующие методы немедикаментозной терапии: «прогревание», массаж, мануальная терапия и акупунктура (8).

Определить реальную терапевтическую ценность нефармакологических способов лечения БНЧС не так просто. Имеется явное расхождение между восторженными рекламными материалами, рассказывающими об успешном применении тех или иных методик, которые предоставляют многочисленные коммерческие медицинские фирмы, и весьма сдержанными выводами независимых исследователей. Поэтому столь интересным представляется анализ методических обзоров и мета-анализов, посвященных в большей степени методам немедикаментозного воздействия.

В 2008 году A. Furlan и соотр. представили результаты мета-анализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась сравнительная эффективность **массажа** при БНЧС. По заключению авторов, только 5 РКИ были выполнены на должном методическом уровне, при этом лишь в 2 работах проводилось сравнение с плацебо (ложный массаж). Однако суммарная оценка терапевтического потенциала массажа была позитивной. Этот метод действительно облегчает боль и способствует восстановлению функции позвоночника. Эффективность массажа, по мнению авторов, превосходит многие другие нефармакологические методы при достаточно большой стойкости полученного действия (9).

Не столь оптимистичны выводы в отношении **мануальной терапии**, как показали W. Assendelft и соотр. (2004). Эта работа представляет собой мета-анализ 39 РКИ эффективности мануальной терапии в сравнении с плацебо (ложная мануальная терапия) и другими методами фармакологического и нефармакологического воздействия. Согласно выводам авторов, мануальная терапия дает незначительное улучшение (в среднем на

10%) лишь в сравнении с плацебо, а в ряде случаев оказалась бесполезной или даже вредной. Она не имеет преимуществ в сравнении с другими методами активного лечения (10).

Мета-анализ эффективности **терапевтического лазера** при БНЧС, проведенный R. Yousefi-Nooraie и соотр. (2007), основан на данных 6 РКИ. По мнению авторов, для этого метода доказано умеренное облегчение боли в сравнении с плацебо (ложная терапия). Однако лазеротерапия не оказывает существенного влияния на функциональные нарушения. Авторы делают вывод, что в сравнении с другими методами активной терапии лазеротерапия не показывает каких-либо преимуществ (11).

Авторы мета-анализа эффективности **акупунктуры** при БНЧС, J. Yuan и соотр. (2008), располагали для своей работы достаточно обширным материалом – данными 23 исследований (n = 6359). Выводы авторов нельзя назвать оптимистичными. По их заключению, хотя в целом акупунктура имеет благоприятное воздействие на боль и восстановление функции, этот эффект существенно выше только в сравнении с отсутствием лечения. При этом в ходе хорошо организованных исследований было показано, что истинная акупунктура не превосходит по своему действию плацебо (ложную акупунктуру) (12).

Последнее заключение хорошо иллюстрируют результаты масштабного РКИ GERAC, проведенного в Германии. В результате 1132 пациента с хронической БНЧС в течение 6 месяцев получали курсовое лечение истинной акупунктурой, или плацебо (ложная акупунктура – введение традиционных игл в ложные точки). В качестве активного контроля выступило «традиционное» лечение – физиотерапия и анальгетики. Согласно полученным результатам, истинная акупунктура оказалась достоверно эффективнее, чем «традиционное» лечение. Облегчение основных симптомов, как минимум на треть, отмечалось у 47,6% и 27,4% больных соответственно (p < 0,001).

При этом ложная акупунктура по своей эффективности практически не отличалась от настоящей, ведь аналогичное улучшение в группе плацебо было достигнуто у 44,2% больных (13).

На основании приведенных данных можно сделать заключение, что четкие данные о существенных достоинствах нефармакологических методов при лечении БНЧС отсутствуют. Конечно, имеется определенная категория пациентов, для которых использование подобных методик оправдано. Однако нам неизвестны критерии, по которым можно было бы рекомендовать тот или иной метод лечения в конкретной клинической ситуации. Кроме того, нефармакологические методы не стандартизированы, а качество их применения во многом определяется опытом и знаниями соответствующего специалиста.

Выбрать медикаментозный метод терапии БНЧС существенно проще. Не вызывает сомнения, что препаратами первой линии при этой патологии должны считаться средства, обладающие непосредственным анальгетическим действием. С этой целью могут быть назначены три основные группы лекарственных препаратов – «простой анальгетик» Ацетаминофен (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоидные анальгетики. Наиболее широко для симптоматической терапии БНЧС используются НПВП (1). Эти препараты эффективны, удобны в применении, доступны и в целом хорошо переносятся.

Назначение НПВП для симптоматической терапии БНЧС вполне оправдано с точки зрения патогенеза этого заболевания. Наиболее часто БНЧС возникает на фоне дегенеративных изменений (остеохондроз, спондилез, артроз дуготростчатых суставов) или патологии мышечно-связочного аппарата (в рамках миофасциального синдрома). В любом случае появление боли тесно связано с процессами местного тканевого повреждения и воспаления. Синтез важнейших медиаторов воспаления и боли – простагландинов, которые вы-



зывают первичную сенситизацию ноцицепторов, определяет активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2). Этот фермент, в свою очередь, – основная фармакологическая мишень для любых НПВП, как «традиционных» (неселективных, н-НПВП), так и селективных ЦОГ-2 ингибиторов (с-НПВП) (1, 14).

Анальгетическое действие НПВП связано не только с их периферическим действием, обусловленным подавлением синтеза простагландинов, а также иных медиаторов боли и воспаления в области тканевого повреждения и воспаления. Важную роль может играть их влияние на центральные механизмы передачи болевого импульса, ведь стойкое и мощное ноцицептивное возбуждение сенсорных нейронов сопровождается гиперэкспрессией ЦОГ-2 в ткани ЦНС. Этому процессу, ответственному за хронизацию боли (14), придается ключевое значение в появлении феномена «взвинчивания» и «гиперсенситизации».

Парацетамол, по мнению ряда экспертов, является препаратом первой линии для облегчения умеренно выраженной и слабой боли самого различного генеза, в том числе при БНЧС. Принципиальное достоинство этого препарата – хорошая переносимость и низкий риск лекарственных осложнений при кратковременном и длительном применении терапевтических доз (до 4 г/сут.).

Согласно результатам последнего мета-анализа Cochrane (2008), посвященного применению НПВП при БНЧС, нет четких данных по их преимуществу в сравнении с парацетамолом (15). Это заключение представляется небесспорным, по-

скольку по данным РКИ парацетамол не показал себя эффективным анальгетическим средством при этой патологии. Такой вывод можно сделать на основании работы R. Davies и сотр. (2008), представляющей собой мета-анализ всех доступных РКИ, в которых оценивалось действие парацетамола при БНЧС. Исследований, в которых парацетамол сравнивался с плацебо или отсутствием терапии, авторы обнаружили всего семь. При этом отметили, что все включенные в анализ работы были относительно небольшими (суммарно 676 больных) и не очень высокого, с точки зрения доказательной медицины, качества. Согласно проведенным расчетам, достоверного облегчения боли и улучшения функции позвоночника при использовании парацетамола не отмечается (16).

Проблема определения терапевтического потенциала НПВП и парацетамола при БНЧС, по всей видимости, заключается в недостаточном количестве крупных РКИ, где эти анальгетики непосредственно сравнивались между собой. Тем не менее сопоставить их эффективность можно на основании данных, полученных при лечении остеоартроза (ОА) – столь же частой, как и БНЧС, патологии опорно-двигательной системы.

В последние годы была проведена серия длительных, масштабных и хорошо организованных РКИ – PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO, в которых сравнивалась эффективность среднетерапевтических доз различных НПВП с высокими дозами парацетамола (3-4 г/сут.) у больных ОА. Во всех этих работах НПВП показали свое очевидное преимущество, обеспечивая уменьшение

боли и улучшение функции на 30-50% больше в сравнении с парацетамолом (17-19).

Большой интерес представляет сравнение эффективности НПВП и опиоидных анальгетиков. Последние имеют мощное анальгетическое действие, поэтому их применение при выраженной боли, связанной с БНЧС, несмотря на очевидные ограничения и сложности, представляется вполне оправданным. В то же время опиоиды воздействуют лишь на проведение и восприятие болевого импульса, но не оказывают влияния на процесс его развития.

Анальгетический потенциал «жестких» опиоидов очень высок. Однако из-за сложной и громоздкой системы контроля над оборотом наркотических средств эти препараты фактически недоступны российским врачам, и говорить о возможности их широкого применения для лечения острой и хронической БНЧС в настоящее время не имеет смысла. В реальной клинической практике могут быть применены лишь «мягкие» опиоиды, такие как трамадол и кодеин (последний в низких дозах в составе некоторых комплексных обезболивающих средств). Однако оценка их эффективности при БНЧС неоднозначна. V. Martell и сотр. (2007) обобщили данные 9 РКИ, в которых общее действие опиоидов сравнивалось с другими анальгетиками (в том числе НПВП) или плацебо. На основании проведенного анализа авторы делают вывод, что «мягкие» опиоиды достоверно облегчают БНЧС, однако этот эффект относительно невелик (в сравнении с плацебо). При этом опиоиды в значительно меньшей степени оказывают влияние на улучшение функции позвоночника (20). Результаты нескольких РКИ, в которых изучалась сравнительная эффективность НПВП и «мягких» опиоидов при острой и хронической БНЧС, показали, что первые по своему лечебному потенциалу не уступают или даже превосходят опиоидные анальгетики (21, 22). Мы можем заключить, что в настоящее время НПВП не только наиболее популярный класс средств, ис-

Эторикоксиб является мощным и универсальным анальгетиком, который может применяться как для купирования острой боли, так и для длительной симптоматической терапии у пациентов с хронической патологией суставов и позвоночника. Эторикоксиб весьма удобен в использовании – его принимают 1 раз в день. Кроме того, широкий диапазон терапевтических дозировок – от 30 до 120 мг/сут., позволяет подобрать индивидуальную дозу препарата для конкретной клинической ситуации.

пользуемых для лечения БНЧС, но и единственная группа лекарств, чей обезболивающий потенциал при этой патологии не вызывает сомнения. Подтверждением данного суждения является последний мета-анализ Cochran (2008), в котором проводился анализ эффективности НПВП при острой и хронической БНЧС. Авторы выбрали для своей работы 65 РКИ (всего 11237 больных), из которых 42% были признаны полностью соответствующими требованиям доказательной медицины. Полученный вывод оказался определенный: как при острой, так и хронической БНЧС НПВП однозначно эффективны (15).

Однако НПВП имеют общеизвестный недостаток, который существенно снижает их терапевтические достоинства. Это опасность развития класс-специфических побочных эффектов. В первую очередь, для этих препаратов весьма типично развитие патологии верхних отделов ЖКТ, характеризующихся наличием эрозий, язв и «гастроинтестинальных катастроф» – кровотечения и перфорации (НПВП-гастропатия). Риск появления данных осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5-1 эпизод на 100 пациентов в год. Люди, регулярно принимающие НПВП, погибают от подобных осложнений в 2-3 раза чаще в сравнении с пациентами, не принимающими каких-либо НПВП (1, 23, 24).

Класс-специфические осложнения, возникающие на фоне приема НПВП, к сожалению, не ограничиваются только поражением органов пищеварительного тракта. Не меньшее клиническое значение имеет опасность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Прежде всего речь идет о так называемых кардиоваскулярных катастрофах (инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть, ишемический инсульт), риск которых может повышаться у пациентов, принимающих длительное время НПВП в высоких дозах. Данная патология связывается с прокоагу-

лянтным действием этих препаратов, которая является следствием нарушения равновесия между синтезом тромбосана А2 (ЦОГ-1 зависимый процесс) и простаглицина (ЦОГ-2 зависимый процесс). Хотя все НПВП, в том числе «традиционные», могут оказывать подобное влияние, после скандально знаменитого «кризиса коксибов» проблема кардиоваскулярных осложнений для мировой медицинской общественности в первую очередь связывается с селективными НПВП (1, 25, 26).

В последнее время в нашей стране используются 14 различных НПВП, причем большинство из них представлены не только оригинальным лекарством, но и множеством дженериков. С одной стороны, такое разнообразие представителей одной фармакологической группы, которые значительно различаются как по своим свойствам, так и по цене, является благоприятным фактором, поскольку позволяет проводить индивидуальный подбор препарата с учетом особенностей клинической ситуации, социальных факторов и личностных особенностей пациента. С другой стороны, неизбежная конкурентная борьба между производителями НПВП приводит к активному распространению информации рекламного характера, что затрудняет формирование объективного мнения о реальных достоинствах и недостатках различных представителей этой фармакологической группы. И в первую очередь проблема состоит в недостаточном использовании общепризнанной мировой практики оценки эффективности и безопасности препаратов с использованием доказательств высокого

уровня. Несомненно, такая оценка должна иметь систематический характер и основываться на объективных параметрах, а не на мнении отдельных экспертов.

Подобный анализ мы предлагаем провести в отношении эторикокисиба – представителя последней, наиболее совершенной генерации НПВП.

Терапевтический потенциал лекарства определяется его фармакологической природой. Принципиальное значение здесь имеет селективность в отношении ЦОГ-2, поскольку зависимость между этим показателем и риском развития НПВП-гастропатии носит фактически линейный характер. Поэтому селективные ЦОГ-2 ингибиторы (к ним в нашей стране относят нимесулид, мелоксикам и целекоксиб) вызывают серьезные осложнения со стороны ЖКТ закономерно реже, чем н-НПВП. Напротив, наименее селективные препараты, такие как индометацин и кеторолак, ассоциируются с максимальным риском развития НПВП-гастропатии (1).

Эторикокиб – самый селективный на сегодняшний день ингибитор ЦОГ-2. По этому параметру он превосходит всех других представителей фармакологической группы НПВП. Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ1/ЦОГ2 для эторикокисиба *in vitro* составляет 344, что существенно выше в сравнении со всеми «коксибами» (высокоселективными ЦОГ-2 ингибиторами) (27 – 29). Хорошей иллюстрацией высокой селективности эторикокисиба стало исследование J. Schwartz и сотр. Авторы оценили действие диклофенака (75 мг 2 раза в сутки), целекокисиба (200 мг 2 раза в сутки), эторикокисиба (90 мг 1 раз



Таблица 1. Фармакологические свойства эторикокисиба

Параметры	Значения
соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ1/ЦОГ2	344 (наибольшее среди всех с-НПВП)
биодоступность	~100%
связывание с белком	92%
T _{max}	1-3 ч.
время полувыведения	22 ч.
кратность приема	1 раз в день
эффективные дозы	от 30 до 120 мг
максимальная суточная доза	120 мг

в сутки), а также плацебо на ЦОГ-1 зависимый синтез тромбксана В2. Согласно результатам исследования, ингибирующая активность изучаемых препаратов и плацебо оказалась 92,2%, 20,2%, 15,5% и 2,4% соответственно ($p < 0,01$ в сравнении с диклофенаком) (30). Важным достоинством эторикоксиба является удачная фармакодинамика. Его отличает практически 100%-ная биодоступность, которая обеспечивает достижение пиковой концентрации препарата в плазме крови уже через 1-3 ч. после перорального приема. По быстродействию эторикоксиб не уступает любым НПВП, применяемым в ургентных случаях. Но при этом период его полувыведения составляет 22 ч. (эторикоксиб подвергается биотрансформации в печени, 70% метаболитов выводятся через почки, 20% – с калом), и в течение всего этого времени сохраняется подавление активности ЦОГ-2, в частности, в мононуклеарных клетках. Это означает, что стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект после однократного приема эторикоксиба продолжается не менее суток (27 – 29) (таблица 1).

Единственным методом, позволяющим определить реальный лечебный потенциал лекарственного препарата, является хорошо организованное контролируемое исследование. В отношении НПВП следует отдельно рассматривать возможность применения препарата в качестве ургентного обезболивающего средства и как средства для длительного (многочесного) лечения боли, связанной с хроническими заболеваниями.

Лучшей проверкой анальгетического потенциала любого НПВП является его применение в анестезиологической практике. Именно

при хирургической травме можно в полной мере оценить способность НПВП подавлять развитие острой боли, связанной с массивным повреждением ткани. В целом применение НПВП в послеоперационном периоде дает хорошие результаты – существенно снижается выраженность боли, улучшается самочувствие, а также уменьшается необходимость в использовании опиоидных анальгетиках (опиоид-сберегающее действие) (31). Исходя из этого, данные по применению эторикоксиба для послеоперационной анальгезии и сравнение его действия с традиционными НПВП представляет большой интерес.

В работе G. Rasmussen и сотр. (2005) оценивался уровень обезболивания у 228 больных, перенесших эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, на фоне применения в течение 7 дней после операции эторикоксиба 120 мг (1 раз в сутки), напроксена (1100 мг/сут.) и плацебо. Эторикоксиб показал превосходный результат: число больных, у которых через 8 ч. боль была полностью купирована, оказалось в 2 раза больше, чем в группе плацебо. О хорошем или превосходном ответе на анальгетическую терапию сообщили 53%, 60%, и 26% больных соответственно. При этом у пациентов, получивших эторикоксиб, отмечалось достоверное (на 35%) снижение потребности в наркотических обезболивающих препаратах (32).

Эффективность эторикоксиба показана и при полостных операциях. В плацебо-контролируемом исследовании A. Piira и сотр. изучалось действие эторикоксиба 120 мг и эторикоксиба 120 мг + парацетамол 1 г у 75 пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию. Препараты и плацебо исполь-

зовались в режиме предоперационной анальгезии (принимались за 1,5 ч. до операции). Согласно полученным данным, использование обоих режимов активной терапии позволило достоверно снизить потребность в наркотических анальгетиках (33). Эторикоксиб с успехом использовался также для обезболивания при гинекологических операциях и манипуляциях, после хирургических вмешательств на щитовидной железе и в урологии (34-38).

Эторикоксиб весьма эффективен при острых травмах. A. Siddiqui и сотр. (2008) изучали действие эторикоксиба 120 мг (в сравнении с плацебо) у 200 пациентов, перенесших острые травмы и нуждающихся в оперативном вмешательстве. Использование НПВП позволило существенно уменьшить потребность в опиоидных анальгетиках: средняя суточная доза морфина у больных, получивших эторикоксиб, составила $35,1 \pm 7$ мг, а среди получавших плацебо – $44,2 \pm 8,2$ мг ($p < 0,001$). Соответственно, в первой группе отмечалось достоверно меньше опиоид-ассоциированных побочных эффектов (39).

Ярким подтверждением высокого анальгетического потенциала эторикоксиба стала работа K. Malmstrom и сотр., в ходе которой определялась эффективность этого препарата у лиц с острой болью после удаления 2 или более зубов. Исследуемую группу составил 201 больной, получивший непосредственно после стоматологического вмешательства эторикоксиб 120 мг, напроксен 550 мг, а также комбинированный препарат, содержащий 60 мг кодеина и 600 мг парацетамола, или плацебо. Во всех группах, получавших активную терапию, уменьшение боли было отмечено уже через 30 минут после приема лекарств. Однако спустя 8 ч. отсутствие боли после приема эторикоксиба и напроксена было отмечено у 20,9% и 21,3% пациентов, в то время как при использовании комбинации кодеина и парацетамола – у 11,5% ($p < 0,001$), а среди получивших плацебо – лишь у 5,4% ($p < 0,001$) (40).

Эторикоксиб – самый селективный в настоящее время ингибитор ЦОГ-2. По этому параметру он превосходит всех других представителей фармакологической группы НПВП. Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ1/ЦОГ2 для эторикоксиба *in vitro* составляет 344, что существенно выше в сравнении со всеми «коксибами» (высокоселективными ЦОГ-2 ингибиторами).

D. Chang и сотр. провели близкое по дизайну исследование, в ходе которого эторикоксиб 120 мг назначался 100 больным после удаления 3 моляра. Контроль при этом, помимо плацебо (25 больных), составили 100 пациентов, получавших опиоидный препарат оксикодон 10 мг в комбинации с парацетамолом 650 мг. Результаты оказались аналогичны данным, полученным K. Malmstrom: эторикоксиб достоверно превосходил опиоидный препарат как по выраженности, так и по длительности анальгетического эффекта (41).

Недавно были опубликованы результаты мета-анализа 5 хорошо организованных РКИ, в которых оценивалось обезболивающее действие, которое достигается после однократного приема эторикоксиба 120 мг при острой послеоперационной боли. Суммарно в эти исследования было вовлечено 880 больных, получавших активную терапию, и 655 больных на плацебо. Анальгетический потенциал эторикоксиба не вызывал сомнений: уменьшение боли не менее чем на 50% было отмечено в среднем у 64% участников исследования, в то время как среди получавших плацебо – лишь у 10% ($p < 0,001$). Среди больных, получавших эторикоксиб в течение первых суток наблюдения, достоверно меньшее число потребовало повторного обезболивания или назначения дополнительных анальгетиков (42).

В терапевтической практике главной проверкой эффективности эторикоксиба стало его применение при остром подагрическом артрите. Ведь микрокристаллический синовит при подагре, возникающий вследствие моноцитарно-макрофагальной реакции и сопровождающийся массивным выбросом провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов, проявляется наиболее яркой картиной локального воспаления среди всех неинфекционных заболеваний.

Для купирования острого подагрического артрита используются НПВП с наиболее выраженным противовоспалительным эффектом.

Здесь в течение долгого времени золотым стандартом считался индометацин (1). Поэтому в исследовании H. Schumacher и сотр. именно индометацин был выбран в качестве препарата контроля для оценки терапевтического потенциала эторикоксиба. В ходе этой работы 150 больных с острым подагрическим артритом получали эторикоксиб 120 мг/сутки однократно или Индометацин по 50 мг 3 раза в сутки. Выраженность боли определялась в баллах от 0 до 4, причем исходно ее уровень составил в исследуемых группах соответственно в среднем 2,88 и 2,99. На 3 день терапии было достигнуто существенное улучшение: уменьшение боли на 1,66 и 1,76 балла соответственно. Суммарно эффективность эторикоксиба и Индометацина не различалась: к 8-му дню наблюдения артрит был купирован у 89% и 90% больных. Однако если на фоне приема эторикоксиба серьезных осложнений не возникло, то у 3 больных в группе индометацина отмечалось появление опасной патологии ЖКТ (язвы, кровотечение) (43).

Убедительно доказана эффективность эторикоксиба при использовании его в качестве симптоматического обезболивающего средства при ревматических заболеваниях. При таких распространенных нозологических формах, как ревматоидный артрит (РА) и остеоартроз (ОА), эторикоксиб демонстрировал высокий терапевтический потенциал, обеспечивая стойкое уменьшение боли, воспалительной активности и улучшая общее самочувствие больных. Суммарно его лечебное действие при этой патологии не уступает или несколько превышает лечебное действие других НПВП (44, 45).

По мнению ряда экспертов, одним из объективных показателей эффективности того или иного препарата, который позволяет суммировать результаты различных исследований, является частота эпизодов прерывания лечения из-за отсутствия улучшения. Оценка этого параметра для эторикоксиба посвящена работа R. Moore и сотр. (2008), представляющая собой мета-

анализ РКИ, в которых этот препарат использовался для лечения ОА и РА. Оказалось, что среди пациентов с ОА, получавших эторикоксиб в дозе 30 и 60 мг, число отмен из-за ее неэффективности к 12-й неделе наблюдения составило 8% и 6%. Для плацебо этот показатель составил 19%, при использовании ибупрофена – 13%, напроксена – 4%, целекоксиба 200 или 400 мг – 8%. При РА был получен аналогичный результат у больных, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг/сутки, к 12-й неделе лечение оказалось неэффективным у 18%, а среди получавших 120 мг – у 6% (плацебо – 30%, напроксен – 15%) (46). Таким образом, действие эторикоксиба при ОА и РА как минимум в 2 раза превышает эффект плацебо и не уступает (или превосходит) действию других НПВП.

НПВП играют важнейшую роль в лечении пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (АС), особенно центральной формы этого тяжелого заболевания. До настоящего времени эти препараты остаются незаменимым средством борьбы с тяжелыми болями в позвоночнике, столь свойственными этому заболеванию (8). Для оценки эффективности эторикоксиба при болезни Бехтерева van der Heijde и сотр. провели исследование, в ходе которого 387 пациентов с АС в течение 12 мес. принимали эторикоксиб 90 и 120 мг, напроксен – 1000 мг/сутки или плацебо. Согласно полученным результатам, эторикоксиб по всем параметрам оценки (выраженность боли в спине, активность заболевания и динамика функции позвоночника) превосходил плацебо, а также в обеих дозировках оказывал более значимое клиническое действие, чем контрольный препарат (47).

Вероятно, для неврологов наибольшую ценность имеет информация об успешном применении эторикоксиба для лечения БНЧС. Лечебное действие эторикоксиба при этой патологии изучалось как минимум в трех хорошо организованных РКИ.

Работа С. Birbara и сотр. включала 319 больных с БНЧС, которые полу-



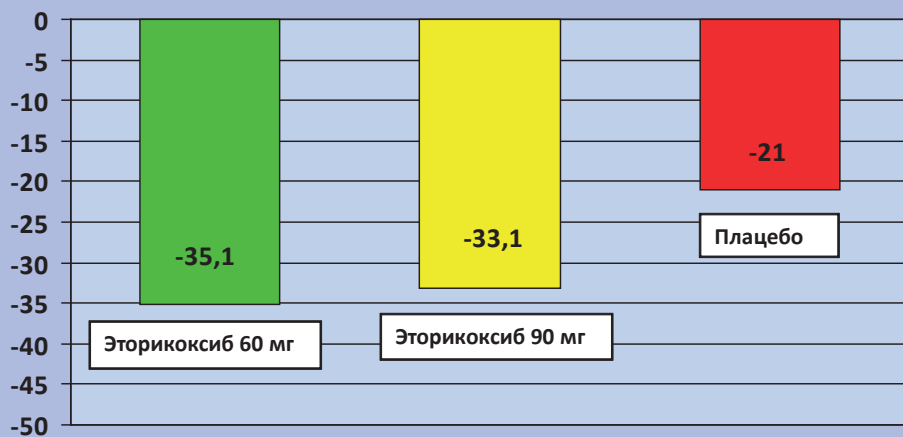


Рисунок 1. Динамика хронической боли в нижней части спины через 4 недели терапии (мм, ВАШ): эторикоксиб 60 мг и 90 мг vs плацебо (n = 325)

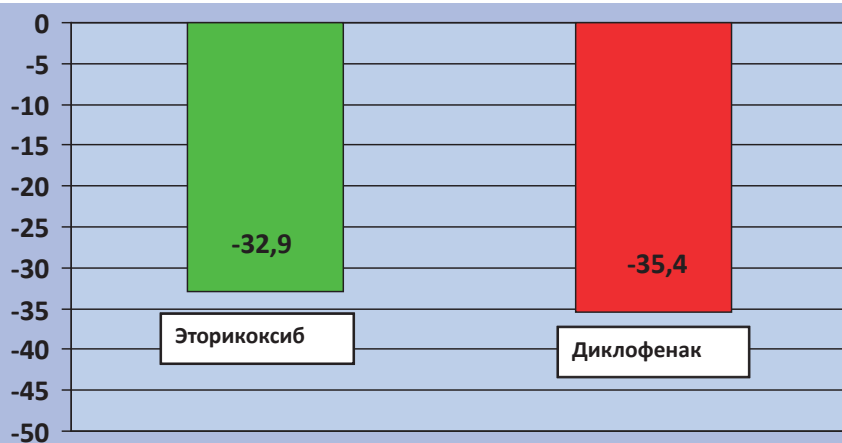


Рисунок 2. Динамика хронической БНЧС (мм, ВАШ) к 4-й неделе от начала лечения: прием эторикоксиба 60 мг и диклофенака 150 мг (n = 461) (33)

чали эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг, или плацебо. Исследуемый препарат показал достоверное преимущество: к 4-й неделе различие от эффекта плацебо в снижении боли составило для различных дозировок эторикоксиба 12,9 и 10,3 мм по ВАШ ($p < 0,001$), а к 12-й неделе – 10,5 и 7,5 мм по ВАШ ($P = 0,001$). При этом также отмечалось достоверное улучшение функции позвоночника и снижение потребности в дополнительном анальгетике, в роле которого выступал парацетамол (48).

Сходный план исследования, число пациентов (n = 325) и длительность наблюдения имела работа, выполненная R. Pallay и сотр. В этом РКИ эффективность эторикоксиба также

не вызвала сомнения: отличие в анальгетическом эффекте от плацебо оказалось наибольшим на 4-й неделе наблюдения, составив 15 мм для 60 мг/сут. и 13 мм для 90 мг/сут. ($p = 0,001$) (49) (рисунок 1).

С. Zerbini и сотр. провели сравнение эффективности эторикоксиба 60 мг и Диклофенака 150 мг/сутки. В исследование были включены 446 больных с хронической БНЧС. Через 4 недели снижение выраженности боли на фоне приема эторикоксиба было весьма значительным и в среднем составило 32,9 мм (по ВАШ). Этот результат практически не отличался от эффекта диклофенака (различие на 2,5 мм ВАШ). Оба препарата, помимо анальгетического действия, обеспечили

одинаковое и значимое улучшение функции позвоночника и общего самочувствия пациентов (50) (рисунок 2).

Как было отмечено выше, успешное использование НПВП может быть в значительной степени ограничено риском класс-специфических побочных эффектов. Поэтому для любого нового НПВП, появляющегося на фармакологическом рынке, принципиальное значение имеет сравнительная оценка безопасности и переносимости.

Существует несколько основных параметров оценки безопасности НПВП в отношении ЖКТ. Наиболее важным из них является определение риска угрожающих жизни осложнений: кровотечения, перфорации, клинически выраженные язвы. Для оценки этого параметра необходимы масштабные клинические исследования, включающие тысячи пациентов и сроком наблюдения не менее 3 месяцев, или эпидемиологические работы, основанные на ретроспективном анализе многолетней частоты развития подобных осложнений в реальной клинической практике (случай-контроль).

Большое значение придается оценке частоты развития язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Поскольку большинство НПВП-индуцированных язв протекают бессимптомно, эта патология не имеет столь существенного клинического значения, как кровотечения и перфорации. Тем не менее эндоскопические язвы считаются главным «суррогатным маркером» более опасной патологии, а также точным и специфичным показателем негативного воздействия НПВП на ЖКТ. Для выявления эндоскопических язв проводятся специальные клинические исследования, в ходе которых все пациенты до и после курса НПВП проходят эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ.

Необходимым параметром оценки гастроинтестинальной переносимости НПВП является так называемая НПВП-ассоциированная диспепсия – различные неприятные ощущения со стороны верхних

отделов ЖКТ, не связанные с повреждениями слизистой. Хотя диспепсия не угрожает жизни больных непосредственно, это самое частое осложнение (возникает у 20-30% больных) и наиболее частая причина прерывания терапии. Как показывают результаты большого числа РКИ, в которых изучалась безопасность НПВП, из-за появления неприятных ощущений со стороны ЖКТ выбывают из исследования 10-15% пациентов (1).

Эторикоксиб прошел проверку по всем параметрам ЖКТ-безопасности. Риск опасных осложнений был оценен путем мета-анализа данных серии длительных РКИ, законченных к 2003 г. (всего 5441 больной) и посвященных изучению сравнительной безопасности эторикоксиба. Общая частота эпизодов кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба 60-120 мг составила 1,24%. Это было в 2 раза меньше, чем у больных, получавших диклофенак, напроксен, ибупрофен (препараты сравнения), для которых частота опасных осложнений составила 2,48% ($p < 0,001$) (51).

В двух масштабных 12-недельных РКИ ($n = 742$ и $n = 680$) оценивалась частота развития эндоскопических язв у пациентов РА и ОА, принимавших эторикоксиб 120 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Суммарная частота язв желудка и ДПК на фоне приема эторикоксиба составила 8,1% и 7,4%, что оказалось более чем в 2 раза меньше по сравнению с контрольными НПВП – 17% и 25,3% ($p < 0,001$), хотя и выше в сравнении с плацебо (1,9% и 1,4%). Дополнительно оценили такой важный показатель негативного влияния НПВП, как потеря крови с калом. Эторикоксиб не отличался по этому параметру от плацебо. В то же время при использовании ибупрофена кишечная кровопотеря увеличивалась более чем в 3 раза ($p < 0,001$) (52).

Подтверждением относительно низкой частоты развития диспепсии на фоне приема эторикоксиба являются результаты мета-анализа 9 РКИ, в которых изучалась эффек-

тивность и безопасность эторикоксиба у больных РА, ОА и БНЧС. Число эпизодов прерывания лечения из-за диспепсии для эторикоксиба составило 1,5 на 100 пациентов/лет. Разница в сравнении с н-НПВП была существенной, ведь для них этот показатель составил 2,7 на 100 пациентов/лет ($p = 0,007$). При этом потребность в гастропротективных средствах, которые применяются для купирования диспепсии, при использовании эторикоксиба оказалась меньше почти на 30% (53).

Как было отмечено выше, при использовании НПВП не меньшую проблему, чем НПВП-гастропатия, имеет опасность кардиоваскулярных осложнений. Поэтому эторикоксиб, как наиболее селективный ЦОГ-2 ингибитор, активно изучался для определения риска развития патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. С этой целью был проведен мета-анализ пред-регистрационных исследований (фаза IIb/III), в которых эффективность и безопасность этого препарата сравнивались с плацебо и н-НПВП у пациентов, страдающих ОА, РА, АС и БНЧС ($n = 6500$). Среди пациентов, принимавших участие в исследованиях, было отмечено 64 эпизода кардиоваскулярных катастроф. Согласно проведенным расчетам, достоверного отличия в отношении риска развития этой патологии между эторикоксибом и плацебо не было (ОР 1,11, 0,32-3,81). Он вызывал кардиоваскулярные осложнения несколько чаще, чем напроксен (ОР 1,70; 0,91-3,18), но реже, чем ибупрофен и диклофенак (ОР 0,83; 0,26-2,64) (37).

С целью получения наиболее полных данных о сравнительной безопасности эторикоксиба – как в отношении ЖКТ, так и сердечно-сосудистых осложнений, была проведена исследовательская программа MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term). В настоящее время это наиболее крупное и продолжительное исследование НПВП в мировой

практике. Суммарно в программу MEDAL были включены 34701 пациент ОА и РА, которые в течение 1,5 лет непрерывно принимали эторикоксиб 60 или 90 мг или диклофенак 150 мг/сут.

План этого исследования отображал реальную клиническую практику. Поэтому у больных с серьезными факторами риска НПВП-гастропатии допускалось назначение ингибиторов протонной помпы, а при наличии кардиоваскулярного риска – низких доз аспирина.

Полученные результаты вновь подтвердили хороший терапевтический потенциал эторикоксиба. По своей эффективности он не уступал препарату сравнения – прерывание терапии из-за отсутствия положительной динамики было отмечено у 9,0% и 9,8% соответственно.

Эффективность эторикоксиба показана и при полостных операциях. В плацебо-контролируемом исследовании А. Руига и сотр. изучалось действие эторикоксиба 120 мг и эторикоксиба 120 мг + парацетамол 1 г у 75 пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию. Препараты и плацебо использовались в режиме предоперационной анальгезии (принимались за 1,5 ч до операции). Согласно полученным данным, использование обоих режимов активной терапии позволило достоверно снизить потребность в наркотических анальгетиках.

Суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании эторикоксиба была существенно меньше в сравнении с диклофенаком – 1,0% и 1,4% соответственно ($p < 0,001$). Число отмен терапии из-за ЖКТ осложнений также было значительно ниже при использовании эторикоксиба и достигало (в зависимости от дозы и диагноза) 8,6%, в то время как в контрольной группе составило до 11,2% ($p < 0,001$). В то же время частота ЖКТ кровотечений и перфорации оказалась очень близкой – 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет. По всей види-



Таблица 2. Клинические достоинства эторикоксиба

Эффективность	Безопасность
Эффективен в качестве анальгетика после хирургических операций и острых травм (А), обладает опиоид-сберегающим действием (А), не уступает н-НПВП (А), превосходит «мягкие» опиоидные препараты и парацетамол (А)	Достоверно реже вызывает ЖКТ кровотечения, перфорации язв и клинически выраженные язвы, в сравнении с н-НПВП (А)
Эффективен при остром подагрическом артрите (А), не уступает максимальной дозе индометацина (А)	Достоверно реже (более чем в 2 раза), в сравнении с н-НПВП, вызывает развитие эндоскопических язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (А)
Эффективен для длительной терапии хронической боли при остеоартрозе (А), ревматоидном артрите (А) и анкилозирующем спондилоартрите (А); не уступает н-НПВП, таким как ибупрофен, диклофенак и напроксен в максимальных дозах (А)	Достоверно реже, в сравнении с н-НПВП, вызывает диспепсию (А)
Эффективен для лечения хронической БНЧС (А), не уступает н-НПВП (диклофенак)	Кардиоваскулярные катастрофы (инфаркт миокарда) возникают не чаще, чем при использовании диклофенака (А)
	Достоверно реже, в сравнении с диклофенаком, вызывает гепатотоксические осложнения (А) и реже, в сравнении с н-НПВП, развитие реакций гиперчувствительности (В)

Степень доказательности А – подтверждено в ходе одного или нескольких хорошо организованных двойных слепых контролируемых исследований и соответствующего мета-анализа.

мости, это было связано с применением гастропротектора (55).

Важной особенностью программы MEDAL явилось то, что существенная часть включенных в нее больных имела кардиоваскулярные факторы риска. При среднем возрасте 63,2 года около 41% в каждой группе составляли лица старше 65 лет, по 38% имели 2 и более стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. В 2 группах примерно у 47% больных исходно была диагностирована артериальная гипертензия.

Развитие или дестабилизация артериальной гипертензии чаще отмечалась у пациентов, получавших эторикоксиб: отмены терапии, связанные с этой патологией, составили 2,2-2,5 и 0,7-1,6 эпизодов на 100 пациентов/лет. Тем не менее, частота кардиоваскулярных осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака оказалась фактически одинаковой – 1,24 и 1,3 на 100 пациентов/лет (суммарно 320 и 323 эпизода). Не различалось и число летальных исходов, связанных с кардиоваскулярными осложнениями – по 43 (0,26%) в каждой группе (56).

На основании результатов программы MEDAL можно сделать заключение, что эторикоксиб вновь доказал свою эффективность и хорошую гастроинтестинальную переносимость. При этом длительный непрерывный прием этого препарата не сопровождался значимым повышением частоты кардиоваскулярных катастроф, в сравнении с традиционным НПВП. Этот

результат представляется особенно ценным с учетом того, что около половины больных имели факторы риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Интересно отметить, что в ходе программы MEDAL была отмечена низкая частота осложнений со стороны печени при использовании эторикоксиба. Число гепатотоксических реакций на фоне приема этого препарата оказалось примерно в 10 раз меньше, чем при использовании диклофенака.

Еще одним достоинством эторикоксиба является достаточно низкая частота реакций гиперчувствительности. В ряде исследований была показана хорошая переносимость этого препарата у больных, у которых ранее на фоне приема неселективных НПВП возникали кожные аллергические реакции, а также у лиц, страдающих аспириноминдуцированным респираторным заболеванием (57-59).

Таким образом, эторикоксиб является мощным и универсальным анальгетиком, который может применяться как для купирования острой боли, так и для длительной симптоматической терапии у пациентов с хронической патологией суставов и позвоночника (таблица 2). Эторикоксиб весьма удобен в использовании – его принимают 1 раз в день. Кроме того, широкий диапазон терапевтических дозировок – от 30 до 120 мг/сут., позволяет подобрать индивидуальную дозу препарата для конкретной клинической ситуации. В нашей стране эторикоксиб доступен под

торговым названием Аркоксиа (в дозировке 60, 90 и 120 мг), при этом официально зарегистрированными показаниями для его назначения являются ревматоидный артрит, остеоартроз, болезнь Бехтерева и острый подагрический артрит.

Следует помнить, что длительное использование высоких доз эторикоксиба (как и других НПВП) ассоциируется с определенным повышением риска развития кардиоваскулярных осложнений. Поэтому требуется особое внимание при назначении этого препарата больным с клинически выраженной коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы, прежде всего лицам с ишемической болезнью сердца и некомпенсированной адекватной терапией артериальной гипертензией. При этом необходимо четко указать на тот факт, что риск кардиоваскулярных катастроф при длительном применении эторикоксиба не превышает аналогичный риск, связанный с использованием других НПВП (в частности, диклофенака).

Четко доказано, что эторикоксиб существенно безопаснее традиционных НПВП в отношении развития опасных осложнений со стороны ЖКТ, что делает возможным его использование у пациентов, имеющих соответствующие факторы риска. Используя эторикоксиб, в значительно меньшей степени, чем при назначении иных НПВП, приходится опасаться развития реакций гиперчувствительности (как кожных, так и бронхолегочных), а также гепатотоксических осложнений. 

Литература

- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов // Клинические рекомендации. ИМА-ПРЕСС М. 2009; 167 с.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur J Pain*. 2006; 10(4): 287-333.
- Neville A., Peleg R., Singer Y, et al. Chronic pain: a population-based study // *Isr Med Assoc J*. 2008; 10(10): 676-680.
- Woolf A., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions // *Bull World Health Organ*, 2003, 81 (9).
- Болезни нервной системы // Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М. 2001. Т. 1.
- Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с болевыми синдромами в пояснично-крестцовой области // *Боль*. 2006; 29-37 с.
- Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women // *Spine*. 2007; 32(18): 2012-2018.
- Wang P., Avorn J., Brookhart M. et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives // *Hypertension*. 2005; 46(2): 273-279.
- Chenot J., Becker A., Leonhardt C., et al. Use of complementary alternative medicine for low back pain consulting in general practice: a cohort study // *BMC Complement Altern Med*. 2007; 7-42.
- Furlan A., Brosseau L., Imamura M., Irvin E. Massage for low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 2: CD001929.
- Assendelft W., Morton S., Yu E. et al. Spinal manipulative therapy for low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 1: CD000447.
- Yousef-Nooraie R., Schonstein E., Heidari K., et al. Low level laser therapy for non-specific low-back pain // *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18(2): CD005107.
- Yuan J., Purepong N., Kerr D. et al. Effectiveness of acupuncture for low back pain: a systematic review // *Spine*. 2008; 33(23): 887-900.
- Haake M., Müller H., Schade-Brittinger C. et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups // *Arch Intern Med*. 2007; 167(17): 1892-1898.
- Camu F. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation // *Drug*, 2003; 63 (suppl.), 1-7.
- Roelofs P., Deyo R., Koes B., Scholten R., van Tulder M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain // *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 23(1): CD000396.
- Davies R., Maher C., Hancock M. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2008; 17(11): 1423-1430.
- Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip // *Ann. Rheum. Dis*. 2004; 63: 1028-1035.
- Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis*. 2004; 63: 931-939.
- Schnitzer T., Weaver A., Polis A. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies // *J. Rheumatol*. 2005; 32: 1093-1105.
- Martell B., O'Connor P., Kerns R. et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy and association with addiction // *Ann. Intern. Med*. 2007; 146(2): 116-127.
- Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago // *Fortschr Med Orig*. 2001; 118(4): 147-151.
- O'Donnell J., Ekman E., Spalding W., McCabe D. Analgesic effectiveness, tolerability, and safety of celecoxib versus tramadol in patients with chronic low back pain // *ACR*. 2007.
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска // *Тер. Архив*. 2008; 5: 62-66.
- Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs—nice or necessary? // *Rew Gastroenterol Dis*. 2004; 4: 33-41.
- Schaevebeke T, Héloire F, Deray G. How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? // *Presse Med*. 2006; 35(9 Spec No 1): 41-46.
- Laine L., White W., Rostom A., Hochberg M. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis // *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 38(3): 165-187.
- Matsumoto A., Cavanaugh P. Etoricoxib // *Drugs Today (Barc)*. 2004; 40(5): 395-414.
- Patrignani P., Capone M., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor // *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(2): 265-284.
- Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor // *Ann Pharmacother*. 2005; 39(5): 854-862.
- Schwartz J., Dallob A., Larson P. et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects // *J Clin Pharmacol*. 2008. 48(6): 745-754.
- White P. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain // *Curr Opin Investig Drugs*. 2008. 9(1): 76-82.
- Rasmussen G., Malmstrom K., Bourne M. et al. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Anesth Analg*. 2005; 101(4): 1104-1111.
- Puura A., Puolakka P., Rorarius M. et al. Etoricoxib pre-medication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50(6): 688-693.
- Liu W., Luo C., Tan H., Ye T., Ren H. Comparison of preemptive analgesia efficacy between etoricoxib and rofecoxib in ambulatory gynecological surgery // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2004; 26(6): 666-670.
- Manyou B., Phupong V. Prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of preoperative etoricoxib for pain relief in uterine fractional curettage under paracervical block // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 140(1): 90-94.
- Chau-in W., Thienthong S., Pulnitiporn A. et al. Prevention of post operative pain after abdominal hysterectomy by single dose etoricoxib // *J Med Assoc Thai*. 2008; 91(1): 68-73.
- Tanprasertkul C., Pongrojpow D. Efficacy of etoricoxib for pain relief during endometrial biopsy; a double blind randomized controlled trial // *J Med Assoc Thai*. 2008; 91(1): 13-18.
- Smirnov G., Terävä M., Tuomilehto H. et al. Etoricoxib for pain management during thyroid surgery — a prospective, placebo-controlled study // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 138(1): 92-97.
- Siddiqui A., Sadat-Ali M., Al-Ghamdi A. et al. The effect of etoricoxib premedication on postoperative analgesia requirement in orthopedic and trauma patients // *Saudi Med J*. 2008; 29(7): 966-970.
- Malmstrom K., Sapre A., Coughlin H. et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study // *Clin Ther*. 2004 May; 26(5): 667-679.
- Chang D., Desjardins P., King T. et al. The analgesic efficacy of etoricoxib compared with oxycodone/acetaminophen in an acute postoperative pain model: a randomized, double-blind clinical trial // *Anesth Analg*. 2004 Sep; 99(3): 807-815.
- Clarke R., Derry S., Moore R., McQuay H. Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 15(2): CD004309.
- Schumacher H., Boice J., Dahikh D. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis // *BMJ* 2002; 324: 1488-1492.
- Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management // *Ther Clin Risk Manag*, 2006; 2(1): 45-57.
- Bingham C. 3rd, Sebba A., Rubin B. et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies // *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(3): 496-507.
- Moore R., Derry S., McQuay H. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports // *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(3): R53.
- Van der Heijde D., Baraf H., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // *Arthritis Rheum*. 2005; 52(4): 1205-1215.
- Birbara C., Puopolo A., Munoz D. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability—a randomized, placebo-controlled, 3-month trial // *J Pain*. 2003; 4(6): 307-315.
- Pallay R., Seger W., Adler J. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial // *Scand J Rheumatol*. 2004; 33(4): 257-266.
- Zerbini C., Ozturk Z., Grifka J. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study // *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(12): 2037-2049.
- Ramey D., Watson D., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(5): 715-722.
- Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(8): 1725-1733.
- Watson D., Bolognese J., Yu C. et al. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with non-selective NSAIDs // *Curr Med Res Opin*. 2004; 20(12): 1899-1908.
- Curtis S., Ko A., Bolognese J. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib // *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(12): 2365-2374.
- Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet*. 2007; 369: 465-473.
- Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet*. 2006; 18; 368(9549):1771-1781.
- Quercia O., Emiliani F., Foschi F., Stefanini G. Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18(3): 163-167.
- Viola M., Quarantino D. Gaeta F. et al. Etoricoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143(2):103-108.
- El Miedany Y., Youssef S., Ahmed I., El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97(1): 105-109.

Г.Н. АВАКЯН,
О.Л. БАДАЛЯН,
С.Г. БУРД,
Х.С. САЯДЯН,
А.А. САВЕНКОВ,
О.Ю. ТЕРТЫШНИК,
Г.Г. АВАКЯН,
Е.В. ЮЦКОВА

РГМУ, Москва

Энкорат Хроно в лечении эпилепсии: накопленный клинический опыт и перспективы применения

За последние десять лет на фармацевтический рынок поступило большое число новых противоэпилептических препаратов, которые обладают различными качествами, эффектами и т.д., однако вальпроаты по-прежнему являются наиболее используемым и эффективным противоэпилептическим средством.

Известно, что в режиме монотерапии вальпроаты эффективны в 75-85% случаев. Производные вальпроевой кислоты являются препаратами первой линии как при генерализованных, так и при фокальных приступах, однако максимальный эффект достигается при генерализованных тонико-клонических припадках и абсансах. Могут быть назначены при неуточненной эпилепсии, так как обладают минимальным риском аггравации приступов.

Зарегистрированными и наиболее часто используемыми при лечении эпилепсии производными вальпроевой кислоты являются препараты вальпроата натрия

(Эпилим, Депакин Хроно, Энкорат Хроно, Вальпарин ХР).

Одним из наиболее часто назначаемых препаратов вальпроевой кислоты в нашей стране является Энкорат Хроно. Препарат известен с начала 90-х годов XX века по работам академика Л.О. Бадаляна, в которых была показана высокая эффективность и хорошая переносимость Энкорат Хроно у детей с эпилепсией.

Механизм действия Энкорат Хроно связан с ГАМК-ергическим ингибированием и усилением постсинаптического торможения, а также блокадой Na- и Ca-каналов T-типа.

Препарат хорошо всасывается. Его биодоступность превышает 90%. Преимуществом Энкорат Хроно является его незначительное воздействие на когнитивные функции. Во время лечения пациенты сохраняют ясный ум, высокую работоспособность, профессиональные навыки, а у детей и подростков сохраняются показатели успеваемости в учебных заведениях.

К возможным дозозависимым

побочным эффектам относят сонливость, атаксию, тремор, головную боль, увеличение массы тела, выпадение волос. Также препарат может угнетать кроветворение, вызывая тромбоцитопению, лейкопению, подавлять агрегацию тромбоцитов.

Недозозависимые побочные эффекты развиваются крайне редко. Гепатопатия развивается через несколько недель или месяцев от начала лечения и обусловлена, по всей видимости, нарушением метаболизма вальпроатов с образованием токсических веществ. Клинически гепатопатия проявляется тошнотой, рвотой, отеками, летаргией и учащением приступов.

Для своевременного выявления и предупреждения гепатопатии рекомендуется регулярный контроль биохимических показателей крови – билирубина, печеночных ферментов, белковых фракций и т.д.

Противопоказаниями для назначения вальпроатов являются нарушения функции печени и поджелудочной железы, патология свертываемости крови.

При назначении Энкорат Хроно в режиме политерапии, необходимо помнить о том, что препарат является ингибитором микросомальных ферментов печени.

С осторожностью следует применять препарат во время беременности. Доказано, что вальпроевая кислота в дозе до 1000 мг/сутки в семьях с неотягощенной наследственностью не обладает

Одним из наиболее часто назначаемых препаратов вальпроевой кислоты в нашей стране является Энкорат Хроно. Препарат известен с начала 90-х гг. XX в. по работам академика Л.О. Бадаляна, в которых была показана высокая эффективность и хорошая переносимость Энкорат Хроно у детей с эпилепсией. Механизм действия Энкорат Хроно связан с ГАМК-ергическим ингибированием и усилением постсинаптического торможения, а также блокадой Na- и Ca-каналов T-типа.

тератогенным эффектом.

Появление новых форм вальпроата с применением широко признанной в мире технологии гидрогелевого матрикса для контролируемого высвобождения препарата требует проведение экспериментальных и плацебо-контролируемых клинических исследований. Эти исследования с позиции доказательной медицины свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности препаратов вальпроевой кислоты (8, 9).

Нами была проведена сравнительная клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности Энкорат Хроно и оригинального препарата у взрослых больных с первично и вторично генерализованными формами эпилепсии.

Известна высокая эффективность вальпроатов как противоэпилептических препаратов к этой патологии (1-4), при этом как у взрослых, так и у детей (5, 6).

Так, установлено, что Энкорат Хроно эффективен в лечении абсансов, уменьшает продолжительность и частоту трехсекундных всплесков, генерализованных комплексов пик-волна на энцефалограмме. (7).

У большинства пациентов приступы эпилепсии отсутствовали при переходе на Хроно-форму вальпроатов и отмене других препаратов. Они хорошо переносились. Вследствие чего большинство ученых считают, что пациенты могут быть немедленно переведены на ту же дозу вальпроата, который сохраняет контроль над приступами (10-12). При этом возникла правомерная задача сравнительной оценки представителей этой группы (*original, generic*).

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы является анализ эффективности Энкорат Хроно по сравнению с оригинальным препаратом Депакин Хроно у больных с генерализованными тонико-клоническими припадками, ранее получавших другие антиконвульсанты.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1) проведение сравнительной оценки уровней ремиссии больных с генерализованными тонико-клоническими припадками, получавших препараты Энкорат Хроно и Депакин Хроно;

2) дифференцированный анализ частоты приступов у больных, получавших различные Хроно-формы;

3) изучение риска рецидивов в каждой группе (основной и сравнения);

4) проведение сравнительного анализа показателей компьютерного ЭЭГ исследования на фоне и после курса лечения обеими Хроно-формами вальпроатов;

5) проведение фармако-ЭЭГ исследования при применении препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты с генерализованными тонико-клоническими эпилептическими припадками отбирались по компьютерным базам данных и данным электроэнцефалографических исследований. Ретроспективно уточнялись демографические и клинические сведения, данные по типам приступов, синдромологическому диагнозу, особенностям противосудорожной предварительной терапии.

В исследование были включены 30 больных с генерализованными тонико-клоническими приступами, получавшими до этого антиконвульсантную терапию различными ПЭП, в том числе и пре-

параты вальпроевой кислоты. Это были больные с идиопатической и симптоматической эпилепсией: 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст составил $32,5 \pm 7$ лет.

Критерии включения:

- генерализованные тонико-клонические судороги;
- предварительная терапия ПЭП;

- возраст от 18 до 40.

Критерии исключения:

- детский и пожилой возраст;
- беременность, лактация;
- нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- почечные заболевания с хронической почечной недостаточностью;
- некомпенсированная сердечно-сосудистая патология;
- тромбоцитопения;
- прием антикоагулянтов;
- прием антидепрессантов;
- прием психотропных препаратов;
- работа на транспорте, на высоте;
- резистентность к ПЭП, в том числе к вальпроатам.

Все больные дали письменное согласие на обследование, лечение и соблюдение всех рекомендаций. Анкетирование выявило 100%-ную приверженность лечению.

Больные были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы по 15 человек. Исследование продолжалось 6 месяцев. В начале исследования и каждые 3 месяца проводился биохимический контроль крови с определением билирубина, трансаминаз, амилазы, протромбина, а также

Таблица 1. Уровень ремиссии, достигнутый у пациентов с генерализованными тонико-клоническими припадками при лечении препаратами вальпроевой кислоты, с контролируемым всасыванием

Препарат	Все	Число пациентов, находящихся в ремиссии через:	
		3 месяца	6 месяцев
Энкорат Хроно	15 больных	10 (66,6%)	10 (66,6%)
Депакин Хроно	15 больных	10 (66,6%)	11 (70,3%)

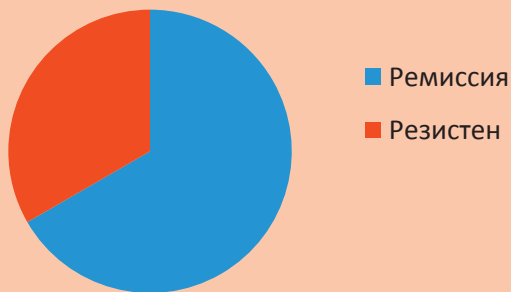


Рисунок 1. Относительное число пациентов, находящихся на ремиссии через 6 месяцев после лечения Энкорат Хроно

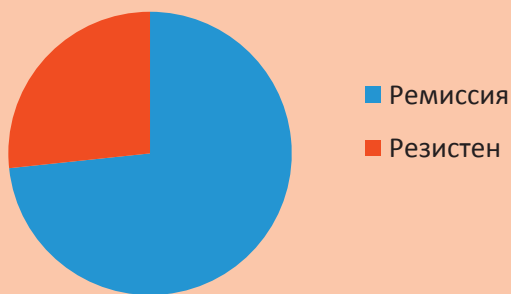


Рисунок 2. Относительное число пациентов, находящихся в ремиссии через 6 месяцев на Депакине Хроно

оценивалась клиническая картина крови (общий анализ – гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводилась клиническая оценка рецидивов, продолжительности ремиссии, характера, частоты возникновения приступов, достижения полного контроля над приступами. Также оценивались длительность и частота трехсекундных всплесков генерализованных комплексов пик-волна на ЭЭГ.

Результаты исследования обрабатывались статистически с определением относительных величин и частотного распределения средних величин; достоверность оценивалась на основании критериев t Стьюдента и χ^2 (по четырехпольной таблице).

Режим дозирования. Энкорат Хроно (основная группа), так же как и Депакин Хроно (группа сравнения), назначался в начальной дозе 600 мг/сут. Постепенно увеличивалась дозировка на 200 мг каждые 3 дня до достижения оптимального эффекта. Максимальную дозу 1-2 г больные принимали в 2 приема.

В случае выявления побочных эффектов проводилось их купирование. А при невозможности – полная постепенная отмена препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ эффективности противоэpileптической терапии показал, что уровень ремиссии в группе больных с Энкорат Хроно составил через 6 месяцев 66,6% (10 из 15 больных), в то время как при назначении Депакин Хроно он составил 73,3% (11 из 15 больных). Различия оказались статистически незначительными ($\chi^2 = 15,1$; $p > 0,005$). Тем более что в 3 месяца результат был одинаков – приступы были купированы у 10 из 15 человек как в основной группе, так и в группе сравнения (таблица 1, рисунки 1, 2).

Уровень ремиссии зарегистрированных в данном исследовании оказался таким же, как и в других исследованиях (3-4). Это связано с тем, что, несмотря на то, что мы

отбирали больных, находящихся в специализированных центрах, где результаты всегда получались ниже, а прогноз менее благоприятным (5), мы исключали лиц, резистентных к лечению вальпроатами.

В нашем исследовании у 15 больных на Энкорате Хроно выявлено снижение частоты возникновения приступов с $5,7 \pm 0,5$ до $0,6 \pm 0,05$ ($p < 0,001$) за 6 месяцев. В группе сравнения получены сходные результаты: с $6,05 \pm 0,5$ до $0,7 \pm 0,06$ (рисунок 3).

Таким образом, Энкорат Хроно и Депакин Хроно демонстрируют сходную эффективность в отношении купирования генерализованных тонико-клонических судорог уже в течение первых 6 месяцев лечения.

Компьютерное электроэнцефалографическое обследование

Наиболее информативные показатели ЭЭГ выявили тождественность динамических изменений до и после лечения в обеих группах.

Фармако-ЭЭГ

В исследовании зафиксирован высокий риск рецидивов после отмены препаратов. Он был отмечен в 2 случаях в основной группе и в одном случае в группе сравнения вследствие появления некупируемых побочных эффектов (таблица 2).

Как мы видим, не было ни одного случая серьезного побочного эффекта, а также отрицательного действия на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, функцию почек и температуру тела.

В обеих группах в 1 случае у больных наметилась тромбоцитопения, и у одного больного на Энкорате Хроно был зафиксирован подъем уровня трансаминаз. Несмотря на снижение гепатотоксичности препарата за счет избегания высоких концентраций в период после абсорбции, все же концентрация АЛТ была повыше-

Препарат хорошо всасывается. Его биодоступность превышает 90%. Преимуществом Энкорат Хроно является его незначительное воздействие на когнитивные функции. Во время лечения пациенты сохраняют ясный ум, высокую работоспособность, профессиональные навыки, а у детей и подростков сохраняются показатели успеваемости в учебных заведениях.



Энкорат Хроно

Неизменный выбор при

Эпилепсии



При различных типах приступов

Генерализованные

Парциальные

Неопределенные

В различных возрастных группах

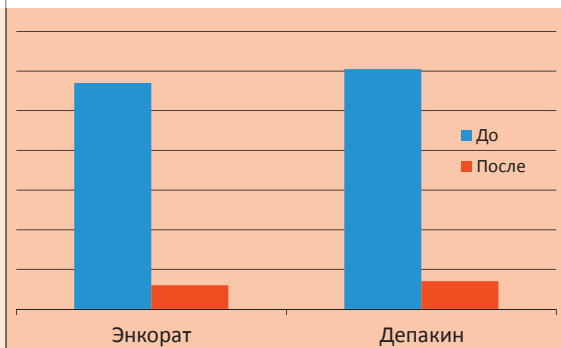
Во всем мире



Более 4 десятилетий...

Таблица 2. Частота побочных эффектов при назначении Хроно-препаратов вальпроевой кислоты

Побочные эффекты	Энкорат Хроно			Депакин Хроно		
	Количество	Мероприятия	Рецидив	Количество	Мероприятия	Рецидив
Головокружение	–	–	–	–	–	–
Седативный эффект	–	–	–	–	–	–
Тошнота	–	–	–	–	–	–
Гепатит	–	–	–	–	–	–
Гиперферментемия	1	Отмена	+	–	–	–
Панкреатит	–	–	–	–	–	–
Избыточная масса тела	1	Диета	–	1	Диета	–
Кожная сыпь	1	Дерматолог	–	–	–	–
Выпадение волос	–	–	–	1	Дерматолог	–
Атаксия, тремор	–	–	–	–	–	–
Нарушение сознания	–	–	–	–	–	–
Анемия	–	–	–	–	–	–
Тромбоцитопения	1	Отмена	+	1	Отмена	+
Гематомы	–	–	–	–	–	–


Рисунок 3. Снижение частоты возникновения приступов генерализованных тонико-клонических судорог у лиц, принимающих Хроно-препараты вальпроатов

на более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы в 2 последующих измерениях. Уровень других печеночных проб и билирубина оставался в норме.

Возможно, это связано с нарушением режима со стороны больного. Остальные побочные эффекты были купированы, и больные продолжали успешно лечиться в обеих группах.

Выводы

1. Энкорат Хроно, так же как и Депакин Хроно, дает высокий уровень ремиссии генерализованных тонико-клонических судорог у больных эпилепсией.


2. На фоне лечения Энкорат Хроно достигается статистически значимое снижение частоты приступов.

3. Компьютерное электроэнцефалографическое исследование установило положительную динамику и тождественность динамических изменений электроэнцефа-

лографических характеристик до и после лечения в обеих группах.

4. Фармако-ЭЭГ подтвердило тождественность и однонаправленность изменений как на фоне применения Депакин Хроно, так и Энкорат Хроно.

5. Побочные эффекты Энкорат Хроно незначительны, легко купируемы.

Таким образом, полученные нами данные соответствуют международным и показывают, что эффективность, переносимость и побочные эффекты при применении Энкорат Хроно сопоставимы с показателями Депакин Хроно, что позволяет рекомендовать Энкорат Хроно для широкого использования в условиях амбулаторной городской поликлинической сети. 

Литература

- Janz D., Christine W., Generalized epilepsies. In: Resor S.R., Kutt et al. The medical treatment of epilepsy. New York; Marsel Dekker; 1992: 145-62.
- Besag F.M.S., Panayiotopoulos C., Chivers et al. Therapeutic interaction of lamotrigine with valproate and suximides. *Epilepsia* 1995; 36 (suppl.) 3: 116.
- Brodie M.J., Yen A.W. 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? *Epilepsy Res.* 1997; 26: 423-432.
- Lennkh C., Simhandi C. Current aspects of valproate in bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000. 15; 1-11.
- Nikolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, topiramate and the prognosis of the idiopathic generalized epilepsies. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry;* 2004; 75: 75-79.
- Bowden C.L. New concept in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology.* 1998; 19: 194-199.
- Bourgeois B.F.D. Valproic acid – clinical use. In *Antiepileptic Drugs, Fourth Edition/ Eds: Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S. Raven Press Ltd New York, 1995.*
- Royer-Morrott M.J., Zhiri A., Jacob F. et al. Influence of food intake on pharmacokinetics of sustained release formulation of sodium valproate. *Biopharm. Drug Disposition.* 1993; 14: 511-518.
- Brouwer O.F., Pieters N.S., Eddelbroek P.M. et al. Conventional and controlled-release valproate in children with epilepsy: a crossover study comparing plasma levels and cognitive performance. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 245-253.
- Biopharm Drug Dispos 1996; 17:175-182.
- Epilepsia* 1994; 35 suppl: 99-100.
- Shorvon et al. *Clinical Epilepsy* 2004; Indian edn: 219.



НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС
ТЕРАПЕВТОВ

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Национальное научно-практическое общество
скорой медицинской помощи
Российский государственный медицинский университет

2–4 декабря 2009 года

Москва, проспект Вернадского, 84

100 лет Российскому научному медицинскому обществу терапевтов

IV Национальный конгресс терапевтов (XX Съезд российских терапевтов)

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Смирнов Дмитрий Анатольевич

Основные вопросы программы:

Новые диагностические технологии в практике врача-терапевта.
Совершенствование методов первичной и вторичной профилактики
основных терапевтических заболеваний.
Новые тенденции в лечении общетерапевтической патологии.
Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных
терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической
помощи.

В рамках Конгресса:

10-й ежегодный форум

Скорая помощь 2009



Роль скорой и неотложной медицинской помощи в реализации Концепции
развития здравоохранения до 2020 года
Новые клинические рекомендации и протоколы ведения больных на
догоспитальном этапе
Образование специалиста (врач, фельдшер, медицинская сестра) первичного
звена: критерии знаний и стандарт их оценки
Новая симуляционная технология обучения в неотложной медицине
Стратегия профилактики и стратегия «высокого риска» в неотложной медицине

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Информационные спонсоры:

РМЖ
РУССКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

КАРДИОЛОГИЯ
KARDIOLOGIA

Лечащий Врач

MEDI.RU
ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ

CONSIUM
MEDICUM

Специализация
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО
ВРАЧА

ПОЛИКЛИНИКА
Профессиональный журнал для руководителей
и врачей всех специальностей ЛПУ России

Доктор.Ру
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

rlsnet.ru

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

МОСКОВСКИЕ
anmeku

Анна Белова: «Неврологическая помощь»

Неврологическая помощь в регионах совершенствуется с каждым годом, и сейчас врачи имеют возможность эффективно помогать больным, которые еще десять лет назад считались безнадежными. Такой прорыв стал возможен благодаря реализации госпрограмм по оснащению диагностическим оборудованием, обеспечению определенных групп пациентов современными препаратами и переходу на принцип доказательной медицины, которая позволяет лечить больных в соответствии с мировыми стандартами. О том, как функционирует в регионе неврологическая помощь, с главным неврологом Министерства здравоохранения Нижегородской области и Департамента здравоохранения Нижнего Новгорода Анной Наумовной Беловой беседовала региональный корреспондент журнала «Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии» Татьяна Коккина-Славина.



А.Н. Белова,

главный невролог Министерства здравоохранения Нижегородской области. Заслуженный врач РФ

Анна Наумовна, расскажите, пожалуйста, о системе неврологической помощи, функционирующей в Нижегородской области.

В Нижнем Новгороде функционирует 11 неврологических стационаров. Также неврологические отделения есть в федеральных учреждениях, например, в Поволжском окружном медицинском центре, в Железнодорожной больнице. В Дзержинске имеется даже отдельная неврологическая клиника. Пока в России нечасто встречаются случаи, когда больница такого масштаба базируется не в областном центре. Кроме того, неврологические отделения расположены и в ряде крупных городов Нижегородской области – Арзамасе, Павлово, Богородске, Кстово, Лысково, Гордец, Бор, Балахна. В других же ЦРБ неврологические койки включены в состав терапевтического отделения, а в большинстве районов Нижегородской области работает как минимум по одному неврологу.

Получается, что в некоторых районах области неврологов не хватает?

В 2-3 районах на данный момент ставки не заняты. Кстати, в прошлом году пустовали пять ставок, а сейчас, как мы видим, они начали активно заполняться. Возможно, этому поспособствовала областная программа «Жилье молодым специалистам».

Если нет острого дефицита специалистов, тогда почему иной раз больным так трудно попасть на прием к неврологу?

Действительно, попасть на прием к неврологу довольно сложно. Чтобы получить талон, очереди выстраиваются в 5 утра. Почему так происходит? Дело в том, что неврологи вынуждены лечить множество болезней, которые по международным критериям к неврологии не относятся. У человека боли в

спине – он идет к неврологу, пациенты с хроническими заболеваниями, например, с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия – тоже идут к нам. Между тем, 90% человек с болями в спине – это люди с мышечно-скелетной патологией, и во всем мире их лечат врачи общей практики. И только 10% пациентов с болями в спине имеют неврологическую патологию. Например, сдавление корешка или поражение спинного мозга. Но российский менталитет таков, что всех пациентов с болями в спине ведут неврологи.

Как вы оцениваете уровень оснащенности учреждений Нижегородской области диагностической аппаратурой?

В последние годы в этом отношении наблюдаются очень позитивные изменения. Многие отделения оснастили электроэнцефалографами, аппаратами

В регионе работает в соответствии с мировыми стандартами»

ультразвуковой диагностики, с помощью которых можно делать доплерографию. Причем, если раньше вся эта аппаратура была сосредоточена в Нижнем Новгороде, в крайнем случае – в Дзержинске, то сейчас энцефалографы появились и в ЦРБ. Но, безусловно, проблемой является то, что в области, кроме Заволжья, нет ни компьютерной, ни магнитно-резонансной томографии. Без использования этих методов лечить инсульт невозможно. Поэтому приходится везти пациентов из районов в Нижний Новгород. А это упущенное драгоценное время. Необходимо, чтобы районные центры оснащались аппаратами компьютерной томографии. Это предусмотрено государственной федеральной программой по борьбе с инсультом, которая предполагает, что в каждом субъекте федерации будут созданы региональные центры помощи больным с инсультом и несколько первичных центров. В Нижнем Новгороде региональный центр планируется основать на базе областной больницы имени Н.А. Семашко, а первичные – в наиболее крупных городах Нижегородской области. Все они будут оснащены компьютерными томографами, ультразвуковыми аппаратами, ангиографами. Пока эта программа реализуется в Екатеринбурге и Чебоксарах. Когда дойдет очередь до Нижегородской области – неизвестно. Но точно не в следующем году.

Сейчас пациент может пройти любую диагностику по неврологическому профилю на региональном уровне?

К сожалению, у нас страдает генетическая диагностика. В то

время как много неврологических заболеваний имеют под собой генетическую основу. Дело в том, что стоимость диагностикумов довольно высокая, ради нескольких больных закупать их невыгодно. Частные медицинские центры такие услуги предлагают, хотя каждый из тестов стоит дорого. Поэтому можно сказать, что нижегородские больницы пока обделены тестами на генетические исследования. Однако все исследования, которые нужны для диагностики основных заболеваний, у нас можно сделать.

Функционируют ли в городе специализированные неврологические отделения, например, по лечению инсульта?

Да. На базе городской больницы № 5 создано сосудистое отделение, соответствующее современному уровню. К сожалению, там нет своего компьютерного томографа, и они вынуждены использовать коммерческую магнитно-резонансную установку, которая стоит на их территории.

Второй сосудистый специализированный центр функционирует на базе больницы № 13. Он обслуживает жителей заречной части города. В центр везут всех больных с инсультом, за исключением тех, кто находится в терминальной стадии. Больница № 13 располагает томографом, специалисты владеют методом тромболитика. Это один из современных методов экстренной неотложной помощи больному при ишемическом инсульте, когда в организм вводится лекарство, растворяющее тромб. Однако тромболитик эффективен лишь в течение первых 3

часов после начала процесса. Кроме того, перед введением препарата обязательно должна быть выполнена компьютерная томография, поскольку этот метод используется только при определенных размерах очага поражения.

Что касается районных центров, то сейчас в Арзамасе предпринимаются попытки создания собственного специализированного сосудистого отделения.

Почему заболеваемость и смертность в результате инсульта не снижается? Какое звено в медпомощи таким больным упущено?

Очень важен комплекс реабилитации восстановительного лечения после инсульта. Пока он предусмотрен лишь для тех больных, кто находился на больничном и потенциально трудоспособен. Например, ежемесячно в реабилитационный центр в Зеленом городе попадает около 50 человек, а всего в год по области случается около 8000 инсультов. Большинство пациентов остается без реабилитации.

При этом есть и специалисты, и знания, не хватает законодательной базы. Нет основ, чтобы реабилитация вошла в число оплачиваемых ФОМС услуг в муниципальных учреждениях здравоохранения. Реабилитация – это дорогостоящий процесс. С больным, перенесшим инсульт, должна работать мультидисциплинарная бригада, куда входят логопед или афазиолог, физиотерапевт, кинезотерапевт, психолог, массажист. Кроме того, требуется и оборудование, и помещение. Федеральная программа предполагает наличие



ранней реабилитации после инсульта, но пока это только на бумаге.

Анна Наумовна, каковы в регионе основные достижения неврологии за последние годы?

Очевидные достижения есть в системе помощи больным рассеянным склерозом. Это тяжелое заболевание чаще всего поражает трудоспособных лиц молодого возраста. Без ранней диагностики и своевременного лечения оно неизбежно приводит к инвалидизации. Мы получили возможность оказывать пациентам помощь, которая соответствует всем мировым стандартам. В городе созданы муниципальные кабинеты на базе больницы № 33, областной кабинет на базе больницы № 3. Также больных с рассеянным склерозом курирует неврологическое отделение областной клинической больницы имени Н.А. Семашко.

Какую медпомощь больные рассеянным склерозом получают на базе специализированных кабинетов?

Во-первых, это ранняя диагностика. По статистике, еще 10 лет назад диагноз «рассеянный склероз» ставился через 3-6 лет после дебюта заболевания. Сейчас мы фиксируем заболевание на ранней стадии развития. Во-вторых, пациентам стали доступны эффективные препараты. Хотя они не способны вылечить рассеянный склероз, но продлить интервалы между обострениями, то есть ремиссии – это им под силу. Дорогостоящие препараты входят в программу «Семь нозологий», которая обеспечивается государством. Лечение одного пациента с рассеянным склерозом обходится в 60000 рублей ежемесячно.

Данные препараты зарубежного производства?

Да, в рамках программы используются 4 зарубежных препарата. В настоящее время проводятся исследования отечественных

аналогов, но когда они будут зарегистрированы в России – неизвестно.

Лекарственные средства в рамках программы «Семь нозологий» доступны каждому, кто в них нуждается, или существует очередь?

Квоты установлены, поэтому мы ежемесячно пересматриваем списки больных. Однако большинство пациентов без перебоев получают препараты по данной программе, если очередь и есть, то она небольшая.

В последние годы в городе открылась сеть кабинетов помощи больным эпилепсией. Расскажите об этом проекте подробнее.

Открытие кабинетов – это одно из достижений нижегородской неврологии. В отличие от некоторых других российских городов, помощь, оказываемая в специализированных кабинетах, бесплатна. Созданы муниципальные кабинеты для детей – городской и областной, и для взрослых – на базе поликлиники № 7 и на базе областного диагностического центра. В пунктах помощи работают грамотные врачи-эпилептологи, кабинеты оснащены современной нейрофизиологической аппаратурой.

Какую помощь пациенты получают на базе таких кабинетов?

Во-первых, у них есть возможность пройти энцефалографию. Во-вторых, пациентам оказывается грамотная консультативная помощь по выбору противосудорожного препарата, режиму его дозирования. Подобрать лекарственные средства для больных эпилепсией крайне сложно. Препараты выбираются с учетом типа приступа, особенностей течения заболевания, сопутствующей патологии. Это серьезная наука, которой врачи-эпилептологи учат долгие годы, а потом они продолжают постигать ее сами. Хочу отметить достижения и в области оказания помощи

больным с экстрапирамидными заболеваниями. Несколько лет на базе городской поликлиники № 7 работает муниципальный кабинет для взрослых больных с экстрапирамидными нарушениями – с болезнью Паркинсона, сосудистым паркинсонизмом и прочими. С пациентами работает опытный врач, специализирующийся на заболеваниях данного профиля. Такой же специалист принимает и в областной больнице имени Н.А. Семашко.

Анна Наумовна, как за последние годы изменилось количество пациентов с неврологическими заболеваниями?

Заболеваемость осталась примерно на том же уровне. Отмечается небольшая тенденция увеличения случаев инсульта, но я полагаю, что это происходит не за счет роста истинной заболеваемости, а за счет выявления болезней. Официальная статистика инсульта учитывает только те случаи, когда человека госпитализируют. В связи с открытием специализированного сосудистого отделения, в стационар стало поступать больше пациентов. Возможно, поэтому показатели сосудистой патологии немного подросли. Такая же ситуация и с летальностью при инсультах. Да, показатели возросли, но это не отражает истинную картину. Просто сейчас стали госпитализировать более тяжелых больных, которые раньше попросту погубили дома. Пока нет хорошей статистики по сосудистой патологии, которая позволила бы достоверно сравнить заболеваемость с исходами лечения. Для этого необходимо создание специальных регистров, что, в свою очередь, опять-таки требует определенных финансовых затрат. Что касается рассеянного склероза, то его тоже не стало существенно больше. Скорее всего, число больных увеличилось потому, что мы стали лучше его выявлять. Кстати, этот же вопрос беспокоит и моих коллег

из других городов. Мы никак не можем понять: это истинный рост заболеваемости или все же результаты улучшения диагностики?

В каком возрасте чаще всего обращаются больные инсультом?

Омоложение больных инсультом – это тенденция 10-20-летней давности. От 5 до 15% больных ишемическим инсультом приходится на лиц моложе 45 лет. В Нижегородской области есть прекрасный санаторий «Зеленый город», куда по программе соцстраха на реабилитацию отправляют больных после инсульта. Я как консультант езжу туда раз в неделю и часто вижу пациентов в возрасте 30-35 лет. Причем не с разрывами аневризмы, что типично для молодых, а с ишемическими инсультами. Одна из причин – алкоголизм, который ускоряет развитие гипертонии. А что касается геморрагических инсультов, происходящих в результате разрыва аневризмы, то их частота практически не изменилась.

По какому принципу вы подбираете схемы лечения?

В последние годы мы начали при подборе препаратов основываться на принципах доказательной медицины. Это принципиально новый подход. Все препараты, которые мы подбираем для лечения, имеют доказательную базу. Это значит, что лекарственное средство прошло клинические исследования и доказало свою эффективность. Мы работаем с использованием стандартов. В тех случаях, когда не разработаны российские – берем на вооружение европейские. Если раньше мы опирались в основном на личный опыт, субъективные мнения коллег, то теперь берем в расчет научно-обоснованные стандарты. Стандартизация методов лечения не говорит о том, что мы разучились думать и можем

оперировать только четко прописанными схемами. Принцип доказательной медицины охраняет пациента от неправильных назначений, которые может сделать малограмотный доктор.

Не ставится ли таким образом заслон новым методикам?


Любые революционные методы должны сначала пройти исследования, соответствующие международным стандартам этических норм и качества научных исследований, то есть стандартам GCP (Good Clinical Practice). И только когда будет исследовано соотношение эффективности и безопасности, можно будет говорить о пользе этого препарата. У нас предлагается много революционных методов, и никто заслоны не ставит. Нельзя эксперименты проводить на людях, предлагая им абсолютно неизученные препараты или методы лечения, как это зачастую делают «бизнесмены от медицины».

Какие современные разработки в области неврологии вы считаете особенно перспективными?

Серьезным прорывом было изобретение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. В 1998 году они появились в России, а сейчас доступны каждому, кто в них нуждается. Все более эффективные препараты появляются для лечения эпилепсии, болезни Альцгеймера. Вот это, я считаю, огромные достижения. Однако сейчас, как мне кажется, серьезный научный прорыв сделать сложно, поскольку уже достаточно изучен патогенез и клинические проявления большей части неврологических заболеваний, сформулированы общие принципы лечения. Современные разработки требуют многолетних исследований, новые данные собираются буквально по крупицам. Лично для меня большой вопрос – стволовые клетки. Меня тревожит то, что недобросовест-

ные бизнесмены от медицины публикуют в Интернете рекламные объявления. Вчера у меня на приеме был молодой человек с дебютом рассеянного склероза. Он рассказал, что в одном из российских городов есть профессор, который пообещал немедленное излечение после того, как пересадит ему стволовые клетки. Я считаю, таким «прорывам» и «гениям» надо ставить заслоны. Я не отрицаю перспективность метода использования стволовых клеток. Но чтобы он доказал свою эффективность, нужны еще годы и годы исследований. Не определены ни показания, ни противопоказания, ни рамки безопасности применения этого метода. Но коммерсанты уже обещают полное исцеление. В эпоху коммерциализации медицины бороться с этим все труднее и труднее.

По вашим наблюдениям, чему российская неврология может поучиться у западной и наоборот?

Мне кажется, российская и западная неврология в данный момент практически на одном уровне. Бывает, мне звонят из США эмигранты, бывшие россияне, и спрашивают: «Это правда, что у вас лечат редкие формы, например, экстрапирамидных заболеваний?» Вот так и получается: мы едем лечиться за границу, а пациенты из-за рубежа едут к нам. Но что, безусловно, в зарубежной неврологии хорошо – это обеспеченность бесплатной помощью в рамках госгарантий. Любой пациент, если он работает, за счет страховых средств может оперативно получить все обследования, а у нас иногда это затягивается на долгое время и происходит за счет средств граждан. На мой взгляд, зарубежные врачи – более точные диагносты, поскольку проходят серьезную подготовку в медицинских вузах. Но в целом российские неврологи – специалисты высокого уровня. 

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



19-я международная выставка
«Здравоохранение, медицинская техника
и лекарственные препараты»

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

7-11 декабря 2009



ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ КОМПЛЕКС «ЭКСПОЦЕНТР»

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Тел.: (499) 795-28-72, 795-28-71, 795-39-43
Факс: (495) 609-41-68, (499) 795-25-76
E-mail: gureeva@expocentr.ru
www.zdravo-expo.ru
www.expocentr.ru

Организатор: ЗАО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ



III Всероссийская научно-практическая конференция

"Высокие медицинские технологии"

27-28 октября 2009 г.

Здание Мэрии Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Основные направления конференции:

- Обеспечение населения высокотехнологичной (дорогостоящей) медицинской помощью;
- Научные достижения в сфере оказания хирургических видов высокотехнологичной медицинской помощи: абдоминальная хирургия, сердечно-сосудистая хирургия, торакальная хирургия, урология, онкология, нейрохирургия, травматология, ортопедия.
- Научные достижения в сфере оказания терапевтических видов высокотехнологичной медицинской помощи: рентгенорадиология, урология, оториноларингология.
- Научные достижения в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи в акушерстве и гинекологии.
- Научные достижения в сфере оказания высокотехнологичной медицинской помощи в экстракорпоральной терапии.

Технический организатор:
тел./факс: (495) 617-36-43/44/79

Интернет-поддержка:



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



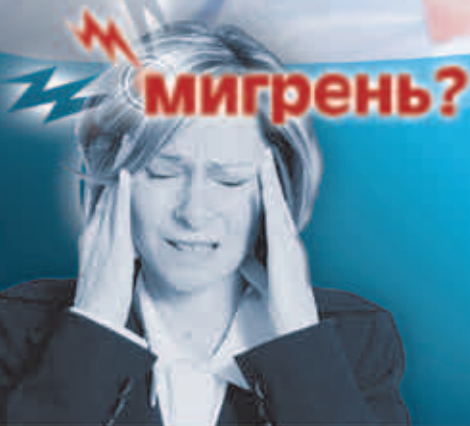
6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов, эндокринологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМИНФОРМ».



ИМИГРАН

триумф над мигренью



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Имигран (суматриптан)

Лекарственная форма: Назальный спрей 10 мг/доза, 20 мг/доза; таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 100 мг. **Фармако-терапевтическая группа:** Противомигренозное средство. **Показания:** Взрослые (старше 18 лет). Кулирование приступов мигрени с аурой или без ауры. Назальный спрей особенно показан при приступах мигрени, сопровождающихся тошнотой и рвотой, а также для достижения немедленного клинического эффекта. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Гемиплегическая, базилярная и офтальмоплегическая формы мигрени. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в том числе инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, стенокардия Принцметала [вазоспастическая стенокардия]), а также симптомы, позволяющие предположить наличие ИБС. Болезни периферических сосудов. Инсульт и переходящие ишемические атаки (в том числе в анамнезе). Не-

контролируемая артериальная гипертензия. Тяжелое нарушение функции печени. Прием одновременно с эрготамином или его производными (включая метисергид). Применение на фоне приема ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) или ранее чем через 2 недели после отмены этих препаратов. **Побочные эффекты:** Головокружение, сонливость, нарушения чувствительности, включая парестезии и снижение чувствительности. Преходящее повышение артериального давления (вскоре после приема препарата), приливы. Диспноэ; легкое, преходящее раздражение слизистой или чувство жжения в носовой полости или горле, носовое кровотечение. Тошнота, рвота (причинно-следственная связь не доказана). Чувство тяжести (обычно преходящее, может быть интенсивным и возникать в любой части тела, включая грудную клетку и горло). Болевые ощущения, чувство холода или жара, чувство давления или стягивания. Слабость, утомляемость

(обычно слабо или умеренно выражены, преходящи). Незначительные отклонения показателей печеночных проб. Очень редко — реакции гиперчувствительности, включая кожные проявления, а также анафилаксию. Очень редко — судорожные припадки, тремор, дистония, нистагм, скотома. Очень редко — мелькание, диплопия, снижение остроты зрения. Слепота (обычно преходящая). Очень редко — брадикардия, тахикардия, трепетание, аритмии, транзиторные изменения на ЭКГ, коронарный вазоспазм, стенокардия, инфаркт миокарда. Очень редко — гипотония, синдром Рейно. Очень редко — ишемический колит.

Регистрационное удостоверение: П№015723/01 от 02.06.2004 г., П№011752/01 от 29.07.2005 г.

Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по применению!



СИЛА ДВИЖЕНИЯ

БЫСТРАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ СИЛА ДЕЙСТВИЯ^{1,2}

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

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



ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ПОКАЗАНИЯ ПРЕПАРАТА АРКОКСИА® В РОССИИ²

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

Приведенные дозы для каждого показания соответствуют максимальным рекомендуемым суточным дозам.

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

1 РАЗ В СУТКИ

Аркоксия®

(эторикоксиб, MSD)

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

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: АРКОКСИА®, МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Эторикоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Селективное подавление ЦОГ-2 эторикоксибом сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия: остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Остеоартроз: Рекомендуемая доза составляет 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. Острый подагрический артрит: Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом. Средняя терапевтическая доза при болевом синдроме составляет однократно 60 мг в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови; выраженная сердечная недостаточность (NYHA II-IV); выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ишемическая болезнь сердца; стойко сохраняющиеся значения артериального давления, превышающие 140/90 мм рт. ст. при неконтролируемой артериальной гипертензии; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, пожилой возраст, длительное использование НПВП, частое употребление алкоголя, тяжелые соматические заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, отеки и задержка жидкости, курение, клиренс креатинина менее 60 мл/мин, сопутствующий прием некоторых препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды и др.). У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Прием препарата АРКОКСИА требует тщательного контроля артериального давления, а также показателей функции печени и почек. Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Применение препарата может отрицательно влиять на фертильную функцию у женщин и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 2 года. Не использовать препарат по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды. Представительство в России «Мерк Шарп и Доум Идея, Инк.», 121059, Россия, Москва, площадь Европы, 2, Гостиница «Рэдиссон-Славянская», Южное крыло, тел. (495) 941-82-75, факс (495) 941-82-76.

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



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