

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

14

ТОМ 15
2019



**НЕВРОЛОГИЯ
 И ПСИХИАТРИЯ №2**

Спорадический случай наследственного транстретинового амилоидоза с поздним дебютом

12

Алгоритмы ведения пациентов с психосоматическими проявлениями тревожно-депрессивных расстройств

50

Хроническая неспецифическая боль в спине: рекомендации экспертов и реальная практика

72



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Жить - значит
чувствовать!


Октолипен®
ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Физиологический антиоксидант
для патогенетического лечения нейропатии

- Восстанавливает функцию нерва
- Уменьшает симптомы неврологического дефицита



Реклама

3 формы выпуска:

- капсулы 300 мг №30
- таблетки 600 мг №30
- концентрат для приготовления раствора для инфузий 300 мг/10 мл в ампулах №10

АО «Фармстандарт»
тел./факс: +7 (495) 970 00 30/32
www.pharmstd.ru

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 14.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления
«Неврология и психиатрия»**
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н.

**Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»**
В. ВОЙЛАКОВ
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 14.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor
‘Neurology and Psychiatry’**
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

**Advertising Manager
‘Neurology and Psychiatry’**
V. VOYLAKOV
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербурге)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМИРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМИРНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

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

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Люди. События. Даты

И.А. СТРОКОВ: «С учетом распространенности сахарного диабета диабетической полиневропатией страдают несколько сотен миллионов человек во всем мире» 6

Актуальные вопросы лечения головной боли 10

Клиническая практика

О.Е. ЗИНОВЬЕВА, Э.И. САФИУЛИНА, Н.С. ЩЕГЛОВА,
В.В. РАМЕЕВ, З.В. СУРНИНА, Е.А. СТЕПАНОВА,
Е.М. ГОРДЕЕВА
Наследственный транстиретиновый амилоидоз:
новая выявленная амилоидогенная мутация 12

Клинические исследования

И.Н. ПАШКОВА, Т.В. ПОТУПЧИК, И.В. ГАЦКИХ,
А.Н. НАРКЕВИЧ, М.М. ПЕТРОВА, О.Ф. ВЕСЕЛОВА
Динамика клинико-нейрофизиологических показателей
при диабетической полиневропатии на фоне
метаболической терапии 18

Лекции для врачей

Е.М. ЗАЙЦЕВА, А.В. КУЗИН
Применение нестероидных противовоспалительных
препаратов при остеоартрите: взгляд сквозь призму
патогенеза 26

Н.В. ВАХНИНА, Е.Ю. КАЛИМЕЕВА
Тактика ведения пациентов с болью в спине и конечностях 36

Медицинский форум

Персонализированный подход к выбору НПВП –
фантазия или реальность?
Диалог клинического фармаколога и невролога 44

Тревожный век, тревожные сердца 50

Практические аспекты диагностики и лечения
дегенеративных заболеваний 58

Мозаика болевых синдромов.
Диагностика, лечение и реабилитация 66

Ведение пациентов с хронической
неспецифической болью в спине 72

Симптомы и маски. Психосоматические
и соматопсихические расстройства у детей 80

Contents

People. Events. Dates

I.A. STROKOV: 'Taking in Account the Prevalence of Diabetes Mellitus, Several Hundred Million People Worldwide Suffer from Diabetic Polyneuropathy'

Current Issues in Headache Treatment

Clinical Practice

O.Ye. ZINOVYEVA, E.I. SAFIULINA, N.S. SHCHEGLOVA,
V.V. RAMEYEV, Z.V. SURNINA, Ye.A. STEPANOVA,
Ye.M. GORDEYEVA
Hereditary Transthyretin Amyloidosis: a New Found
Amyloidogenic Mutation

Clinical Studies

I.N. PASHKOVA, T.V. POTUPCHIK, I.V. GATSKIKH,
A.N. NARKEVICH, M.M. PETROVA, O.F. VESELOVA
Dynamics of Clinical and Neurophysiological Indicators
in Diabetic Polyneuropathy During
Metabolic Therapy

Clinical Lectures

Ye.M. ZAYTSEVA, A.V. KUZIN
Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
in Osteoarthritis: a Sight Through the Prism
of Pathogenesis

N.V. VAKHNINA, Ye.Yu. KALIMEYEVA
Tactics of Management of Patients with Back and Limb Pain

Medical Forum

Personalized Approach to the Selection of NSAIDs –
Fantasy or Reality?
Dialogue Between Clinical Pharmacologist and Neurologist

Anxious Century, Anxious Hearts

Practical Aspects of Degenerative Diseases Diagnosis
and Treatment

Pain Syndromes Mosaic. Diagnosis,
Treatment and Rehabilitation

Management of Patients with Chronic
Non-Specific Back Pain

Symptoms and Masks. Psychosomatic
and Somatopsychic Disorders in Children

VIII Всероссийская научно-практическая
конференция с международным участием

«ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ»

19-20 ²⁰¹⁹
сентября
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Регистрация prof.spbmedika.ru/pain

Тел. +7 931 271-18-17

Холидей Инн Московские ворота,
Московский пр-т, д. 97А





И.А. СТРОКОВ: «С учетом распространенности сахарного диабета диабетической полиневропатией страдают несколько сотен миллионов человек во всем мире»



Быстрое распространение заболеваемости сахарным диабетом, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, приобрело характер неинфекционной эпидемии. Рост числа и продолжительности жизни больных сахарным диабетом привел к увеличению частоты поздних осложнений, в том числе диабетической полиневропатии. О факторах риска развития, типичных клинических проявлениях, современных методах диагностики и лечения диабетической полиневропатии – в интервью с доцентом кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Игорем Алексеевичем СТРОКОВЫМ.

– Как часто у больных сахарным диабетом поражается периферическая нервная система?

– При сахарном диабете могут наблюдаться различные варианты поражения периферической нервной системы: поражения отдельных нервов (мононевропатии), в том числе тоннельные невропатии, множественные поражения отдельных нервов (множественные мононевропатии), торакоабдоминальные радикулопатии, поражение сплетений (плексопатии), острая болевая тонковолокнистая полиневропатия (атипичная диабетическая полиневропатия). Кроме того, больные сахарным

диабетом чаще, чем люди без сахарного диабета, страдают хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией – дизиммунным вариантом полиневропатии. В целом, все эти формы поражения периферических нервов встречаются достаточно редко – у 1–5% больных сахарным диабетом. В то же время дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (типичная диабетическая полиневропатия – ДПН) развивается в 50% случаев при сахарном диабете как первого, так и второго типа. Таким образом, с учетом распространенности сахарного диабета во всем

мире насчитывается несколько сотен миллионов человек с ДПН.

– Чем ДПН прежде всего опасна для пациента?

– Самое тяжелое проявление ДПН – синдром диабетической стопы, который приводит к ампутации не только отдельных пальцев (малой ампутации), но также стоп и голеней (высокой ампутации). Сахарный диабет и ДПН – основные причины нетравматических ампутаций ног в мире. Пациенты с ДПН получают повреждения при ходьбе и падениях (переломы, вывихи лодыжки, порезы и ушибы) в 15 раз чаще, чем



Актуальное интервью

больные сахарным диабетом без ДПН. Еще в 1990-х гг. начали проводиться исследования для выяснения связи нарушений равновесия, риска падений с наличием ДПН. Было установлено, что ДПН – независимый фактор риска падений. Оказалось, что вибрационная чувствительность на ногах у больных с ДПН и падениями в анамнезе достоверно снижена по сравнению с теми пациентами, у которых была ДПН, но падения в анамнезе отсутствовали. К падениям также могут приводить липотимические состояния и обмороки, обусловленные автономной невропатией (входит в состав ДПН) с развитием ортостатической артериальной гипотензии.

Еще одно серьезное проявление ДПН – болевой синдром, который наблюдается в 30% случаев. При хроническом болевом синдроме интенсивностью более 6 баллов по Визуальной аналоговой шкале пациенты становятся нетрудоспособными. Известно, что острые болевые диабетические полиневропатии могут стать причиной суицида. Таким образом, для ДПН характерны разнообразные нарушения, которые ухудшают качество жизни больных сахарным диабетом и могут привести к летальному исходу.

– Что считается основными факторами риска развития ДПН?

– Существует множество факторов риска: артериальная гипертензия, уровень гликированного гемоглобина и его динамика, длительность сахарного диабета, высокий индекс массы тела, нарушение липидного обмена, курение. Важную роль играет генетика. Как показали исследования российских ученых, сроки развития ДПН также зависят от состояния антиоксидантной системы, поскольку окислительный стресс – одна из основных причин возникновения осложнений сахарного диабета.

До сих пор нет рандомизированных контролируемых исследований, которые бы продемонстрировали, что назначение каких-либо фарма-

кологических препаратов может предотвратить формирование, замедлить прогрессирование или вызвать обратное развитие ДПН. Прогнозировать тяжесть течения ДПН также пока не представляется возможным, но, несомненно, необходимо влиять на модифицируемые факторы риска. Так, важно поддерживать гликемию на уровне, близком к норме. При первом типе сахарного диабета хороший контроль гликемии достоверно уменьшает вероятность развития ДПН. При втором типе такой четкой зависимости нет, тем не менее основная задача лечения – обеспечение целевых показателей гликемии. Кроме компенсации сахарного диабета нужно нормализовать артериальное давление, индекс массы тела, липидный обмен, отказаться от курения. Все это безотлагательные меры при ведении больных сахарным диабетом.

– Какие жалобы пациента должны вызвать настороженность врача в отношении ДПН?

– Типичная ДПН имеет определенный фенотип, который позволяет поставить диагноз независимо от того, какой специалист наблюдает больного – невролог, эндокринолог, терапевт, врач общей практики, хирург. Для ДПН характерны дистальное симметричное поражение в первую очередь ног, нарушение прежде всего поверхностной чувствительности (болевой и температурной), появление слабости стоп (плохое стояние и хождение на пятках) на поздних стадиях, медленное постепенное нарастание симптомов в течение нескольких лет и не характерно неострое развитие со слабостью мышц в течение нескольких месяцев. Знание фенотипа ДПН крайне важно, так как в 10% случаев больные сахарным диабетом страдают не ДПН.

Выделяют возможную, вероятную и достоверную ДПН. Для возможной ДПН типичны жалобы на стреляющие боли, жжение в стопах, онемение пальцев и стоп, парестезии («ползание мурашек»,

«покалывание иглами»). О вероятной ДПН следует говорить при сочетании неприятных ощущений с неврологическим дефицитом (снижение болевой и температурной, вибрационной чувствительности на стопах, снижение или выпадение ахиллова рефлекса, сложности с хождением на пятках). Достоверная ДПН имеет место, если поражение периферических нервов ног подтверждено с помощью электромиографии, причем поражены по меньшей мере два нерва, один из которых чувствительный икроножный нерв.

Важно понимать, что ДПН проходит субклиническую стадию развития, когда у больного нет неприятных ощущений в ногах, при неврологическом осмотре не выявляется неврологический дефицит, но при электромиографическом обследовании определяется полиневропатия. Необходимо отметить, что мировой тренд как можно более раннего установления диагноза ДПН и начала лечения относится в первую очередь к субклинической стадии ДПН.

– Что позволяет поставить правильный диагноз?

– Диагностика ДПН должна основываться на клинических данных (типичный фенотип диабетической полиневропатии), анализе факторов риска развития ДПН и по возможности результатах электромиографического исследования состояния периферических нервов ног (малоберцового, большеберцового и икроножного). Без электромиографии диагноз субклинической стадии ДПН установить нельзя, и терапия будет назначена с запозданием.

В мире активно изучаются методы ранней диагностики поражения тонких волокон, которые при ДПН страдают в первую очередь. Речь идет о конфокальной микроскопии тонких нервов роговицы (неинвазивный метод) и панцибиопсии кожи стоп и голени (инвазивный метод). Пока эти методы не вошли в стандартную клини-

Неврология



Актуальное интервью

ческую практику, но будущее, несомненно, за ними.

– Какие методы лечения ДПН сегодня считаются наиболее эффективными?

– Современная фармакотерапия ДПН разнообразна и преследует в основном две цели: улучшение функционального и структурного состояния периферических нервов, для чего назначаются патогенетические лекарственные средства, и уменьшение болевого синдрома, для чего назначаются препараты, эффективно купирующие невропатическую боль.

Отечественные и зарубежные рекомендации по лечению ДПН существенно не отличаются. Для патогенетической терапии во всем мире используются альфа-липовая (тиоктовая) кислота, Актовегин, ацетил-L-карнитин, тиамин (бенфотиамин). В Японии и Индии, в отличие от других стран, также применяют ингибиторы альдозоредуктазы.

Альфа-липовая кислота широко используется уже более 40 лет. Ее можно назначать пациентам в возрасте от 16 до 75 лет по 600 мг внутривенно капельно (14–15 инфузий) или по 600 мг перорально в течение трех месяцев. Проведено девять рандомизированных контролируемых исследований и несколько метаанализов эффективности и безопасности альфа-липоевой кислоты, уровень доказательности ее эффективности наивысший – А. Установлено, что альфа-липовая кислота достоверно уменьшает неприятные ощущения и неврологический дефицит у больных с ДПН, причем длительность эффекта составляет полгода. Долгое время в России применяли только немецкие препараты альфа-липоевой кислоты – Тиоктацид, Берлитион, Тиогамму, но в последние годы появились и отечественные лекарственные средства, например препарат Октолипен фирмы «Фармстандарт», который по эффективности не уступает классическим немецким препаратам.

Препараты тиамин (витамина В₁) у больных с ДПН уменьшают метаболические нарушения в цитоплазме клеток, в том числе нервных волокон. Начинать лечение целесообразно с парентерального введения комбинации витаминов – препарата Комбилипен (100 мг витамина В₁, 100 мг витамина В₆, 1 мг витамина В₁₂), курс пять – десять инъекций. Затем переходят на прием таблеток Комбилипен табс (100 мг витамина В₁, 100 мг витамина В₆, 2 мкг витамина В₁₂) в течение двух месяцев. Важно, что в состав препарата входит жирорастворимый тиамин – бенфотиамин, который в отличие от водорастворимого тиамин не разрушается в кишечнике и хорошо проникает в цитоплазму клеток. Как правило, витамины группы В используют в качестве адьювантной терапии совместно с альфа-липоевой кислотой.

– ДПН не всегда сопровождается болью. Однако если боль возникает, то ее, как и другую невропатическую боль, трудно купировать. Как помочь пациенту в таком случае?

– Общие принципы терапии боли при ДПН хорошо известны. Следует сказать, что Российское общество по изучению боли регулярно проводит школы для практических врачей, на которых детально обсуждаются вопросы лечения невропатической боли, в том числе при ДПН.

Болевой синдром при ДПН – классический вариант невропатической боли. Для уменьшения периферической сенситизации ноцицепторов при ДПН используются пластыри с местными анестетиками, например лидокаином или высокодозным капсаицином. С целью усиления нисходящих антиноцицептивных влияний центральной нервной системы назначают антидепрессанты, прежде всего дулоксетин и опиоиды. Широко и повсеместно для блокирования невропатической боли при ДПН применяют антиконвульсанты из группы габапенти-

ноидов, в частности габапентин. В США габапентин – самый часто назначаемый в случае болевого синдрома при ДПН антиконвульсант из группы габапентиноидов. Долгое время в России были представлены только американские препараты габапентина, но сейчас появились высокоэффективные отечественные лекарственные средства. Так, пользуется популярностью препарат Конвалис фирмы «Фармстандарт».

Существуют определенные правила лечения габапентиноидами – их назначают в максимальной переносимой дозе в течение не менее двух недель и только потом оценивают эффект. Стандартная ежедневная доза габапентина составляет 1800 мг (по 600 мг три раза в день).

– Чему сейчас посвящены основные экспериментальные и клинические исследования, связанные с ДПН?

– Биохимические, молекулярные и сосудистые механизмы развития ДПН достаточно хорошо изучены. В этой связи, чтобы нормализовать метаболические и сосудистые нарушения, характерные для ДПН, можно фармакологически воздействовать на большое количество мишеней (например, сигнальные поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, протеинкиназу С, альдозоредуктазу, оксид азота).

В отношении клинических исследований нужно выделить две важные задачи. Первая – разработать эффективное лечение субклинической формы ДПН, чтобы улучшить состояние как тонких, так и толстых волокон. Вторая – разработать эффективное лечение, которое позволит не только уменьшить жалобы и неврологический дефицит, но и поспособствует обратному развитию симптомной ДПН, что можно будет наблюдать, например, на электромиограмме.

Новые методы диагностики и лечения ДПН обязательно будут появляться, но спрогнозировать их суть в настоящий момент, пожалуй, невозможно. *



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

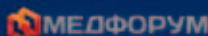
14 – 15 ноября 2019 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)



Подробная информация на сайте
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»

vasileva-icrk@mail.ru

8-495-637-68-98



Актуальные вопросы лечения головной боли

Международная научно-практическая конференция «Лечение головной боли: теория и практика» 15 и 16 марта 2019 г. собрала в Москве 450 участников из 77 городов России, Украины, Белоруссии, Казахстана. Мероприятие, организованное Университетской клиникой головной боли, состоялось уже в пятый раз, и вновь при поддержке Европейской федерации головной боли.

В этом году в центре внимания спикеров оказались новые методы лечения и нелекарственные способы профилактики мигрени. Кроме того, обсуждались принципы эффективной коммуникации с пациентом, которая позволяет собирать анамнез и повышает приверженность лечению. Организаторы представили собственный продукт для сбора информации – «Мигребот», дневник для контроля головной боли, работающий в мессенджере Telegram (@migrebot).

Европейскую федерацию головной боли на конференции представляли три спикера. М. Брашинский из клиники Тартуского университета (Эстония) разобрал несколько интересных случаев из практики и остановился на проблемах лечения цервикогенной головной боли. А. Маассен ван ден Бринк, фармаколог из Университета им. Эразма Роттердамского (Нидерланды), посвятила выступление связи мигрени и женских половых гормонов, а также новым целям в купировании приступов мигрени. Директор Датского центра головной боли, крупнейшего в мире, Р. Йенсен рассказала о том, как организовано лечение абюзусной головной боли в Дании, и об эпидемиологии и терапии головной боли напряжения.

Современные подходы к коммуникации с пациентом рассмотрела А. Сонькина-Дорман, педиатр и врач паллиативной помощи, создатель Медицинской школы «СоОбщение». Эта лекция, по словам многих участников, перевернула их восприятие привычного диалога врача и пациента.

Российские эксперты по проблеме головной боли д.м.н., профессор Г.Р. Табеева, д.м.н. В.В. Осипова, д.м.н., профессор Е.Г. Филатова, д.м.н., профессор Е.В. Екушева обсуждали новые методы профилактики и лечения мигрени и головных болей и разбирали клинические случаи. К.м.н. А.В. Сергеев сделал доклад о головной боли как неотложном состоянии, а д.м.н., профессор М.В. Замерград – о головной боли и головокружении. К.м.н. Н.В. Латышева посвятила выступление коморбидным заболеваниям, а ее доклад об инъекционных методах лечения лицевой боли вызвал большой интерес и много уточняющих вопросов. Ряд докладов был посвящен методам нейростимуляции при головной боли, доступным врачам в амбулаторной практике и пациентам.

На симпозиуме «Головная боль в эпоху доказательности» к.м.н. П.Я. Бранд, медицинский директор сети клиник «Семейная», рассказывал о технике опроса PICO, руководитель Университетской клиники головной боли К.В. Скоробогатых – о том, как смотрят на профилактику мигрени пациенты, а сооснователь Университетской клиники головной боли к.м.н. Ю.Э. Азимова – о самых распространенных вопросах врачам от пациентов с мигренью и о том, что на них отвечать.

На конференции выступали не только неврологи, но и терапевты, психиатр, радиолог, руководитель школы врачебной коммуникации, и это позволило взглянуть на диагностику и лечение головной боли как на многогранную проблему.

Полезным и эффективным участием наши сдвоенный доклад к.м.н. Я.И. Ашихмина и д.м.н., профессора Ю.П. Сиволапа о взглядах терапевта и психиатра на лечение пациента с головной болью. Радиолог к.м.н. Е.И. Кремнева рассказала о том, какие факторы, обнаруженные у пациентов с головной болью в результате МРТ-диагностики, имеют значение, а какие – нет.

Заключительное выступление конференции было не менее ярким и содержательным – к.м.н. А.В. Родионов развеял популярный миф об артериальной гипертензии как о причине головной боли.

Трансляцию и видеозапись конференции вели Первый медицинский канал и Consilium Medicum. Доступ к видеозаписям докладов можно получить, зарегистрировавшись на сайте www.conference.headache.ru.

Конференции предшествовало еще одно образовательное мероприятие Университетской клиники головной боли – двухдневная Европейская школа по лечению головной боли, организованная совместно с компанией «Новартис» при поддержке Европейской федерации головной боли. В школе приняли участие 40 молодых врачей, прошедших строгий отбор, из 19 российских городов от Владивостока до Симферополя. Задачей школы было объединить специалистов, заинтересованных в проблеме головной боли, и передать им современные научные представления о природе различных головных болей и их лечении. *

Источник: www.headache.ru



Научно-практическая конференция
**Нейромониторинг в анестезиологии и
интенсивной терапии:
от фундаментальной нейрофизиологии
к клинической практике**
20-21 сентября 2019, Москва

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в научно-практической конференции
«Нейромониторинг в анестезиологии и интенсивной терапии:
от фундаментальной нейрофизиологии к клинической практике»

Даты проведения: **20-21 сентября 2019, Москва**

Место проведения: Конгресс-центр ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»,
Большой конференц-зал (ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, ст. м. «Маяковская»)

ОРГАНИЗАТОР:

- ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Конференция проводится при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- нейромониторинг
- нейроанестезиология
- нейрореаниматология
- нейрофизиология
- нейрохирургия
- функциональная неврология

Председатель организационного комитета: акад. РАН Потапов А.А.

Заместители председателя: проф. Савин И.А., проф. Лубнин А.Ю.

Участие в конференции бесплатное

Подробная информация и регистрация на сайте **www.congress-ph.ru**

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Регистрация/выставка: welcome@congress-ph.ru
Тел./факс: +7 812 677 31 16, www.congress-ph.ru



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Научно-
исследовательский
институт глазных
болезней, Москва

³ Городская
клиническая больница
им. В.М. Буянова,
Москва

⁴ Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования, Москва

Наследственный транстиретиновый амилоидоз: новая выявленная амилоидогенная мутация

О.Е. Зиновьева, д.м.н., проф.¹, Э.И. Сафиулина¹, Н.С. Щеглова, к.м.н.¹,
В.В. Рамеев, к.м.н.¹, З.В. Сурнина, к.м.н.², Е.А. Степанова^{3, 4},
Е.М. Гордеева¹

Адрес для переписки: Ольга Евгеньевна Зиновьева, zinovyevalga@yandex.ru

Для цитирования: Зиновьева О.Е., Сафиулина Э.И., Щеглова Н.С. и др. Наследственный транстиретиновый амилоидоз: новая выявленная амилоидогенная мутация // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 14. С. 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-14-12-17

В статье описан клинический случай наследственного транстиретинового амилоидоза. У пациентки 62 лет выявлена мутация гена транстиретина Arg5His, ранее относившаяся к мутациям неопределенного значения. Однако прогрессирующая неврологическая симптоматика в виде преимущественного поражения вегетативной нервной системы и обнаружение отложений амилоида в подкожно-жировой клетчатке подтвердили амилоидогенный характер мутации. Генетическое исследование показало отсутствие мутации у детей пациентки, что говорит в пользу спорадического случая заболевания с поздним дебютом.

Ключевые слова: транстиретиновый наследственный амилоидоз, амилоидогенная мутация, амилоидная невропатия, вегетативная дисфункция

Введение

Наследственный транстиретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз) – редкое заболевание, обусловленное диффузным отложением патологического фибриллярного белка (амилоида) и приводящее к поражению различных органов и систем [1]. Описаны как

семейные случаи ATTR-амилоидоза с аутосомно-доминантным типом передачи, так и спорадические. Распространенность ATTR-амилоидоза в Европе и США составляет 1 на 100 тыс. человек [2]. Заболевание вызывает мутация в гене, отвечающем за синтез

транспортного белка транстиретина. Транстиретин синтезируется печенью (90–95%), а также сосудистыми сплетениями желудочков головного мозга, пигментным слоем сетчатки глаза и обеспечивает перенос тироксина и ретинола в организме. В кровеносном русле белок циркулирует в виде тетрамера. Однако в результате мутации его структура становится нестабильной, что ведет к распаду транстиретина на мономеры, агрегация которых в свою очередь приводит к образованию нерастворимых фибрилл амилоида [1, 3].

В настоящее время известно более 120 мутаций, но не все они относятся к амилоидогенным, то есть вызывающим заболевание [4]. В зависимости от обнаруженной мутации клиническая картина ATTR-амилоидоза может значительно варьироваться, даже при одной и той же мутации у родственников первой линии. Наиболее изученной и распространенной ами-



лоидогенной мутацией в мире является Val30Met, для которой характерно развитие неуклонно прогрессирующей сенсорно-моторной полиневропатии в сочетании с вегетативными нарушениями (ортостатической гипотензией, нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, потоотделением, тазовыми нарушениями, эректильной дисфункцией) [4–6].

Далее в статье рассмотрен клинический случай спорадической мутации гена транстретина, которую ранее не относили к амилоидогенным, но результаты генетического и морфологического исследований подтвердили ATTR-амилоидоз.

Клинический случай

Жалобы

В неврологическое отделение поступила пациентка Ф., 62 года, с жалобами:

- на частые эпизоды предобморочных и обморочных состояний на фоне выраженного снижения артериального давления;
- колебания артериального давления при перемене положения тела;
- ощущение жжения в области лопаток, распространяющееся вниз по спине, задне-наружной поверхности бедер и голени до уровня стоп, усиливающееся в ночное время;
- нарушение мочеиспускания в виде упускания порции мочи без предшествующего позыва;
- плохой аппетит, чувство тяжести в желудке после приема небольшой порции пищи;
- общую слабость, утомляемость;
- трудности при засыпании, сногворение.

Анамнез жизни

Сопутствующие заболевания – нарушение толерантности к глюкозе, язвенная болезнь желудка, хронический пиелонефрит. В течение 15 лет отмечалось повышение артериального давления до 180–190/100 мм рт. ст., пациентка получала гипотензивную терапию. С 30-летнего возраста –

сногворение. Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен.

Анамнез заболевания

В 2013 г. в возрасте 57 лет пациентка впервые отметила эпизоды упускания мочи при отсутствии позыва к мочеиспусканию. Наблюдалась гинекологом, урологом, но доказательств патологии органов мочеполовой системы не выявлено.

Через год появились эпизоды снижения артериального давления при переходе в положение стоя, которые со временем участились, а также преходящее ощущение жжения между лопаток.

Еще через год на фоне выраженного снижения артериального давления до 70/50 мм рт. ст. впервые развилось обморочное состояние. Ощущение жжения между лопаток стало усиливаться и распространяться вниз по спине на нижние конечности. В связи с подозрением на патологию сердечно-сосудистой системы было проведено кардиологическое обследование – холтеровское мониторирование, эхокардиография, коронарография. Данных, подтверждающих кардиальную патологию, не получено.

С конца 2017 г. колебания артериального давления (от 70/50 до 180/90 мм рт. ст.) и ощущение жжения стали беспокоить ежедневно, ортостатические обмороки участились до нескольких раз в месяц. Пациентка стала отмечать чувство тяжести в желудке после приема пищи.

В связи с отсутствием органических нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы пациентка получила направление в неврологическое отделение для дообследования. В неврологическом статусе обращает внимание двусторонний полуптоз. Косоглазия, диплопии нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Сила мышц конечностей и туловища сохранена. Глубокие рефлексы на руках и ногах живые, симметричные. Положительный патологичес-

кий кистевой симптом Тремнера с двух сторон. Патологические стопные рефлексы не вызываются. При исследовании болевой чувствительности выявляется гиперестезия в стопах. Глубокая чувствительность сохранена. Динамические координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга отмечается неустойчивость из-за ортостатической гипотензии. Ортостатическая проба положительная: на четвертой минуте исследование было прервано в связи с развитием липотимического состояния. Тазовые функции: упускание мочи, отсутствие позывов к мочеиспусканию.

Лабораторные

и инструментальные исследования

Общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – без патологии.

Для исключения эпилептической природы пароксизмальных расстройств сознания проводилось электроэнцефалографическое исследование. Эпилептическая активность не выявлена.

Магнитно-резонансная томография головы: в перивентрикулярных зонах обнаружен лейкоареоз у передних рогов боковых желудочков, в остальном – в пределах возрастной нормы.

С учетом того, что эндокринные нарушения могли стать причиной колебаний артериального давления, проведена компьютерная томография надпочечников – без патологии.

При электронейромиографическом исследовании нервов конечностей установлено поражение моторных и сенсорных волокон правого локтевого нерва в области локтевого сустава (синдром кубитального канала).

Количественное сенсорное тестирование показало повышение порогов тепловой чувствительности в дистальных отделах ног, свидетельствующее о вовлечении в патологический процесс тонких волокон нервов нижних конечностей. Во время количествен-

Неврология

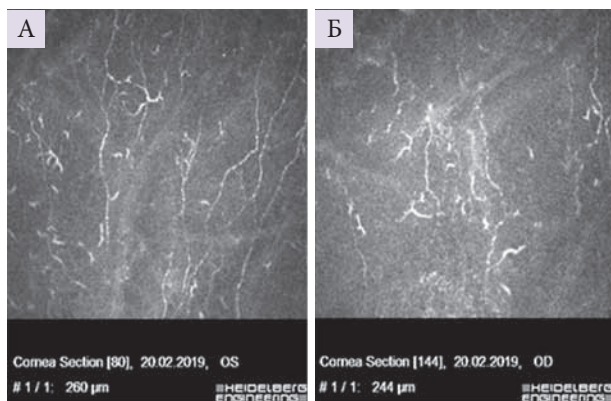


Рис. 1. Конфокальный снимок нервных волокон роговицы: А – левый глаз, Б – правый глаз

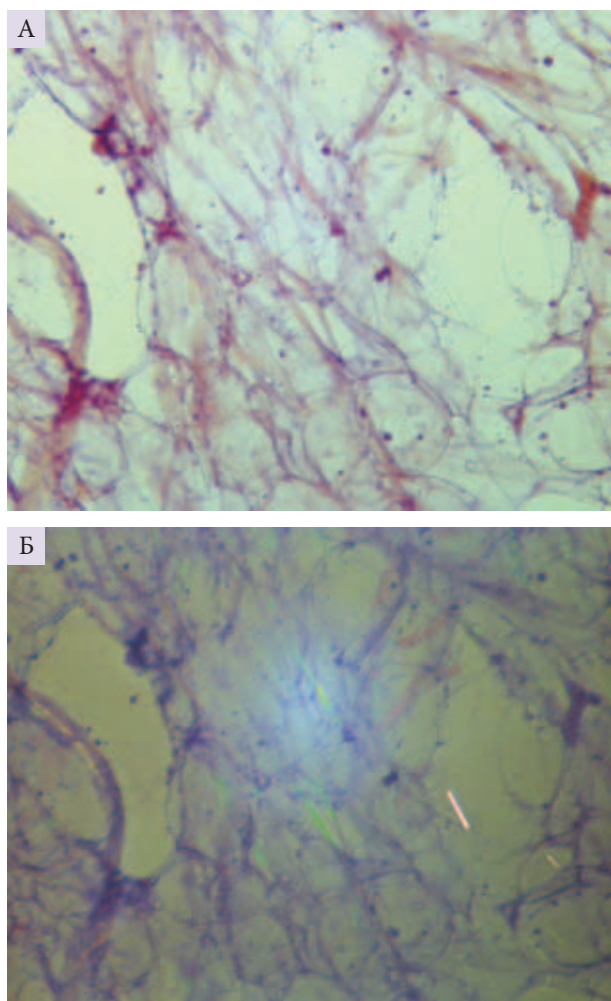


Рис. 2. Нативный препарат подкожной жировой клетчатки живота: А – окраска конго красным, 20-кратное увеличение. Множественные мелкие конгофильные депозиты; Б – окраска конго красным, 20-кратное увеличение. При исследовании в поляризованном свете конгофильные депозиты анизотропны, со свечением яблочно-зеленого цвета

ного сенсорного тестирования отмечались парестезии (жжение, покалывание) и дизестезия (восприятие холода как тепло).

С целью выяснения причины прогрессирующей сенсорно-вегетативной невропатии проведено иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи для исключения системного AL-амилоидоза. Концентрация поликлональных иммуноглобулинов была в пределах нормы, моноклональная секреция отсутствовала.

Молекулярно-генетическое исследование: выявлен вариант нуклеотидной последовательности в первом экзоне гена TTR в гетерозиготном состоянии Arg5His, которая, согласно базе данных ClinVar, в настоящее время трактуется как вариант неопределенной значимости и не может рассматриваться в качестве причины заболевания.

Офтальмолог: признаки псевдоэкзофтальмического синдрома в виде легкой атрофии радужки, неравномерной структуры зрачковой каймы, на хрусталике наслаения амилоида не визуализируются. Нервные волокна роговицы сильно извиты, имеют четкообразную структуру, что свидетельствует об их поражении (рис. 1).

Эндокринолог: нарушение толерантности к глюкозе. Ортостатическая гипотензия не связана с нарушением углеводного обмена.

Сомнолог: хроническая бессонница, нарушение восприятия сна, парасомнии.

Проведена сцинтиграфия миокарда с пирофосфатом: сцинтиграфическая картина не характерна для транстиретинового амилоидоза.

С целью морфологической верификации амилоидоза изучены биоптаты слизистой оболочки прямой кишки, кожи и подкожной жировой клетчатки живота. При исследовании биоптатов слизистой прямой кишки и кожного лоскута тыльной поверхности стопы депозиты амилоида не об-

наружено. В подкожной жировой клетчатке живота при окраске конго красным и исследовании в поляризованном свете определялись множественные мелкие депозиты амилоида между мембранами липоцитов по Визуальной шкале оценки от CR2+ до CR3+ (рис. 2). Типирование выявленного амилоида не проводилось из-за скудности субстрата.

Диагноз

На основании клинической картины, генетического исследования и обнаружения депозитов амилоида в подкожной жировой клетчатке установлен диагноз «транстиретиновый амилоидоз с преимущественным поражением периферической вегетативной нервной системы».

Лечение

Назначено симптоматическое лечение:

- флудрокортизон 100 мкг/сут;
- габапентин 900 мг/сут, флуоксетин 20 мг/сут (с целью купирования невропатического болевого синдрома);
- метформин 1500 мг/сут.

На фоне терапии уменьшились суточные колебания артериального давления, не отмечалось синкопальных состояний, менее выраженным стало ощущение жжения в области спины и нижних конечностей.

В качестве патогенетической терапии с целью замедления прогрессирования заболевания пациентке рекомендован пожизненный прием тафамидиса 20 мг/сут.

Обсуждение

Рассматриваемый клинический случай представляет большой интерес, поскольку выявленная у пациентки мутация гена транстиретина ранее считалась клинически незначимой. Симптомы заболевания развивались постепенно в течение нескольких лет, отмечалось прогрессивное течение болезни без ремиссий и обострений. Доминировали симптомы вегетативной недоста-



точности, начавшиеся с тазовых нарушений с дальнейшим присоединением ортостатической гипотензии и нарушений моторики желудочно-кишечного тракта. При поступлении в клинику основным дезадаптирующим фактором было выраженное колебание артериального давления, сопровождающееся потерей сознания. В качестве основных неврологических синдромов у пациентки следует рассматривать:

- синдром вегетативных нарушений – ортостатическую гипотензию, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря;
- синдром чувствительных нарушений – полиневропатический тип расстройства поверхностной (болевой, температурной) чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей;
- нарушения сна – хроническую инсомнию, парасомнии (расстройство поведения в быструю фазу сна).

Таким образом, у пациентки отмечалась прогрессирующая текущая сенсорно-вегетативная невропатия, обусловленная поражением чувствительных и вегетативных волокон нервов конечностей. Кроме того, не исключалось вовлечение в патологический процесс вегетативных ганглиев и сплетений. Двусторонний полуптоз, наблюдаемый в течение длительного времени, возможно, обусловлен нарушением симпатической иннервации мюллеровой мышцы, участвующей в подъеме века. Выявленная при генетическом исследовании мутация гена транстиретина, а также отложения амилоида в подкожно-жировой клетчатке живота позволили диагностировать ATTR-амилоидоз.

Дифференциальный диагноз проводился с наиболее частыми причинами сенсорно-вегетативных нарушений метаболического генеза, поскольку у пациентки имело место нарушение толерантности к глюкозе. Однако выраженная ортостатическая гипотензия в совокупности с дру-

гими симптомами не позволила рассматривать нарушение углеводного обмена в качестве этиологического фактора развития и прогрессирования неврологических расстройств. Результаты иммуногистохимического исследования сыворотки крови и мочи исключили диагноз AL-амилоидоза как причину невропатии тонких волокон [7]. Из других более редких причин вегетативных нарушений стоит отметить первичную прогрессирующую вегетативную недостаточность (идиопатическую изолированную вегетативную недостаточность, синдром Шая – Дрейджера, различные наследственные сенсорно-вегетативные полиневропатии) [8].

Генетическое исследование, проведенное детям пациентки (сын 34 года и дочь 40 лет), не подтвердило носительство мутации, что говорит о спорадическом случае с поздним (после 50 лет) дебютом.

Критерии диагностики транстиретинового амилоидоза – наличие прогрессирующей сенсорно-моторной полиневропатии, и/или вегетативной дисфункции, и/или туннельной невропатии в сочетании с более чем одним из следующих признаков: семейным анамнезом, необъяснимым снижением веса, патологией висцеральных органов и органа зрения [9]. Характерные для ATTR-амилоидоза клинические симптомы требуют подтверждения диагноза генетическими и морфологическими методами, в частности выявления амилоидогенной мутации гена транстиретина и отложения амилоида в тканях. Необходимо подчеркнуть, что для случаев ATTR-амилоидоза характерен выраженный клинический полиморфизм, затрудняющий диагностику, особенно на ранних стадиях болезни. В частности, в приведенном клиническом случае у пациентки на протяжении длительного времени преобладали расстройства вегетативной нервной системы

и отсутствовали характерные симптомы сенсорно-моторной полиневропатии.

Для диагностики амилоидной невропатии широко используются нейрофизиологические методы исследования: электронейромиография, количественное сенсорное тестирование, позволяющее оценить состояние толстых и тонких нервных волокон. Для установления вегетативной дисфункции и определения ее выраженности проводят ортостатическую пробу, оценку вариабельности сердечного ритма [10].

Все шире для диагностики невропатий с поражением тонких волокон периферических нервов, в том числе амилоидной невропатии, используется конфокальная микроскопия роговицы с возможностью визуализации и последующей оценки хода и структуры нервных волокон роговицы при системном амилоидозе [11]. В представленном наблюдении применялся авторский алгоритм при помощи разработанной компьютерной программы Liner 1.2 S, позволяющей учитывать состояние структуры нервных волокон роговицы на основе оценки направленности и извитости нервных волокон. Для оценки степени извитости нервных волокон роговицы были разработаны коэффициенты анизотропии ($K\Delta L$) и симметричности (K_{sym}) направленности нервных волокон роговицы. Формализация изображения состоит в том, что нервное волокно на конфокальном изображении представляет собой относительно более светлую полосу определенной ширины на темном фоне. После математического обсчета с применением модельной функции строится роза – диаграмма направленности. Чем более однонаправленны нервные волокна роговицы (и следовательно, более вытянута форма розы), тем меньше вероятность полиневропатии, и наоборот (рис. 3) [12–14]. При развитии полиневропатии структура безмиелиновых тонких нервных волокон роговицы

Неврология

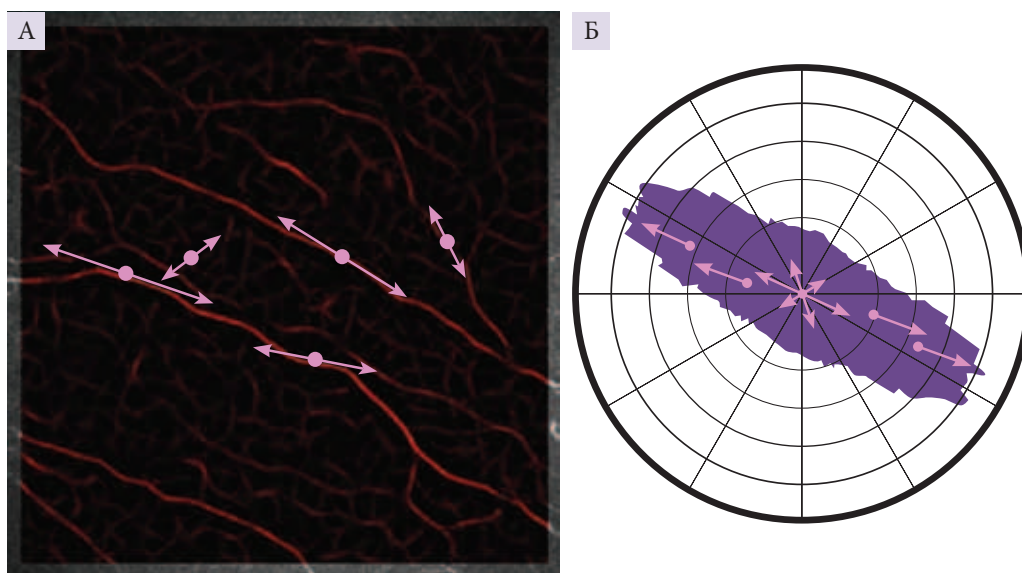


Рис. 3. Карта вероятности прохождения нервных волокон и нанесенное для нескольких точек векторное отображение, раскрывающее величину вероятности и направление нервных волокон роговицы (А), а также сумма всех векторов, отображенная в виде розы – диаграммы направленности (Б)

страдает в первую очередь, что делает метод конфокальной микроскопии роговицы особенно информативным для выявления начальных изменений нервных волокон роговицы.

Среди основных направлений лечения транстиретинового амилоидоза необходимо выделить этиотропную терапию, направленную на подавление синтеза мутантных форм транстиретина, патогенетическую терапию, позволяющую предотвратить последующее отложение патологического белка в тканях, и симптоматическую поддержку. До недавнего времени единственным методом лечения ATTR-амилоидоза была пересадка печени с целью устранения основного источника патологического белка – транстиретина. Трансплантация печени позволяет существенно улучшить прогноз, увеличить выживаемость больных и существенно замедлить темп развития заболевания, но не остановить его прогрессирование. Известно, что уже имеющиеся депозиты амилоида способны продолжать самостоятельный рост за счет неамилоидогенных вариантов белков-предшественников по-

добно кристаллу-заправке в насыщенном растворе соли. Было показано, что через пять лет после трансплантации печени в составе старых амилоидных депозитов начинает преобладать нормальный немутантный транстиретин [15].

С учетом объема оперативного вмешательства, необходимости дальнейшего приема иммуносупрессивных препаратов, а также возможности рецидива заболевания вследствие других источников синтеза транстиретина разрабатывались консервативные методы лечения, позволяющие замедлить прогрессирование заболевания [10]. В частности, были созданы препараты тафамидис и дифлунизал – стабилизаторы транстиретина в физиологической тетрамерной форме циркуляции в крови, которые предотвращают ее распад на амилоидогенные мономеры транстиретина. Существенный недостаток дифлунизала – его побочные эффекты, характерные для всей группы нестероидных противовоспалительных средств, к которым он относится: ulcerогенное действие, лекарственный интерстициальный нефрит с развитием почечной недоста-

точности. Более благоприятный профиль безопасности имеет тафамидис. Он в отличие от дифлунизала зарегистрирован в России и рекомендован для приема в дозе 20 мг/сут внутрь.

За последний год были получены данные об эффективности новых лекарственных средств (например, патисирана), которые подавляют синтез белка транстиретина путем РНК-интерференции, что вызывает деградацию мРНК, приводит к уменьшению уровня сывороточного транстиретина и отложения его в тканях [16]. Предварительные результаты применения этих препаратов указывают на их высокую эффективность. Однако необходимо иметь в виду, что подобные лекарственные средства представляют собой неполный фармакологический аналог метода трансплантации печени и, значит, могут иметь сходие с трансплантацией недостатки – замедлять, но не останавливать прогрессирование амилоидоза.

Нужно также отметить, что физиологические функции транстиретина недостаточно изучены. Его функция как транспортного белка представляется маловостребованной организмом, транспорт гормонов щитовидной железы осуществляется преимущественно альбумином. Показано, что в процессе эволюции производство транстиретина печенью началось достаточно поздно, синтез этого белка гораздо раньше был освоен тканями головного мозга. Считается, что транстиретин необходим для элиминации бета-белка из головного мозга. Нельзя исключить, что блокада синтеза транстиретина может стать фактором накопления в ткани мозга бета-белка и, следовательно, причиной продукции бета-амилоида, стимулируя развитие или прогрессирование болезни Альцгеймера и амилоидной церебральной ангиопатии.

Заключение

Представленный случай иллюстрирует клинический полимор-



физм АТТР-амилоидоза, затрудняющий постановку диагноза, особенно на ранних стадиях болезни. Неуклонно прогрессирующая вегетативная недостаточность в отсутствие наиболее частых метаболических причин ее развития позволила предположить амилоидогенную природу заболевания, что было подтверждено генетическим и морфологическим исследованием. *

Авторы заявляют
об отсутствии
конфликта интересов.

Литература

1. Виноградова О.М. Первичный и генетический варианты амилоидоза. М.: Медицина, 1980.
2. Obici L., Kuks J.B., Buades J. et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis // *Curr. Opin. Neurol.* 2016. Vol. 29. Suppl. 1. P. S27–S35.
3. Рамеев В.В. Современные методы диагностики и лечения транстиретинового наследственного амилоидоза // *Manage Pain.* 2018. № 1. С. 20–24.
4. Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013. Vol. 8. ID 31.
5. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015. Vol. 86. № 9. P. 1036–1043.
6. Koike H., Katsuno M. Ultrastructure in transthyretin amyloidosis: from pathophysiology to therapeutic insights // *Biomedicines.* 2019. Vol. 7. № 1. ID E11.
7. Shin S.C., Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies // *Mt. Sinai J. Med. A J.* 2012. Vol. 79. № 6. P. 733–748.
8. Pearson K.T., Vota S. Amyloidosis and its management: amyloid neuropathies // *Curr. Probl. Cancer.* 2016. Vol. 40. № 5–6. P. 198–208.
9. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom-clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2016. Vol. 21. № 1. P. 5–9.
10. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy // *Curr. Opin. Neurol.* 2016. Vol. 29. Suppl. 1. P. S14–26.
11. Rousseau A., Cauquil C., Dupas B. et al. Potential role of in vivo confocal microscopy for imaging corneal nerves in transthyretin familial amyloid polyneuropathy // *JAMA Ophthalmol.* 2016. Vol. 134. № 9. P. 983–989.
12. Аветисов С.Э., Черненкова Н.А., Сурнина З.В. Клинические особенности и диагностика диабетической полинейропатии // *Вестник офтальмологии.* 2017. Т. 133. № 5. С. 98–102.
13. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Новый принцип морфометрического исследования нервных волокон роговицы на основе конфокальной биомикроскопии при сахарном диабете // *Вестник офтальмологии.* 2015. Т. 131. № 4. С. 5–14.
14. Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений // *Медицинская техника.* 2015. № 3. С. 23–25.
15. Liepnieks J.J., Benson M.D. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation // *Amyloid.* 2007. Vol. 14. № 4. P. 277–282.
16. Adams D., Gonzalez-Duarte A., O’Riordan W.D. et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 1. P. 11–21.

Hereditary Transthyretin Amyloidosis: a New Found Amyloidogenic Mutation

O.Ye. Zinovyeva, MD, PhD, Prof.¹, E.I. Safiulina¹, N.S. Shcheglova, PhD¹, V.V. Rameyev, PhD¹, Z.V. Surnina, PhD², Ye.A. Stepanova^{3,4}, Ye.M. Gordeyeva¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

³ City Clinical Hospital named after V.M. Buyanov, Moscow

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Olga Ye. Zinovyeva, zinovyevaolga@yandex.ru

The article describes a clinical case of transthyretin hereditary amyloidosis. Found gene mutation of Arg5His transthyretin previously assigned to mutations of uncertain significance. However, progressive neurological symptoms in the form of predominant damage of the autonomic nervous system and the detection of amyloid deposits in subcutaneous fat pointed to the amyloidogenic nature of the mutation. The genetic study showed the absence of the mutation in the patient’s children, which speaks in favor of a sporadic case of the disease with a late debut.

Key words: transthyretin hereditary amyloidosis, amyloidogenic mutation, amyloid neuropathy, vegetative dysfunction



Красноярский
государственный
медицинский
университет
им. проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого

Динамика клинико-нейрофизиологических показателей при диабетической полиневропатии на фоне метаболической терапии

И.Н. Пашкова, Т.В. Потупчик, к.м.н., И.В. Гацких, к.м.н.,
А.Н. Наркевич, к.м.н., М.М. Петрова, д.м.н., проф., О.Ф. Веселова, к.м.н.

Адрес для переписки: Татьяна Витальевна Потупчик, potupchik_tatyana@mail.ru

Для цитирования: Пашкова И.Н., Потупчик Т.В., Гацких И.В. и др. Динамика клинико-нейрофизиологических показателей при диабетической полиневропатии на фоне метаболической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 14. С. 18–24.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-14-18-24

Цель исследования: оценить влияние комбинированного метаболического препарата на динамику клинико-нейрофизиологических показателей у пациентов с диабетической полиневропатией (ДПН) на фоне сахарного диабета второго типа.

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 50 пациентов с сахарным диабетом второго типа и ДПН, которые были распределены на две группы: основную ($n = 30$) и контрольную ($n = 20$). Всем пациентам проводилась базисная сахароснижающая терапия. Кроме того, пациенты основной группы получали комбинированный метаболический препарат, содержащий никотинамид, кокарбоксылазу, цианокобаламин и трифосаденина динатрия тригидрат, внутримышечно по 2 мл один раз в сутки. Курс терапии составил 18 инъекций, продолжительность наблюдения – девять недель. Выраженность неврологических нарушений оценивалась с использованием Общей оценки симптомов невропатии (Total Symptom Score – TSS), Шкалы невропатических симптомов (Neuropathy Symptom Score – NSS), Шкалы невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS), Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Кроме того, для оценки состояния периферического нейромоторного аппарата проводили стимуляционную электронейромиографию до и после лечения.

Результаты и их обсуждение. В основной группе после девятой инъекции выраженность симптоматики ДПН снизилась у $43,3 \pm 17,7\%$ пациентов, а после 18-й инъекции – у $86,6 \pm 12,2\%$. Уменьшился уровень болевого синдрома по ВАШ ($p < 0,001$). Кроме того, отмечалось статистически значимое улучшение состояния больных по данным TSS ($p < 0,001$), NSS ($p = 0,004$), NDS ($p = 0,0001$). На девятой неделе наблюдения регистрировались статистически значимые электронейромиографические изменения: снижение латентного периода ($p = 0,096$, $p = 0,047$), увеличение амплитуды ($p = 0,065$, $p = 0,059$) и скорости распространения возбуждения по п. peroneus ($p = 0,020$). Был определен уровень фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови больных обеих групп в динамике. Достоверных изменений данного показателя на фоне проводимой терапии не зафиксировано.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, диабетическая полиневропатия, метаболическая терапия



Введение

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), что обусловлено увеличением численности населения и его старением. По экспертной оценке Международной федерации диабета, в 2015 г. СД страдали уже 415 млн человек. Согласно предварительным прогнозам, к 2030 г. число пациентов с диагностированным СД во всем мире составит 520 млн, а к 2040 г. вырастет до 642 млн [1]. Особая социальная значимость СД второго типа связана с его поздними осложнениями, в частности невропатией. Диабетическая полиневропатия (ДПН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, которые характеризуются диффузным или очаговым поражением периферических нервных волокон и/или волокон автономной нервной системы в результате СД. Это самое частое осложнение СД, которое встречается у 15–100% пациентов (в зависимости от методов диагностики) [2].

Наиболее распространена дистальная симметричная полиневропатия, которая развивается у 1/3 пациентов с СД. Заболевание сопровождается невропатическим болевым синдромом и приводит к снижению качества жизни [3]. В патогенезе ДПН главными звеньями считаются микроангиопатия и тканевая гипоксия, активизация полиолового шунта, дефицит миоинозитола, гликирование белков и окислительный стресс, дефицит эндотелиального релаксирующего фактора, дефицит альфа-липоевой кислоты [4, 5], а также витамина B_{12} , который приводит к нарушению обмена гомоцистеина [6, 7]. Повышенный уровень гомоцистеина рассматривается как предиктор ДПН у больных СД второго типа. Y. Feng и соавт. [8] установили, что гипергомоцистеинемия выявлялась только у пациентов с поздними осложнениями СД, в то время как у людей без микроциркуляторных нарушений уровень гомоцистеина не отличался от нормы. Эти данные указывают на необходимость

применения при СД второго типа витамина B_{12} (цианокобаламина). Микроваскулярные нарушения, обуславливающие развитие ДПН при СД второго типа, напрямую связывают с недостатком витамина B_1 (тиамина). Биологически активная форма тиамина – кокарбоксилаза, кофермент пируватдекарбоксилазы, альфа-кетоглутаратдегидрогеназы и транскетолазы, участвующих в окислительном и неокислительном декарбокслировании альфа-кетокислот (пировиноградной и альфа-кетоглутаровой) и обмене альфа-кетосахаров. Кокарбоксилаза защищает эндотелий сосудов в условиях гипергликемии [9]. В последние годы большое значение придается новому патогенетическому механизму ДПН – активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (Poly (ADP-Ribose) Polymerase – PARP). PARP – суперсемейство ферментов, катализирующих поли-АДФ-рибозилирование. Наиболее известен фермент PARP1, участвующий в репарации поврежденных дезоксирибонуклеиновой кислоты и ремоделировании хроматина за счет поли-АДФ-рибозилирования гистонов. PARP1 препятствует запуску процесса апоптоза, а каспазы инактивируют PARP1, предотвращая ее репарацию. Семейство PARP вовлечено также в процессы повреждения нервных тканей при окислительном стрессе в условиях гипергликемии, в частности через расщепление никотинамидадениндинуклеотида, образование свободных никотинамида и АДФ-рибозы, которые присоединяются к ядерным и внеядерным (например, митохондриальным) белкам. Активация PARP приводит к снижению уровня никотинамидадениндинуклеотида, истощению резервов энергии, ингибированию гликолиза, нарушению транскрипции генов и в итоге к некрозу клеток. Именно поэтому применение ингибиторов PARP1 рассматривается как дополнительный метод лечения больных с ДПН. Никотинамид (витамин РР) является ингибитором PARP1 и обладает антиоксидантным действием [10].

Одной из характерных особенностей ангиогенеза считается способность макрофагов мигрировать в необходимом направлении, определяемом градиентом концентрации фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF). VEGF – мультифункциональный цитокин, который представляет собой гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, содержащий 26 аминокислот. Экспрессируется VEGF гладкомышечными клетками сосудов, макрофагами и опухолевыми клетками. VEGF повышает сосудистую проницаемость, стимулирует образование новых кровеносных и лимфатических сосудов. В исследовании J. Waltenberger (2001) показано, что при СД способность макрофагов к направленной миграции нарушается, вследствие чего нарушается процесс новообразования кровеносных сосудов [11].

М.С. Мичурова и соавт. установили, что у больных СД второго типа снижено исходное количество эндотелиальных прогениторных клеток, а также имеет место задержка пикового повышения данного показателя по сравнению с людьми без нарушения углеводного обмена [12].

По данным экспериментальной работы O.Z. Lerman и соавт., у мышей с индуцированным СД фибробласты, которые отвечают за заживление ран, экспрессируют VEGF в семь раз хуже, чем фибробласты у здоровых особей. Под воздействием гипоксии экспрессия VEGF не увеличивается, следствием чего становятся плохое заживление ран при СД и более затяжной период выздоровления при ишемических повреждениях. Таким образом, повышение VEGF скорее связано с процессом атеросклероза, однако СД, способствуя прогрессированию атеросклероза, также влияет на уровень VEGF [13].

Лечение ДПН должно быть комплексным и предусматривать использование лекарственных средств, повышающих ремиелинизацию, снижающих метаболические нарушения функции нерва

Неврология



и влияющих на разнообразные звенья патогенеза [14–16]. В связи с этим при ДПН целесообразно применять многокомпонентные лекарственные средства, содержащие такие действующие вещества, как никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин и трифосаденина динатрия тригидрат [10].

Никотинамид – компонент ферментов кодегидразы I и II, принимающих участие в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II задействована также в переносе фосфата. В отличие от никотиновой кислоты никотинамид не оказывает значительного вазодилатационного действия, поэтому не вызывает гиперемии кожи и ощущения прилива крови к голове.

Кокарбоксилаза входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующей карбоксилирование и декарбоксилирование альфа-кетокислот, способствует образованию ацетил-кофермента А, регулирует метаболизм углеводов, улучшает трофические процессы в нервной ткани.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) – комплексное соединение, имеющее в основе цикл коррина и содержащее координационно-связанный ион кобальта. Цианокобаламин играет важную роль в обмене аминокислот и синтезе ацетилхолина, а также образовании миелиновой оболочки нервного волокна. Как известно, высокие дозы цианокобаламина улучшают проведение возбуждения по периферическим нервам и их структурно-функциональную регенерацию.

Трифосаденина динатрия тригидрат – производное аденозина, стимулирует метаболические процессы, препятствует преждевременному окислению компонентов препарата. Кроме того, усиливает синтез пуринергических соединений, принимающих активное участие в функционировании антиноцицептивной системы, что определяет его анальгетический эффект.

Лекарственное средство, содержащее никотинамид, кокарбоксилазу, цианокобаламин и трифосаденина динатрия тригидрат, выпускается

в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного введения, что обеспечивает более высокую биодоступность его компонентов и скорость их включения в метаболические процессы, снижает вероятность развития синдрома мальабсорбции [17]. Синергизм компонентов препарата обеспечивает быстрый клинический эффект и совместимость с основными антидиабетическими лекарственными средствами [18]. Эффективность и безопасность этого метаболического лекарственного препарата в лечении пациентов с ДПН были продемонстрированы в ряде клинических исследований [19–25].

Цель исследования

Оценить влияние комбинированного метаболического препарата на динамику клинико-нейрофизиологических показателей у пациентов с ДПН на фоне сахарного диабета второго типа.

Материал и методы

В 2017 г. проведено клиническое исследование на базе дорожной клинической больницы на станции Красноярск ОАО «РЖД» и городской поликлиники № 7 Красноярска [26]. В исследовании приняли участие 50 пациентов с СД второго типа, осложненным ДПН. Пациенты были распределены на две группы – основную (n = 30) и контрольную (n = 20). У пациентов основной группы лечение было дополнено лекарственным препаратом, содержащим никотинамид, кокарбоксилазу, цианокобаламин и трифосаденина динатрия тригидрат, по следующей схеме: внутримышечно по 2 мл один раз в сутки на протяжении девяти дней, а затем – на 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 и 36-й дни. Курс терапии составил 18 инъекций, продолжительность наблюдения – девять недель. Дизайн исследования предполагал четыре визита. Первый визит – подписание информированного согласия и включение в исследование, второй – после девятой инъекции препарата, третий – после

18-й инъекции, четвертый – на девятой неделе наблюдения.

Критериями исключения из исследования были имеющиеся у пациентов при поступлении:

- противопоказания к применению лекарственного препарата, содержащего никотинамид, кокарбоксилазу, цианокобаламин и трифосаденина динатрия тригидрат, согласно инструкции;
- тяжелая сопутствующая соматическая патология;
- гиперкоагуляция;
- воспалительные заболевания легких;
- коллагенозы;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- беременность;
- лактация;
- нестабильное течение СД второго типа.

Проводился анализ медицинской документации всех пациентов, их жалоб. Пациенты прошли стандартное терапевтическое обследование по общепринятой методике, включая вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Пациентам выполнялись лабораторные исследования: клинический, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, анализ суточной мочи на белок, определение концентрации глюкозы в крови и уровня гликозилированного гемоглобина.

Определение уровня VEGF проводили путем твердофазного иммуноферментного анализа по стандартному протоколу с использованием набора Human VEGF Quantikine ELISA на спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan FC (ThermoFisher Scientific Inc., Финляндия). Диапазон измерения 62,5–4000 пг/мл (0,0625–4 нг/мл). Чувствительность 20 пг/мл (0,02 нг/мл).

Во время всех визитов регистрировалось неврологическое состояние больных с использованием Общей оценки симптомов невропатии (Total Symptom Score – TSS), Шкалы невропатических симптомов (Neuropathy Symptom Score – NSS), Шкалы невропатическо-



го дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS), Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). TSS в клинической практике, как правило, применяется для оценки степени ДПН по интенсивности наиболее часто встречающихся жалоб. NDS считается лучшей шкалой для определения риска возникновения синдрома диабетической стопы (чем больше сумма баллов, тем выше риск) [27]. Сумма баллов по NDS соответствует тяжести сенсомоторных нарушений, где 0–4 балла – норма, 5–13 баллов – умеренная полиневропатия, 14–28 баллов – выраженная полиневропатия [28]. С целью изучения состояния периферического нейромоторного аппарата пациентам выполняли стимуляционную электронейромиографию с анализом проведения по моторным волокнам периферических нервов на четырехканальном электромиографе Нейро-МВП-4 (Россия) с помощью поверхностных отводящих и стимулирующих электродов. Оценивали состояние моторных волокон малоберцового нерва. Анализировали амплитуду моторного ответа (М-ответ), скорость распространения возбуждения, дистальную латентность. За норму принимались:

- амплитуда М-ответа малоберцового нерва – не менее 3 мВ;
- скорость распространения возбуждения по моторным волокнам периферических нервов нижних конечностей – не ниже 40 м/с;
- дистальная латентность для малоберцового нерва – 4 м/с [29].

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 19. Точность распределения количественных признаков оценивали с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Все количественные данные не подчинялись закону нормального распределения. В связи с этим они представлены в виде медианы, а также первого и третьего квартилей. Статистическую значимость различий между двумя группами по количественным признакам определяли с помощью U-критерия

Манна – Уитни, а по номинальным признакам – критерия хи-квадрат. Для оценки связи между количественными признаками использовался коэффициент корреляции Спирмена. Полученные результаты считались статистически значимыми при уровне менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические проявления ДПН (табл. 1). В основной группе на фоне терапии выраженность симптомов ДПН после девятой инъекции снизилась у $43,3 \pm 17,7\%$ пациентов, а после 18-й инъекции – у $86,6 \pm 12,2\%$. Кроме того, после курса лечения у пациентов основной группы статистически значимо уменьшилась выраженность боли по ВАШ ($p < 0,001$) (табл. 2). Анализ динамики невропатической симптоматики по TSS показал, что у пациентов, получавших комбинированный препарат, к четвертому визиту отмечалось статистически значимое улучшение (табл. 3). Статистически значимая положительная динамика в основной группе после 18 инъекций препарата

(третий визит) и на девятой неделе наблюдения (четвертый визит) также выявлена и по NSS (табл. 4). На первом визите средний балл по NDS в основной группе составил 16,5 [12,9; 22,0], в контрольной группе – 16,8 [13,3; 21,8], что соответствует выраженной степени невропатии. На фоне метаболической терапии на девятой неделе

Таблица 1. Клинические проявления ДПН у пациентов исходно

| Параметр | Основная группа | Контрольная группа |
|--------------|-----------------|--------------------|
| Боль | 56,0 ± 17,76 | 50,0 ± 21,91 |
| Жжение | 73,0 ± 15,88 | 50,0 ± 21,91 |
| Парестезии | 80,0 ± 14,31 | 80,0 ± 17,53 |
| Онемение | 86,6 ± 12,20 | 85,0 ± 15,64 |
| Покалывание | 66,6 ± 16,86 | 55,0 ± 21,80 |
| Судороги | 63,0 ± 17,27 | 65,0 ± 18,97 |
| Гиперестезии | 70,0 ± 16,40 | 65,0 ± 18,97 |

Таблица 2. Динамика симптоматики по ВАШ, баллы

| Параметр | Основная группа (n = 30) | Контрольная группа (n = 20) | p |
|---------------|--------------------------|-----------------------------|---------|
| До лечения | 6,0 [4,0; 8,0] | 6,0 [5,0; 7,0] | 0,560 |
| После лечения | 3,0 [1,0; 4,0] | 5,0 [4,0; 7,0] | < 0,001 |

Таблица 3. Динамика невропатической симптоматики по TSS, баллы*

| Параметр | Основная группа (n = 30) | Контрольная группа (n = 20) | p | |
|-----------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|---------|
| Первый визит | Стреляющая боль | 2,7 [0,8; 3,7] | 2,3 [1,1; 3,7] | 0,992 |
| | Жжение | 3,3 [2,3; 3,7] | 3,5 [2,3; 3,7] | 0,942 |
| | Парестезии | 3,7 [2,8; 3,7] | 3,7 [3,7; 3,7] | 0,106 |
| | Онемение | 3,7 [3,6; 3,7] | 3,7 [3,7; 3,7] | 0,209 |
| | Сумма баллов | 12,7 [8,3; 14,6] | 12,3 [9,9; 14,6] | 0,710 |
| Второй визит | Стреляющая боль | 1,3 [1,0; 2,3] | 2,3 [1,1; 2,3] | 0,085 |
| | Жжение | 2,0 [1,3; 2,3] | 3,0 [2,3; 3,6] | 0,001 |
| | Парестезии | 2,3 [1,3; 2,4] | 3,2 [2,3; 3,7] | 0,001 |
| | Онемение | 2,3 [2,0; 3,3] | 3,7 [2,7; 3,7] | 0,002 |
| | Сумма баллов | 7,7 [5,0; 8,4] | 11,7 [9,2; 12,7] | < 0,001 |
| Третий визит | Стреляющая боль | 0 [0; 1,0] | 1,7 [0; 2,3] | 0,003 |
| | Жжение | 0 [0; 2,0] | 2,3 [2,0; 3,7] | < 0,001 |
| | Парестезии | 1,0 [0; 2,0] | 2,3 [2,0; 3,7] | 0,002 |
| | Онемение | 2,0 [0; 3,3] | 2,7 [2,1; 3,7] | 0,002 |
| | Сумма баллов | 3,5 [2,9; 6,2] | 8,8 [6,7; 12,2] | < 0,001 |
| Четвертый визит | Стреляющая боль | 0 [0; 1,1] | 1,7 [0,3; 2,0] | 0,003 |
| | Жжение | 0,5 [0; 1,5] | 2,3 [1,5; 3,3] | < 0,001 |
| | Парестезии | 1,0 [0; 2,0] | 2,5 [0,5; 3,3] | 0,002 |
| | Онемение | 1,3 [0; 2,7] | 2,7 [2,1; 3,6] | 0,020 |
| | Сумма баллов | 2,8 [1,9; 6,7] | 9,0 [6,7; 11,7] | < 0,001 |

* Различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$.



наблюдения средний балл по NDS статистически значимо уменьшился до 12,0 [10,0; 18,5] ($p < 0,0001$), что соответствовало умеренной степени невропатии. В контрольной группе, несмотря на проводимую базисную сахароснижающую терапию, у пациентов имела место выраженная степень невропатии – 13,5 [9,9; 19,3] (табл. 5).

По результатам проведенной электронейромиографии, у пациентов обеих групп регистрировались признаки аксонального поражения, что обнаруживалось значимым уменьшением амплитуды М-ответа при умеренном снижении скорости распространения возбуждения, а также увеличением латентности при проведении нервного импульса по ходу малоберцового нерва. У пациентов основной группы на четвертом визите регистрировалось статистически значимое снижение латентного периода ($p = 0,096$, $p = 0,047$), а также увеличение амплитуды ($p = 0,065$, $p = 0,059$) и скорости распространения возбуждения по *n. peroneus* ($p = 0,020$). В динамике при электронейромиографии у 85,40 ± 16,44% пациентов основной группы на девятой неделе наблюдения отмечалось уменьшение клинических (субъективных) проявлений ДПН, таких как судороги, онемения, боли в икроножных мышцах, чувство жжения стоп по ночам и парестезии (табл. 6).

Выявленная способность к восстановлению нервных волокон и улучшению нервной проводимости на девятой неделе наблюдения у пациентов основной группы позволяет предположить положительный эффект компонентов изучаемого метаболического препарата.

При корреляционном анализе результатов электронейромиографии установлена отрицательная связь между амплитудой М-ответа

Таблица 4. Динамика невропатической симптоматики по NSS, баллы*

| Параметр | | Основная группа (n = 30) | Контрольная группа (n = 20) | p |
|-----------------|--------------|--------------------------|-----------------------------|---------|
| Первый визит | Покалывание | 2,0 [1,0; 2,0] | 1,0 [1,0; 2,0] | 0,439 |
| | Жжение | 2,0 [1,0; 2,0] | 2,0 [1,3; 2,0] | 0,928 |
| | Онемение | 2,0 [2,0; 2,0] | 2,0 [2,0; 2,0] | 0,812 |
| | Ноющая боль | 2,0 [1,0; 2,0] | 2,0 [1,0; 2,0] | 0,763 |
| | Судороги | 2,0 [1,0; 2,0] | 2,0 [1,0; 2,0] | 0,723 |
| | Гиперестезия | 2,0 [1,0; 2,0] | 2,0 [1,3; 2,0] | 0,713 |
| | Сумма баллов | 10,0 [7,0; 12,0] | 9,5 [8,0; 12,0] | 0,837 |
| Третий визит | Покалывание | 1,0 [0; 1,0] | 1,0 [1,0; 2,0] | 0,001 |
| | Жжение | 1,0 [0; 1,0] | 2,0 [1,0; 2,0] | 0,004 |
| | Онемение | 1,0 [0; 2,0] | 1,0 [1,0; 2,0] | 0,390 |
| | Ноющая боль | 1,0 [0; 1,0] | 1,0 [1,0; 2,0] | 0,025 |
| | Судороги | 0 [0; 1,0] | 2,0 [0,3; 2,0] | 0,008 |
| | Гиперестезия | 0 [0; 1,0] | 2,0 [0,3; 2,0] | 0,006 |
| | Сумма баллов | 4,0 [3,0; 7,0] | 8,5 [7,0; 11,6] | 0,003 |
| Четвертый визит | Покалывание | 0 [0; 1,0] | 1,0 [1,0; 2,0] | 0,001 |
| | Жжение | 0 [0; 1,0] | 1,5 [1,0; 2,0] | < 0,001 |
| | Онемение | 1,0 [0; 2,0] | 1,0 [1,0; 2,0] | 0,268 |
| | Ноющая боль | 1,0 [0; 1,0] | 1,0 [0,3; 2,0] | 0,049 |
| | Судороги | 1,0 [0; 1,0] | 1,5 [0; 2,0] | 0,062 |
| | Гиперестезия | 0 [0; 1,0] | 1,0 [0; 2,0] | 0,037 |
| | Сумма баллов | 3,5 [2,0; 6,0] | 7,5 [4,3; 10,8] | 0,004 |

* Различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 5. Динамика неврологических расстройств по NDS, баллы

| Параметр | Основная группа (n = 30) | Контрольная группа (n = 20) |
|-----------------|--------------------------|-----------------------------|
| Первый визит | 16,5 [12,9; 22,0] | 16,8 [13,3; 21,8] |
| Четвертый визит | 12,0 [10,0; 18,5] | 13,5 [9,9; 19,3] |
| p | 0,0001 | 0,0150 |

Таблица 6. Результаты электронейрофизиологического обследования (электронейромиографии)*

| Показатель | Основная группа (n = 30) | | | Контрольная группа (n = 20) | | |
|--|--------------------------|-------------------|-------|-----------------------------|-------------------|-------|
| | первый визит | четвертый визит | p | первый визит | четвертый визит | p |
| Латентность <i>n. peroneus</i> в области предплюсны, м/с | 4,3 [3,7; 5,2] | 3,8 [3,4; 4,9] | 0,096 | 3,48 [2,9; 4,0] | 3,6 [3,1; 4,2] | 0,695 |
| Латентность <i>n. peroneus</i> в области подколенной ямки, м/с | 14,3 [12,6; 16,2] | 13,1 [12,0; 15,3] | 0,047 | 11,9 [11,3; 14,1] | 12,3 [11,4; 15,2] | 0,147 |
| Латентность <i>n. peroneus</i> в области головки малоберцовой кости, м/с | 12,2 [10,5; 13,1] | 11,2 [10,5; 13,2] | 0,557 | 10,5 [10,1; 12,0] | 10,8 [9,8; 12,2] | 0,881 |
| Амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i> в области предплюсны, мВ | 0,6 [0,2; 1,2] | 0,7 [0,3; 1,1] | 0,621 | 0,5 [0,2; 1,0] | 0,4 [0,1; 1,3] | 0,681 |
| Амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i> в области подколенной ямки, мВ | 0,4 [0,1; 1,1] | 0,7 [0,5; 1,2] | 0,065 | 0,6 [0,2; 1,3] | 0,5 [0,2; 1,1] | 0,778 |
| Амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i> в области головки малоберцовой кости, мВ | 0,2 [0,1; 0,5] | 0,3 [0,2; 0,9] | 0,059 | 0,3 [0,1; 0,5] | 0,3 [0,2; 0,5] | 0,313 |
| Скорость распространения возбуждения <i>n. peroneus</i> , м/с | 40,9 [39,0; 44,7] | 45,0 [42,4; 49,9] | 0,020 | 43,4 [39,4; 46,6] | 46,6 [40,3; 50,4] | 0,331 |

* Различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$.



n. peroneus и длительностью СД второго типа ($r = -0,4001$, $p = 0,004$), интенсивностью боли по ВАШ ($r = -0,392$, $p = 0,004$), уровнем HbA1c ($r = -0,2796$, $p = 0,0492$), а также суммой баллов по TSS ($r = -0,3918$, $p = 0,004$), NSS ($r = -0,3566$, $p = 0,011$), NDS ($r = -0,4047$, $p = 0,003$). Сумма баллов по NSS и TSS была обратно пропорциональна показателям скорости распространения возбуждения по *n. peroneus*: $r = -0,3254$ ($p = 0,021$) и $r = -0,3383$ ($p = 0,016$) соответственно.

Был определен уровень VEGF в сыворотке крови больных обеих групп в динамике (табл. 7). Статистически значимых изменений данного показателя на фоне проводимой терапии не зафиксировано, но выявлена достоверная обратная связь этого показателя с длительностью СД второго типа ($r = -0,246$, $p = 0,022$), возрастом пациентов

Таблица 7. Динамика уровня VEGF, нг/мл

| Параметр | Основная группа (n = 30) | Контрольная группа (n = 20) |
|---------------|--------------------------|-----------------------------|
| До лечения | 342 [236,0; 746,5] | 358 [290,5; 511,0] |
| После лечения | 386 [269,5; 645,0] | 365 [277,0; 526,0] |

($r = -0,218$, $p = 0,042$) и уровнем липопротеинов низкой плотности ($r = -0,274$, $p = 0,01$).

В ходе исследования не зафиксировано ни одного случая возникновения побочных реакций при применении изучаемого метаболитического средства.

Заключение

По результатам сравнительного анализа клинко-электрофизиологических показателей на фоне приема препарата, содержащего никотинамид, кокарбоксылазу, цианокобаламин и трифосадина динатрия тригидрат, отмечалась статистически значимая положительная динамика по TSS, NSS, NDS и ВАШ. По дан-

ном электронейромиографии, у пациентов основной группы на девятой неделе наблюдалось уменьшение выраженности клинических (субъективных) проявлений ДПН. Статистически значимых изменений уровня VEGF не зафиксировано ни в одной из групп, но выявлена достоверная обратная зависимость этого показателя с длительностью заболевания СД второго типа. Выполненный сравнительный анализ статистически достоверно доказал эффективность изучаемого метаболитического препарата, имеющего высокий профиль безопасности, в комбинированной терапии ДПН у пациентов с СД второго типа. *

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1S. С. 1–121.
2. Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю., Магомедова А.Ю. Сахарный диабет и диабетическая нейропатия: продолжаем разговор // Амбулаторный прием. 2016. Т. 2. № 3. С. 8–13.
3. Клинические рекомендации по неврологии Европейской федерации неврологических обществ. М.: АБВ-пресс, 2012.
4. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 6. CD007543.
5. Callaghan B.C., Cheng H.T., Stables C.L. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. № 6. P. 521–534.
6. Gazzaruso C., Coppola A., Montalcini T. et al. Lipoprotein(a) and homocysteine as genetic risk factors for vascular and neuropathic diabetic foot in type 2 diabetes mellitus // Endocrine. 2012. Vol. 41. № 1. P. 89–95.
7. González R., Pedro T., Martínez-Hervas S. et al. Plasma homocysteine levels are independently associated with the severity of peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects // J. Peripher. Nerv. Syst. 2012. Vol. 17. № 2. P. 191–196.
8. Feng Y., Shan M.Q., Bo L. et al. Association of homocysteine with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8. № 8. P. 12529–12538.
9. Wong C.Y., Qiuwaxi J., Chen H. et al. Daily intake of thiamine correlates with the circulating level of endothelial progenitor cells and the endothelial function in patients with type II diabetes // Mol. Nutr. Food Res. 2008. Vol. 52. № 12. P. 1421–1427.
10. Котов С.В., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия: от патогенеза к лечению и профилактике // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 3. С. 380–386.
11. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes; potential mechanisms and therapeutic implications // Cardiovasc. Res. 2001. Vol. 49. № 3. P. 554–560.
12. Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М. и др. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 1. С. 24–32.
13. Lerman O.Z., Galiano R.D., Armour M. et al. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia // Am. J. Pathol. 2003. Vol. 162. № 1. P. 303–312.
14. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: ФГБУ ЭНЦ, 2013.
15. Ziegler D. Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией // Невро-мышечные болезни. 2012. № 2. С. 7–20.
16. Ховасова Н.О., Наумов А.В., Магомедова А.Ю. и др. Диабетическая нейропатия: что должен знать терапевт поликлиники // Амбулаторный прием. 2016. Т. 2. № 2. С. 60–63.
17. Ших Е.В., Кукес В.Г., Петунина Н.А. Кокарнит: анальгетический потенциал в лечении полинейропатии // Врач. 2016. № 4. С. 20–26.



18. Воробьева О.В. Дистальная диабетическая полинейропатия: клинические подтипы // Медицинский алфавит. 2016. Т. 1. № 8. С. 33–39.
19. Литвиненко Л.А., Короленко Г.Г. Использование Кокарнит в комплексном лечении диабетической полинейропатии // Медицинские новости. 2009. № 3. С. 67–68.
20. Девликамова Ф.И. Применение препарата Кокарнит при лечении пациентов с диабетической полинейропатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 64–68.
21. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Подачаина С.В. Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 37. Эндокринология. № 4–5. С. 6–10.
22. Вуду Л., Парпауц К., Ткаченко О. Эффективность препарата Кокарнит в лечении дистальной полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // www.worldmedicine.us/scientific-publications/cocarnit/133.htm.
23. Рачин А.П., Шаров М.Н. Сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полинейропатией // РМЖ. 2017. Т. 25. № 9. С. 586–590.
24. Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Мониторинг клинико-нейрофизиологических показателей при диабетической полинейропатии в процессе метаболической терапии // Доктор.Ру. 2017. № 1. С. 25–29.
25. Жукова Л., Гуламов А., Кузнецов Е. Комплексное лечение диабетической полинейропатии // Врач. 2015. № 1. С. 21–24.
26. Гацких И.В., Брикман И.Н., Газенкамф К.А. и др. Динамика неврологических нарушений на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 6. С. 31–36.
27. Abbott C.A., Carrington A.L., Ashe H. et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort // Diabet. Med. 2002. Vol. 19. № 5. P. 377–384.
28. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В. и др. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: патогенез, клиника и диагностика: методические рекомендации для эндокринологов, терапевтов, хирургов, невропатологов. М.: Плива Хрватска, 2004.
29. Michell A. Understanding EMG. UK: Oxford University Press, 2013.

Dynamics of Clinical and Neurophysiological Indicators in Diabetic Polyneuropathy During Metabolic Therapy

I.N. Pashkova, T.V. Potupchik, PhD, I.V. Gatskikh, PhD, A.N. Narkevich, PhD, M.M. Petrova, MD, PhD, Prof., O.F. Veselova, PhD

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Contact person: Tatyana V. Potupchik, potupchik_tatyana@mail.ru

Purpose: studying the dynamics of clinical and neurophysiological indicators during a combined metabolic therapy to patients with diabetic polyneuropathy (DPN) secondary to type 2 diabetes.

Material and methods. Treatment and examination results of 50 patients with type 2 diabetes and DPN were analyzed. Patients have been divided into two groups – a main one ($n = 30$) and a control one ($n = 20$). All of the patients have been receiving a basis therapy for low the sugar level, moreover the main group patients have been receiving the cyanocobalamin, niacinamide, cocarboxylase and triphosadenine disodium trihydrate for DPN treatment by injections 2 ml into a muscle once a day. The treatment course included 18 injections and examination time was 9 weeks. The status of dynamics of patients' neurological disorders was evaluated with Total Symptom Score (TSS), Neuropathy Symptom Score (NSS), Neuropathy Disability Score (NDS), Visual Analogue Scale (VAS). And also stimulation electromyography was performed for evaluation peripheral neuromuscular disturbances before and after the treatment.

Results. Reducing DPN symptoms was registered during the combined metabolic therapy after 9th injection in $43.3 \pm 17.7\%$ patients and statistically significant improvement by VAS was registered after 18th injection in $86.6 \pm 12.2\%$ patients inversely to control group ($p < 0.001$). Furthermore a statistically significant improvement was registered during the evaluating score by TSS ($p < 0.001$), NSS ($p = 0.004$), NDS ($p = 0.0001$).

Subsequent to the results of stimulation electromyography of the main group patients statistically significant reducing latent period ($p = 0.096$, $p = 0.047$) was registered at the time of 4th visit, and amplitude ($p = 0.065$, $p = 0.059$) and nerve conduction velocity in n. peroneus ($p = 0.020$) improvements were registered either.

The level of vascular endothelial growth factor was evaluated in patients' blood serum from both groups in dynamics. There weren't registered reliable changes of this measure during performed therapy.

Key words: type 2 diabetes, diabetic polyneuropathy, metabolic therapy



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
22–24 октября 2019 года состоится

XVIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболкинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Прием тезисов до 10 июля 2019 года.

2019

Москва, 22–24 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVIII Российского конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru



Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите: взгляд сквозь призму патогенеза

Е.М. Зайцева, к.м.н., А.В. Кузин, к.м.н.

Адрес для переписки: Елена Михайловна Зайцева, zay.ele@mail.ru

Для цитирования: Зайцева Е.М., Кузин А.В. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите: взгляд сквозь призму патогенеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 14. С. 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-14-26-34

В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения остеоартрита, наиболее часто встречающегося заболевания опорно-двигательного аппарата. По данным многочисленных исследований, развитие заболевания сопровождается увеличением синтеза целого ряда провоспалительных медиаторов и факторов роста, таких как интерлейкины 1, 6, 8, 15, фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста бета 1, которые поддерживают воспаление и способствуют развитию катаболических процессов в суставном хряще и субхондральной кости. Значимая роль воспаления в развитии заболевания патогенетически обосновывает применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмечается, что многолетний опыт применения, а также результаты рандомизированных клинических исследований и данные метаанализов свидетельствуют о высокой эффективности ацеклофенака, по которой препарат не уступает как неселективным нестероидным противовоспалительным препаратам, включая диклофенак, так и селективным ингибиторам циклооксигеназы 2. Ацеклофенак значительно уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов у пациентов с остеоартритом различной локализации. При существенном подавлении циклооксигеназы 2 (на 97%) препарат снижает экспрессию циклооксигеназы 1 всего на 46%, что объясняет его хороший профиль гастроинтестинальной переносимости. Кроме того, ацеклофенак подавляет синтез ключевых воспалительных цитокинов – интерлейкина 1-бета и фактора некроза опухоли альфа, экспрессирует молекулы клеточной адгезии (в частности, L-селектин), а также стимулирует синтез антагониста рецепторов интерлейкина 1-бета в хондроцитах. Важное преимущество ацеклофенака заключается в отсутствии отрицательного влияния на метаболизм суставного хряща. С учетом приведенных данных ацеклофенак является одним из наиболее востребованных препаратов у пациентов с остеоартритом, нуждающихся в противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: остеоартрит, медиаторы воспаления, нестероидные противовоспалительные препараты, ацеклофенак, Аэртал



На сегодняшний день остеоартрит (ОА) определяется как гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом. В их основе лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц [1].

Эпидемиология

Распространенность ОА в различных популяциях неуклонно растет. По данным эпидемиологических исследований, в настоящее время ОА – самое частое заболевание опорно-двигательного аппарата. В среднем им страдают не менее 20% населения Земли, и, по прогнозам, число заболевших будет только расти. В старшей возрастной группе (после 55 лет) рентгенологические признаки ОА наблюдаются у 50% обследованных, а после 75 лет – уже у 80% [2].

В России, по данным О.М. Фоломеевой и Ш.Ф. Эрдеса, распространенность ОА за период с 2001 по 2005 г. увеличилась на 48%, а ежегодная заболеваемость – более чем на 20% [3]. В более позднем исследовании 2011 г. ОА обнаруживался уже у 53,8% россиян с жалобами на боли в суставах, а его распространенность во взрослой популяции составила 13% [4]. В Европе и США, где с середины XX в. заболеваемость ОА удвоилась, он также занимает лидирующие позиции по распространенности и среди причин инвалидизации населения [5, 6]. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении заболевания, его исходом часто становится инвалидизация. В 2015 г. в Великобритании эндопротезирование крупных суставов, к которому пришлось прибегнуть в результате недостаточной успешной консервативной терапии, проведено более чем 90 тыс. пациентов с ОА [7].

Патогенез

По мере накопления знаний о патогенезе ОА заболевание перестали рассматривать только как дегенеративное поражение хряща. В настоящее время доказано, что морфологические изменения при ОА затрагивают все структуры сустава.

Последние данные убедительно свидетельствуют о том, что именно воспалительные механизмы играют основную роль в патофизиологии ОА [8]. Поэтому в зарубежной литературе, а с недавнего времени и в отечественной чаще стал использоваться термин «остеоартрит». Подтверждение роли воспалительного компонента в патогенезе заболевания получено во множестве научных работ. Морфологические исследования продемонстрировали изменения в синовиальной оболочке сустава при ОА, свойственные воспалительным артритам, – гиперплазию и инфильтрацию мононуклеарами. В ряде работ показано, что развитие заболевания сопровождается увеличением синтеза медиаторов воспаления. Присутствие синовита, даже субклинического, приводит к повышению уровня ряда ключевых провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1, 6, 8, 15, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, которые поддерживают воспаление и способствуют развитию катаболических процессов в суставном хряще и субхондральной кости [9].

По данным Т. Ја и соавт., при ОА в хондроцитах человека повышается концентрация интерлейкина 1-бета, а также индуцированная интерлейкином 1-бета продукция металлопротеиназ 1, 3 и 13, оксида азота и простагландина E₂ [10]. Аналогичные данные выявлены и в экспериментальных моделях ОА [11, 12].

Известно, что при ОА происходит увеличение экспрессии ядерного фактора транскрипции NF-κB. Предполагается, что сигнальные пути, опосредованные NF-κB, запускаются при ОА продуктами повреждения тканей [13].

Помимо участия в воспалительных процессах при ОА провоспалительные медиаторы, в первую очередь интерлейкин 6 и ФНО-альфа, играют немаловажную роль в формировании хронического болевого синдрома. В частности, они задействованы в развитии периферической сенсibilизации ноцицепторов суставов, а нейропептиды снижают порог их чувствительности [12, 14, 15].

Имеются данные, указывающие на роль макрофагов в патогенезе заболевания. В нормальной синовиальной оболочке они являются основным типом иммунных клеток, а при ОА увеличивается число синовиальных макрофагов, продуцирующих металлопротеиназы и цитокины [16, 17]. Недавнее исследование показало, что количество активированных макрофагов в коленном суставе у пациентов с ОА коррелирует с тяжестью заболевания и его прогрессированием [18].

Исторически макрофаги принято разделять на провоспалительные и противовоспалительные в зависимости от ответа моноцитов на стимулы *in vitro*. Однако последние исследования выявили существенную гетерогенность синовиальных макрофагов при ОА [19]. РНК-секвенирование синовиальных макрофагов позволило разделить их на две подгруппы. При ОА с клиническими признаками воспаления в синовиальной оболочке преобладали так называемые активированные макрофаги, проявляющие высокую фагоцитарную способность. Количество макрофагов при данном типе ОА в отличие от «классического» ОА было достоверно выше ($p < 0,01$), а образцы синовиальной оболочки с высокими пропорциями макрофагов экспрессировали высокие уровни белка клеточной пролиферации Ki67.

Считается, что наличие фрагментов хрящевой ткани в суставной щели вследствие дегенерации хряща связано с местным воспалительным ответом и прогрессированием ОА. Для подтверждения этой гипотезы была проведена работа по совместному культивиро-

Неврология



ванию макрофагов и фрагментов хряща *in vitro* с целью изучения изменений, происходящих в макрофагах, и их роли в воспалительном процессе. Фрагменты хряща мышей изучали с использованием сканирующего электронного микроскопа и анализатора размера частиц. Оказалось, что макрофаги, культивированные с фрагментами хряща, высвобождают значительно более высокие концентрации ФНО-альфа, интерлейкина 6 и оксида азота, чем контрольные клетки. Экспрессия генов ФНО-альфа, интерлейкина 6 и металлопротеиназы 9 тоже была значительно выше в стимулированных макрофагах. Таким образом, результаты исследования подтвердили способность фрагментов хрящевой ткани запускать провоспалительную активность макрофагов [20]. В небольшом пилотном исследовании с участием пациентов с гонартрозом сообщалось о введении меченого агониста фолатных рецепторов с целью идентификации активированных макрофагов. Оценка проводилась при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. В 76% случаев обнаружили положительный сигнал в капсуле, синовиальной оболочке и субхондральной кости. Более того, присутствие активированных макрофагов в структурах коленного сустава коррелировало с рентгенологическими изменениями [18].

Некоторые факторы роста также играют немаловажную роль в развитии ОА. Например, трансформирующий фактор роста бета 1 (ТФР-бета-1) в латентной форме выделяют многие типы клеток, в том числе макрофаги. Воспалительные стимулы, активирующие макрофаги (протеазы, активные формы кислорода), стимулируют высвобождение активного фактора роста и могут привести к нерегулируемым изменениям в сигнальном пути ТФР-бета-1, который лежит в основе воспаления. В качестве доказательства приводятся результаты недавних исследований, которые показали, что ТФР-бета-1/SMAD-сигнальный

каскад регулирует экспрессию циклооксигеназы 2, основного провоспалительного фермента, в различных типах клеток. В экспериментальной модели ОА у мышей гистопатологическое исследование подтвердило, что ингибирование ТФР-бета-1-сигнального пути лозартаном в течение семи месяцев приводило к уменьшению дегенерации суставного хряща височно-нижнечелюстного и коленного суставов [21].

Интересное и важное направление в изучении патогенеза ОА – установление предикторов развития заболевания. Большой интерес представляют результаты недавней работы J. Zupan и соавт., которые изучали образцы хряща и субхондральной кости лиц без клинических проявлений заболеваний суставов. Авторы планировали определить, могут ли антиоксидантные ферменты, воспалительные цитокины и факторы роста быть связаны с преостеоартритом. Экспланты тканей были фенотипированы в соответствии с градацией, принятой Международным обществом по изучению ОА, и исследованы с помощью микрокомпьютерной томографии. Кроме того, проводился скрининг образцов тканей на экспрессию маркеров воспаления методом количественной полимеразной цепной реакции. Концентрация фактора роста сосудистого эндотелия А была повышена в образцах хряща у пациентов с ранними (доклиническими) дегенеративными изменениями в хрящевой или костной ткани. Авторы предполагают, что повышенная концентрация фактора роста сосудистого эндотелия А связана с развитием ОА в будущем [22].

Еще одно пилотное исследование по определению предикторов развития ОА было проведено Y. Bai и соавт. Дизайн работы основан на изучении полиморфизма гена интерлейкина 17. Полиморфизм генов интерлейкина 17A rs2275913 и интерлейкина 17F rs763780 установлен у 594 пациентов с ОА коленного сустава и 576 здоровых добровольцев.

Результаты показали, что полиморфизм в локусе гена интерлейкина 17A rs2275913 ассоциировался с риском ОА коленного сустава (после корректировки по индексу массы тела, полу, возрасту, курению и употреблению алкоголя). У лиц с генотипом rs763780 также был выше риск развития гонартроза. Уровень интерлейкина 17 в сыворотке у пациентов с ОА коленного сустава был значительно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,001$) [23].

Интересно, что в последние годы некоторые авторы вернулись к первоначальной теории о взаимосвязи старения и ОА, но уже с позиций новых знаний о патогенезе заболевания. Была выдвинута гипотеза об общих механизмах старения организма и различных патологий, в частности атеросклероза, болезни Альцгеймера, сахарного диабета второго типа, остеопороза и ОА. Предполагается, что все эти состояния имеют общий механизм, характеризующийся низкопрофильным, или слабым, провоспалительным статусом, нарушением регуляции иммунного ответа и апоптоза [24–26]. Под слабым воспалительным статусом понимают избыточную экспрессию провоспалительных цитокинов и факторов роста, усиление окислительного стресса, приводящего к накоплению метаболитов кислорода, снижение способности к аутофагии. Эта микровоспалительная среда ведет к ускоренной дегенерации суставного хряща.

В работе S. Ashraf и соавт. описаны фенотипические изменения в хондроцитах, происходящие в процессе старения, а также изменение их секреторной функции – уменьшение синтеза гликопротеинов, протеогликанов и коллагена II с переключением на синтез коллагена X [27]. Изменение протеогликанов заключается в уменьшении их молекулярной массы, в результате чего нарушается их способность к взаимодействию с гиалуроновой кислотой. Отчасти этим объясняют приобретение ими (наряду с продуктами распада хондроцитов и коллагена)



антигенных свойств. Из-за этого индуцируется аутоиммунное воспаление, что подтверждено обнаружением иммунных комплексов в пораженном суставном хряще и синовиальной оболочке. В зарубежной литературе предложен специальный термин *chondrocyte senescence*, под которым понимают все возрастные изменения в хондроцитах, обусловленные внутренними и внешними стресс-индуцированными факторами. Получено подтверждение сильной корреляции между старением хряща, аутофагией и воспалением [28, 29].

В отношении окислительного стресса есть данные о его взаимосвязи с повреждением ДНК и уменьшением длины теломер, что в свою очередь может играть роль в развитии ОА [30, 31]. G. Zhai и соавт. показали, что укорочение теломер в периферических лейкоцитах коррелировало с рентгенологическими признаками ОА кисти [32, 33]. Вопрос о том, как процесс укорочения теломер связан с системным воспалением у пожилых людей, еще требует дальнейшего изучения. Однако уже сейчас известно, что одним из путей может быть регуляция синтеза некоторых цитокинов. Например, было показано, что более короткая длина теломер ассоциируется с повышенными уровнями ФНО-альфа и интерлейкина 6 [34].

Недавние исследования подтвердили, что стареющие клетки имеют особый фенотип, для которого характерно образование ассоциированных со старением гетерохроматина ингибитора циклинзависимой киназы и бета-галактозидазы. Было обнаружено, что бета-галактозидаза так же, как и циклинзависимая киназа, в повышенной концентрации присутствует только в образцах хряща пациентов с ОА [35–37].

Старение организма ведет к изменениям и в иммунной системе. Одно из новых направлений изучения патогенеза ОА – оценка природы и активности лейкоцитов, что необходимо для понимания влияния иммунных механиз-

мов на заболевание. В недавнем исследовании F. Ponchel и соавт. провели фенотипирование лейкоцитов периферической крови у 114 пациентов с ОА. При сравнении со здоровым контролем у пациентов с ОА коленного сустава была повышена пропорция клеток CD8+, при этом снижения уровня Т-лимфоцитов, наблюдаемого у здоровых людей в процессе старения, не отмечалось [38]. Значение выявленных изменений, касающихся лимфоцитов периферической крови, при ОА еще предстоит дополнительно изучить.

Научный интерес также представляет исследование лейкоцитарного состава синовиальной жидкости и синовиальной оболочки. P.S. McCabe и соавт. установили положительную корреляцию между концентрацией лейкоцитов в синовиальной жидкости коленного сустава при ОА и ее объемом, определяемым с помощью магнитно-резонансной томографии [39]. В недавних исследованиях с использованием проточной цитометрии обнаружено повышение содержания CD14+ макрофагов и CD4+ Т-лимфоцитов в синовиальной мембране, причем количество синовиальных CD4+ клеток коррелировало с интенсивностью боли [40, 41].

Лечение: роль нестероидных противовоспалительных препаратов

Многочисленные доказательства важной роли воспаления в развитии ОА служат патогенетическим обоснованием назначения таким пациентам нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Хорошо известно, что эффект НПВП связан с подавлением продукции циклооксигеназы, что приводит к снижению синтеза простагландинов. Кроме того, важнейшим свойством препаратов этого класса является способность снижать концентрацию провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов 1 и 6. Однако не все эффекты НПВП обусловлены их противовоспалительной активностью. Ряд препаратов могут

проникать через гематоэнцефалический барьер и препятствовать восприятию ноцицептивной афферентации нейронами спинного мозга. Предполагается, что НПВП могут воздействовать на нейромедиаторы возбуждения, в частности на глутамат, и снижать повышенную возбудимость центральных нейронов [42].

Как известно, применение НПВП у пожилых пациентов с ОА несколько ограничено из-за высокой частоты сопутствующей патологии. При этом помимо системных нежелательных реакций некоторые НПВП могут оказывать неблагоприятное действие на суставной хрящ, заключающееся в угнетении синтеза простагландинов и пролиферации хондроцитов, что тоже ограничивает их назначение пациентам с ОА [43]. Однако не все препараты действуют одинаково. Например, по данным J.T. Dingle и соавт., весь класс НПВП условно можно разделить на три группы. Первую группу составляют препараты, угнетающие синтез составляющих хрящевого матрикса, – индометацин, напроксен и ибупрофен. Во вторую группу входят препараты с нейтральным действием на хрящ – пироксикам и набуметон. В третью группу – препараты, обладающие стимулирующим действием, – тенидап и ацеклофенак [44]. Схожие результаты получили L. Blot и соавт., которые также изучали действие ацеклофенака, мелоксикама и диклофенака на метаболизм протеогликанов и гиалуроната в образцах хряща пациентов с ОА. Положительный эффект на метаболизм хрящевой ткани оказывали ацеклофенак и мелоксикам в концентрации, соответствующей их содержанию в синовиальной жидкости [45].

Учитывая приведенные данные, применение ацеклофенака у пациентов с ОА, нуждающихся в противовоспалительной терапии, наиболее предпочтительно. Ацеклофенак (Аэртал® – оригинальный НПВП компании «Гедеон Рихтер») представляет собой дериват фенилуксусной кислоты.

Неврология



Препарат быстро всасывается после приема внутрь и достигает максимальной концентрации в плазме крови через 1,25–3 часа, а еще через два часа он обнаруживается в синовиальной жидкости в концентрации около 60% от уровня в плазме. Период полувыведения препарата составляет четыре часа, его эффективность сопоставима с неселективными НПВП. Ацеклофенак ингибирует оба изофермента циклооксигеназы с преимущественным угнетением циклооксигеназы 2. Показано, что ацеклофенак и диклофенак подавляют продукцию циклооксигеназы 2 в одинаковой мере – на 97%. Однако если циклооксигеназу 1 ацеклофенак подавляет на 46%, то диклофенак – на 82%, что в конечном итоге сказывается на частоте развития нежелательных реакций [46].

Важно отметить, что помимо блокады циклооксигеназы имеются данные о подавлении препаратом синтеза ключевого провоспалительного цитокина – интерлейкина 1-бета [47], а также стимуляции синтеза антагониста рецепторов интерлейкина 1-бета в хондроцитах человека [48]. В исследованиях *in vitro* ацеклофенак снижал экспрессию и синтез интерлейкина 1-бета на 35–49%, а ФНО-альфа – на 46% [49].

Еще один механизм противовоспалительного эффекта ацеклофенака обеспечивается его способностью угнетать экспрессию молекул клеточной адгезии, в частности L-селектин, подавляя тем самым адгезию нейтрофилов к эндотелию [50].

Исследования эффективности и переносимости ацеклофенака начаты достаточно давно. Большой интерес представляют результаты сравнительных исследований эффективности ацеклофенака и диклофенака. Известно, что диклофенак натрия обладает выраженным противовоспалительным эффектом, и некоторые ученые до сих пор считают его золотым стандартом эффективности НПВП. В 1995 г. D.E. Ward и соавт. представили данные о том, что

эффект ацеклофенака в отношении болевого синдрома у пациентов с ОА коленных суставов сопоставим с диклофенаком [51]. В ходе 12-недельного многоцентрового рандомизированного слепого исследования у 397 больных ОА, принимавших ацеклофенак в дозе 200 мг/сут или диклофенак в дозе 150 мг/сут, была показана высокая эффективность ацеклофенака в отношении уменьшения боли. При этом на фоне его приема достоверно реже возникали осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Выводы, полученные в этом исследовании, подтверждают точку зрения о выраженном противовоспалительном эффекте ацеклофенака.

Результаты сравнения ацеклофенака и диклофенака, по данным масштабного 12-месячного исследования SAMM, приведены E. Hasikinson и соавт. [52]. Ацеклофенак в дозе 200 мг/сут назначался 7890 пациентам с различными ревматическими заболеваниями, 2252 пациента принимали диклофенак в дозе 150 мг/сут. Анализ полученных данных показал значительное преимущество ацеклофенака в отношении безопасности: число нежелательных явлений в группе ацеклофенака было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группе диклофенака. Особенно это касалось осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта – 10,6% в группе ацеклофенака против 15,2% в группе диклофенака ($p < 0,001$).

В 2014 г. опубликованы данные систематического обзора литературы, проведенного с использованием баз данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials. В обзор были включены исследования эффективности нескольких НПВП при ОА коленных суставов с длительностью терапии не менее шести недель. Эффект лечения оценивался с помощью Индекса выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера, при этом учитывался исходный уровень боли – высокий (более 60 мм

по Визуальной аналоговой шкале) и низкий (менее 60 мм по Визуальной аналоговой шкале). Три препарата: эторикоксиб, целекоксиб и ацеклофенак – получили самые высокие оценки по способности снижать интенсивность боли в коленных суставах [53].

В метаанализ P.V. Patel и соавт. (2017) были включены рандомизированные контролируемые исследования эффективности ацеклофенака у пациентов с подтвержденным диагнозом ОА коленного сустава. В исследованиях оценивалась эффективность и/или безопасность ацеклофенака по сравнению с другими НПВП (диклофенаком, пироксикамом, напроксеном) или ацетаминофеном. Работы, в которых в качестве контроля использовались плацебо, опиоидные анальгетики или комбинации НПВП, не рассматривались. Все включенные испытания, кроме одного, были двойными слепыми. Эффективность лечения оценивалась по таким показателям, как уменьшение интенсивности боли и улучшение функции сустава. При оценке боли в общей сложности проанализированы данные по 761 пациенту в группе ацеклофенака и 758 в контрольных группах. Значимых различий в уменьшении интенсивности боли в группе ацеклофенака по сравнению с контролем обнаружено не было. Влияние на функцию суставов оценивалось у 809 пациентов, принимавших ацеклофенак, и 900 пациентов в контрольных группах. Анализ показал, что Аэртал® (ацеклофенак) был более эффективен, чем другие НПВП. В отношении безопасности авторы не обнаружили существенных различий по частоте возникновения нежелательных явлений между ацеклофенаком и препаратами сравнения. Сообщается о 306 побочных эффектах в группе ацеклофенака и 341 – в контрольных группах. При этом частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта была на 31% ниже у пациентов, принимавших ацеклофенак. Значимых различий между группами в ко-



личестве пациентов, прервавших участие в исследовании, не было [54].

Последние годы проводятся экспериментальные исследования по разработке новых направлений использования ацеклофенака при ОА. В 2014 г. М. Bishnoi и соавт. представили результаты применения конъюгированного с хондроитинсульфатом ацеклофенака и неконъюгированных твердых липидных наночастиц для внутрисуставного введения пациентам с ОА. Липидные наночастицы *in vitro* способствовали длительному постепенному высвобождению лекарственного средства – в течение более 24 часов. Дальнейшее изучение эффективности *in vivo* выявило увеличение поглощения препарата коленным суставом [55].

S. Dasgupta и соавт. также изучали возможность использования липидных наночастиц для аппликации противовоспалительных лекарственных средств. Было доказано, что твердое состояние липидных частиц обеспечивает эффективную инкапсуляцию и контролируемое высвобождение лекарственного средства. Липидные наночастицы готовили методом высокоскоростной гомогенизации и ультразвука с фиксированным количеством ацеклофенака (10%). *In vivo* было обнаружено, что составы на основе липидных наночастиц имеют преимущество для местной доставки ацеклофенака [56].

Проводились исследования по сравнению эффективности и переносимости ацеклофенака с быстрым и контролируемым высвобождением при ОА. В шестинедельном сравнительном исследовании, проведенном А. Pareek и соавт., куда были включены 285 пациентов с гонартрозом (143 принимали ацеклофенак с контролируемым высвобождением, 142 – ацеклофенак с быстрым высвобождением), статистически значимых различий в эффективности и переносимости двух форм препарата получено не было [57]. Y.W. Moon и соавт. оценили четырехнедельное применение разных форм ацеклофенака у пациентов с ОА коленных суставов. Результаты терапии проанализированы у 125 пациентов (в возрасте от 40 до 70 лет): 62 принимали ацеклофенак с контролируемым высвобождением в дозе 200 мг один раз в день, а 63 пациентов – ацеклофенак с быстрым высвобождением в стандартной дозе по 100 мг два раза в день. Анализ результатов (оценка интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале и объема движений в коленном суставе) показал отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами. В обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение уровня боли и улучшение сгибания в коленном суставе по окончании терапии. Нежелательные реакции чаще регистрировались

среди пациентов, принимавших ацеклофенак с контролируемым высвобождением, – 22,8% против 12,1% в группе, принимавшей обычный ацеклофенак ($p = 0,129$) [58]. Результаты еще одного сравнительного исследования двух форм ацеклофенака, выполненного J.H. Yang и соавт., опубликованы в 2017 г. В нем приняли участие 100 пациентов с болью в нижней части спины (по 50 в каждой группе). При отсутствии различий в эффективности на фоне приема ацеклофенака с контролируемым высвобождением несколько чаще развивались гастроинтестинальные нежелательные реакции (изжога, тошнота, боли в эпигастрии) ($p > 0,05$). Кроме того, у пациентов этой группы чаще развивались отеки ($p < 0,05$) [59]. Необходимо отметить, что для более точной оценки спектра нежелательных реакций на фоне применения разных форм ацеклофенака требуется проведение исследований с анализом данных больших когорт пациентов.

Таким образом, согласно данным исследований, Аэртал® (ацеклофенак) обладает выраженным противовоспалительным эффектом и хорошим профилем безопасности, используется для лечения пациентов с ревматической патологией, причем потенциальный хондропротективный эффект делает его одним из наиболее востребованных препаратов при ОА. *

Неврология

Литература

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 573–588.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003.
3. Фоломеева О.М., Эрдеc Ш.Ф. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации // www.rlsnet.ru/articles_461.htm.
4. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
5. Murray C.J., Atkinson C., Bhalla K. et al. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries and risk factors // JAMA. 2013. Vol. 310. № 6. P. 591–608.
6. Wallace I.J., Worthington S., Felson D.T. et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114. № 35. P. 9332–9336.
7. National joint registry for England, Wales, Northern Ireland, and the Isle of Man. 13th Annual Report. UK, 2016.
8. Hedbom E., Häuselmann H.J. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation // Cell. Mol. Life Sci. 2002. Vol. 59. № 1. P. 45–53.
9. Pickvance E.A., Oegema T.R., Thompson R.C. Immunolocalization of selected cytokines and proteases in canine articular cartilage after transarticular loading // J. Orthop. Res. 1993. Vol. 11. № 3. P. 313–323.
10. Jia T., Cai M., Ma X. et al. Oridonin inhibits IL-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes by activating PPAR- γ // Int. Immunopharmacol. 2019. Vol. 69. P. 382–328.



11. Tu C., Huang X., Xiao Y. et al. Schisandrin A inhibits the IL-1 β -induced inflammation and cartilage degradation via suppression of MAPK and NF- κ B signal pathways in rat chondrocytes // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. ID 41.
12. Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology // *Biorheology.* 2002. Vol. 39. № 1–2. P. 237–246.
13. Agarwal S., Long P., Seyedain A. et al. A central role for the nuclear factor-kappaB pathway in anti-inflammatory and proinflammatory actions of mechanical strain // *FASEB J.* 2003. Vol. 17. № 8. P. 899–901.
14. Nees T.A., Rosshirt N., Reiner T. et al. Inflammation and osteoarthritis-related pain // *Schmerz.* 2019. Vol. 33. № 1. P. 4–12.
15. Malemud C.J. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date // *Drugs Aging.* 2010. Vol. 27. № 2. P. 95–115.
16. Van Lent P.L., Blom A.B., van der Kraan P. et al. Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor beta-mediated osteophyte formation // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 1. P. 103–111.
17. Bondeson J., Blom A.B., Wainwright S. et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 3. P. 647–657.
18. Kraus V.B., McDaniel G., Huebner J.L. et al. Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016. Vol. 24. № 9. P. 1613–1621.
19. Wood M.J., Leckenby A., Reynolds G. Macrophage proliferation distinguishes 2 subgroups of knee osteoarthritis patients // *JCI Insight.* 2019. Vol. 4. № 2. ID 125325.
20. Hamasaki M., Terkawi M.A., Onodera T. et al. A novel cartilage fragments stimulation model revealed that macrophage inflammatory response causes an upregulation of catabolic factors of chondrocytes in vitro // *Cartilage.* 2019. [Epub ahead of print].
21. Thomas M., Fronk Z., Gross A. et al. Losartan attenuates progression of osteoarthritis in the synovial temporomandibular and knee joints of a chondrodysplasia mouse model through inhibition of TGF- β 1 signaling pathway // *Osteoarthritis Cartilage.* 2019. Vol. 27. № 4. P. 676–686.
22. Zupan J., Vrtačnik P., Cör A. et al. VEGF-A is associated with early degenerative changes in cartilage and subchondral bone // *Growth Factors.* 2018. Vol. 36. № 5–6. P. 263–273.
23. Bai Y., Gao S., Liu Y. et al. Correlation between interleukin-17 gene polymorphism and osteoarthritis susceptibility in Han Chinese population // *BMC Med. Genet.* 2019. Vol. 20. № 1. ID 20.
24. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 908. P. 244–254.
25. Ventura M.T., Casciaro M., Gamgemi S., Buquicchio R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation // *Clin. Mol. Allergy.* 2017. Vol. 15. ID 21.
26. Rezuş E., Cardoneanu A., Burlui A. et al. Review the link between inflammaging and degenerative joint diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. № 3. ID E614.
27. Ashraf S., Cha B.H., Kim J.S. et al. Regulation of senescence associated signaling mechanisms in chondrocytes for cartilage tissue regeneration // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016. Vol. 24. № 2. P. 196–205.
28. Mobasheri A., Matta C., Zákány R., Musumec G. Chondro-senescence: definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis // *Maturitas.* 2015. Vol. 80. № 3. P. 237–244.
29. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes // *Aging.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 166–175.
30. Salvioli S., Capri M., Valensin S. et al. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology // *Curr. Pharm. Des.* 2006. Vol. 12. № 24. P. 3161–3171.
31. Maggio M., Guralnik J.M., Long D.L., Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway // *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006. Vol. 61. № 6. P. 575–584.
32. Zhou H.W., Lou S.Q., Zhang K. Recovery of function in osteoarthritic chondrocytes induced by p16INK4a-specific siRNA in vitro // *Rheumatology.* 2004. Vol. 43. № 5. P. 555–568.
33. Zhai G., Aviv A., Hunter D.J. et al. Reduction of leucocyte telomere length in radiographic hand osteoarthritis: a population-based study // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 11. P. 1444–1448.
34. Pes G.M., Lio D., Carru C. et al. Association between longevity and cytokine gene polymorphisms: a study in Sardinian centenarians // *Aging Clin. Exp. Res.* 2004. Vol. 16. № 3. P. 244–248.
35. Wang Q., Rozelle A.L., Lepus C.M. et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. № 12. P. 1674–1679.
36. Campisi J. Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011. Vol. 21. P. 107–112.
37. Price J.S., Waters J.G., Darrach C. et al. The role of chondrocyte senescence in osteoarthritis // *Aging Cell.* 2002. Vol. 1. № 1. P. 57–65.
38. Ponchel F., Burska A.N., Hensor E.M. et al. Changes in peripheral blood immune cell composition in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23. № 11. P. 1870–1878.
39. McCabe P.S., Parkes M.J., Maricar N. et al. Synovial fluid white cell count in knee osteoarthritis: association with structural findings and treatment response // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 1. P. 103–107.
40. Moradi B., Rosshirt N., Tripel E. et al. Unicompartamental and bicompartamental knee osteoarthritis show different patterns of mononuclear cell infiltration and cytokine release in the affected joints // *Clin. Exp. Immunol.* 2015. Vol. 180. № 1. P. 143–154.
41. Klein-Wieringa I.R., de Lange-Brokaar B.J., Yusuf E. et al. Inflammatory cells in patients with endstage knee osteoarthritis: a comparison between the synovium and the infrapatellar fat pad // *J. Rheumatol.* 2016. Vol. 43. № 4. P. 771–778.
42. Насонов Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // *PMЖ.* 2003. Т. 11. № 23. С. 1280–1284.
43. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // *PMЖ.* 2005. Т. 13. № 8. С. 539–543.
44. Dingle J.T., Parker M. NSAID stimulation of human cartilage matrix synthesis: a study of the mechanism of action of aceclofenac // *Clin. Drug Invest.* 1997. Vol. 14. № 5. P. 353–362.

10 лет **АЭРТАЛ**[®]
успеха в РОССИИ

**БЕЗОПАСНОСТЬ
ИМЕЕТ
ЗНАЧЕНИЕ!***



Таблетки



Крем



Порошок
для приготовления
суспензии



Оригинальный ацеклофенак¹ с широкой
линейкой форм выпуска²



Выбор врачей №1 среди НПВС по эффективности
применения и ЖКТ-безопасности³



Высокая приверженность пациентов
к терапии⁴

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ grls.rosminzdrav.ru. // 2. Инструкции по медицинскому применению препарата Аэртал таблетки №: П N013504/01, Аэртал порошок для приготовления суспензии №: ЛП-001886, Аэртал крем №: ЛП-001289. // 3. По итогам Russian Pharma Awards 2017 в номинации «Препарат выбора среди НПВС по эффективности применения и ЖКТ-безопасности». // 4. Lemmel E., Leeb B., Bast J.; et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Current Med. Res. And Op. 2002; Vol. 18 (3): 146-53. // *Безопасность медикаментозной терапии.

Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Материал для специалистов здравоохранения.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»: г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: (495) 987-18-80. E-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55. E-mail: centr@g-richter.ru. www.g-richter.ru



45. Blot L., Marselis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // Br. J. Pharmacol. 2000. Vol. 131. № 7. P. 1413–1421.
46. Hinz B., Rau T., Auge D. et al. Aceclofenac spares cyclooxygenase 1 as a result of limited but sustained biotransformation to diclofenac // Clin. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 74. № 3. P. 222–235.
47. Насонова В.А. Ацеклофенак – безопасность и эффективность // РМЖ. 2003. Т. 11. № 5. С. 235–238.
48. Maneiro E., López-Armada M.J., Fernández-Sueiro J.L. et al. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 12. P. 2692–2699.
49. Martel-Pelletier J., Cloutier J.M., Pelletier J.P. Effects of aceclofenac and diclofenac on synovial inflammatory factors in human osteoarthritis // Clin. Drug Invest. 1997. Vol. 14. № 3. P. 226–232.
50. Akimoto H., Yamazaki R., Hashimoto S. et al. 4-hydroxyaceclofenac suppresses the interleukin-1 induced production of promatrixmetalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocyte // Eur. J. Pharmacol. 2000. Vol. 401. № 3. P. 429–436.
51. Ward D.E., Veys E.M., Bowdker J.M., Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis // Clin. Rheumatol. 1995. Vol. 14. № 6. P. 656–662.
52. Haskinsson E., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multi-centre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 2000. Vol. 17. P. 1–7.
53. Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W. et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis // Mod. Rheumatol. 2018. Vol. 28. № 6. P. 1021–1028.
54. Patel P.B., Patel T.K. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Rheumatol. 2017. Vol. 4. № 1. P. 11–18.
55. Bishnoi M., Jain A., Hurkat P., Jain S.K. Aceclofenac-loaded chondroitin sulfate conjugated SLNs for effective management of osteoarthritis // J. Drug Target. 2014. Vol. 22. № 9. P. 805–812.
56. Dasgupta S., Ghosh S.K., Ray S., Mazumder B. Solid lipid nanoparticles (SLNs) gels for topical delivery of aceclofenac in vitro and in vivo evaluation // Curr. Drug Deliv. 2013. Vol. 10. № 6. P. 656–666.
57. Pareek A., Chandurkar N., Gupta A. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study // J. Pain. 2011. Vol. 12. № 5. P. 546–553.
58. Moon Y.W., Kang S.B., Kim T.K., Lee M.C. Efficacy and safety of aceclofenac controlled release in patients with knee osteoarthritis: a 4-week, multicenter, randomized, comparative clinical study // Knee Surg. Relat. Res. 2014. Vol. 26. № 1. P. 33–42.
59. Yang J.H., Suk K.S., Lee B.H. et al. Efficacy and safety of different aceclofenac treatments for chronic lower back pain: prospective, randomized, single center, open-label clinical trials // Yonsei Med. J. 2017. Vol. 58. № 3. P. 637–643.

Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: a Sigh Through the Prism of Pathogenesis

Ye.M. Zaytseva, PhD, A.V. Kuzin, PhD

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Yelena M. Zaytseva, zay.ele@mail.ru

The article discusses the epidemiology, pathogenesis and treatment of osteoarthritis, the most common disease of the musculoskeletal system. According to numerous studies, the development of the disease is accompanied by the increase in the synthesis of a number of pro-inflammatory mediators and growth factors, such as interleukins 1, 6, 8, 15, tumor necrosis factor alpha, transforming growth factor beta 1, which support inflammation and contribute to the development of catabolic processes in articular cartilage and subchondral bone. The significant role of inflammation in the disease development justifies pathogenetically the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It is stressed that many years of application experience, as well as the results of randomized clinical trials and meta-analysis data, indicate high efficiency of aceclofenac, according to which the drug is not inferior to both: non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs, including diclofenac, and selective inhibitors of cyclooxygenase 2. It significantly reduces the intensity of pain and improves the functional state of the joints in patients with osteoarthritis of different localization. With significant suppression of cyclooxygenase 2 (97%), the drug reduces the expression of cyclooxygenase 1 by only 46%, which explains its good profile of gastrointestinal tolerability. In addition, aceclofenac inhibits the synthesis of key inflammatory cytokines – interleukins 1-beta and tumor necrosis factor alpha, expresses cell adhesion molecules (L-selectin), and stimulates the synthesis of interleukin 1-beta receptor antagonist in chondrocytes. The important advantage of aceclofenac is the absence of negative effect on the metabolism of articular cartilage. Taken in account these data, aceclofenac appears to be one of the most popular drugs in patients with osteoarthritis in need of anti-inflammatory therapy.

Key words: osteoarthritis, inflammatory mediators, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac, Airtal

20-23 ИЮНЯ 2019, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Конгресс-отель «Прибалтийская Park Inn»,
ул. Кораблестроителей, 14



БЕЛЫЕ НОЧИ

Петербургский международный
онкологический форум

**...БОЛЬШЕ
ЧЕМ ОНКОЛОГИЯ**



Реклама

FORUM-ONCO.RU

Организационный
комитет:

+7 (812) 439 95 82

При научной поддержке:



ФГБУ
НМИЦ ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н. Петрова
Минздрава России

Организатор:



АССОЦИАЦИЯ
ОНКОЛОГОВ
СЕВЕРО-ЗАПАДА



Тактика ведения пациентов с болью в спине и конечностях

Н.В. Вахнина, к.м.н., Е.Ю. Калимеева, к.м.н.

Адрес для переписки: Наталья Васильевна Вахнина, nvakhnina71@mail.ru

Для цитирования: Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Тактика ведения пациентов с болью в спине и конечностях // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 14. С. 36–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-14-36-42

В статье рассматриваются принципы диагностики и лечения пациентов с болью в спине и конечностях в зависимости от этиопатогенетического варианта (скелетно-мышечная боль, дискогенная радикулопатия, туннельная невропатия и их сочетание – синдром двойного аксоплазматического сдавления). Анализируются общепринятые терапевтические методы, а также предлагаются новые подходы, особенно актуальные для сложных клинических ситуаций.

Ключевые слова: боль в спине и конечностях, дискогенная радикулопатия, скелетно-мышечная боль, туннельная невропатия, синдром двойного аксоплазматического сдавления, декскетопрофен, нимесулид, дипиридамо

Боль в спине и конечностях – распространенное патологическое состояние среди трудоспособного населения нашей планеты. Боль пояснично-крестцовой локализации наряду с большим депрессивным расстройством вошла в число десяти самых частых причин нетрудоспособности в период с 1990 по 2013 г. в 188 странах мира [1]. Такая боль, особенно при хроническом течении, способна значительно снизить качество жизни и ограничить работоспособность пациентов.

Этиология

Боль в спине и конечностях может вызываться разными причинами. Чаще всего (более чем в 90% случаев) боль носит скелетно-мышечный (неспецифический) характер и связана с дисфункцией суставов и связок позвоночного столба, патологией межпозвонковых дисков, напряжением паравертебральных и иных мышц. Существенно реже встречается дискогенная радикулопатия, которая

возникает в результате компрессии спинномозгового корешка грыжей межпозвонкового диска (приблизительно 5% от всех случаев боли в спине). К самому редкому варианту боли в спине (1–3% случаев) относятся так называемые специфические боли, которые развиваются на фоне опасных заболеваний: травмы, остеопороза, объемного образования, инфекционного поражения позвоночника, миеломной болезни и др. [2].

Скелетно-мышечная боль

Скелетно-мышечная боль – боль, не связанная с морфологическим повреждением структур центральной или периферической нервной системы. Это самый распространенный вариант боли в спине, причем самый благоприятный по течению и прогнозу в любом возрасте. Тяжелее протекает хроническая скелетно-мышечная боль (длительностью свыше 12 недель). Хронизации болевого синдрома способствуют такие факторы, как неправильное представление о причинах и прогнозе

боли, недостаточная физическая активность, наличие другой хронической боли, эмоционально-поведенческие нарушения и расстройства сна [3–5].

Дискогенная радикулопатия

Дискогенная радикулопатия развивается вследствие компрессии спинномозгового корешка грыжей межпозвонкового диска, проявляется болью и чувствительными нарушениями в зоне иннервации соответствующего корешка, также возможны парезы иннервируемых мышц и выпадение/снижение соответствующего рефлекса. Патогенез дискогенной радикулопатии включает компрессионные, воспалительные и иммунологические механизмы [6]. В веществе грыжи диска значительно увеличивается концентрация фосфолипазы А₂, что способствует высвобождению арахидоновой кислоты и повышению уровня лейкотриенов и тромбоксанов [7]. В отечественных работах показано, что в формировании компрессионной радикулопатии также играют роль нарушения микроциркуляции [8]. Невропатический болевой компонент возникает в результате компрессии, отека, ишемии и внутриневрального воспаления, а позже аксональной дегенерации и повреждения миелина иммунными механизмами на фоне непосредственного токсического воздействия веществ грыжи диска. Ноцицептивный компонент боли при радикулопатии вызван активацией ноцицепторов самих корешков и твердой мозговой оболочки под воздействием провоспалительных продуктов превращения арахидоновой кислоты. Пояснично-крестцовые корешки



более чувствительны к компрессии из-за быстрого сдавления вен, которое приводит к отеку и интраневральному воспалению [9].

Туннельные невропатии

Туннельные невропатии – группа синдромов, которые связаны с компрессией нервов в области анатомических сужений (туннелей или каналов) [10]. Эти каналы образованы костями, связками, мышцами и другими анатомическими структурами. Такие мононевропатии часто развиваются на фоне эндокринных заболеваний (сахарного диабета, гипотиреоза), гормональной перестройки (менопаузы, беременности, лактации), болезней суставов, амилоидоза, паранеопластического синдрома, некоторых других заболеваний, а также у здоровых людей после длительного пребывания в специфических позах (например, на корточках). В литературе описано более 30 туннельных невропатий [11]. Патофизиология туннельной невропатии включает не только механическое повреждение (микротравмы) нервных пучков и гиперфиксацию нерва в туннеле вследствие увеличения объема периневральных тканей, но и ишемию в результате сдавления *vasa nervorum* [11, 12]. Нарушение микроциркуляции нервных волокон сопровождается увеличением проницаемости мембран для белков. Компрессия и отек структур нерва вызывают структурные изменения шванновских клеток, приводящие к демиелинизации. Повышается внутринеуральное давление, затрудняется газообмен между аксонами и капиллярами, что приводит к гипоксии. Кроме того, нарушается аксональный транспорт.

Развитие туннельной невропатии у беременных связывают с отеками и «разрыхлением» соединительной ткани, вызванными повышением в крови уровня полипептида релаксина [12]. Нередко развитие туннельной невропатии происходит на фоне позднего гестоза [12, 13]. Чаще всего при беременности развивается синдром запястного канала [13]. Туннельные невропатии, возникшие во время беременности, обычно спонтанно регрессируют после родоразрешения. Однако при сильной выраженности

они могут приводить к нарушению сна, ограничению ежедневной активности и даже инвалидизации пациенток. Иногда соответствующие жалобы могут сохраняться или, наоборот, только появляться в период лактации, затрудняя грудное вскармливание [13].

Синдром двойного аксоплазматического сдавления

При синдроме двойного (или множественного) аксоплазматического сдавления нарушается аксональный транспорт нервного ствола на двух и более уровнях (например, на уровне корешка и более дистального анатомического туннеля) [10–12, 14]. Не всегда понятно, какое поражение развилось раньше: корешка или периферического нерва. Считается, что при длительном умеренном страдании корешка, не вызывающем острую дискогенную радикулопатию, появление симптомов туннельной невропатии происходит быстрее [12].

Существует несколько гипотез о механизмах формирования синдрома двойного аксоплазматического сдавления [15, 16]. Так, предполагается роль нарушений лимфатического или венозного оттока в проксимальном отделе с последующим дистальным повреждением нервного ствола. По некоторым данным, патология шейного отдела позвоночника вызывает изменение биомеханики руки, что в итоге приводит к развитию туннельной невропатии [16]. Концепция синдрома двойного аксоплазматического сдавления позволяет в ряде случаев объяснить жалобы на боль в проксимальных относительно туннеля отделах конечности, недостаточную результативность оперативного лечения и, наоборот, неожиданный положительный эффект от эпидуральной блокады или мануальных манипуляций на шейном отделе позвоночника при туннельной невропатии верхней конечности [11, 14–16].

Диагностика

Прежде всего необходимо выявить происхождение боли в спине. Первостепенное значение имеют сбор жалоб, данные анамнеза и клинического обследования. Для исключения специфической природы боли в соот-

ветствии с отечественными и международными рекомендациями могут проводиться дополнительные обследования: рентгенография, магнитно-резонансная или компьютерная томография позвоночника, электронейромиография, лабораторные анализы [17–21].

И скелетно-мышечная боль, и боль при дискогенной радикулопатии могут иррадиировать в руку или ногу или сопровождаться каким-либо другим дискомфортом в конечностях. При дискогенной радикулопатии в отличие от скелетно-мышечной боли могут наблюдаться признаки невропатической боли: жгучий характер, онемение, покалывание, зуд, парестезии, ощущение «как от удара током», болезненная реакция на местное холодное воздействие, а также нарушение чувствительности в зоне иннервации корешка и/или парезы индикаторных мышц [6]. Надо учитывать, что подобные признаки могут отмечаться и при туннельных невропатиях верхних и нижних конечностей.

Если туннельная невропатия сочетается со скелетно-мышечной болью аналогичной локализации, это может вызвать значительные диагностические трудности. В подобных ситуациях важно как можно точнее определить зону онемения и чувствительных нарушений, что не всегда удается сделать вследствие особенностей методологии исследования чувствительности. Тогда верный диагноз помогают установить параклинические исследования. Стимуляционная электронейромиография позволяет точно локализовать уровень повреждения нерва (в месте типичного сдавления, нетипичном месте, проксимальном отделе нервного ствола), а магнитно-резонансная томография – подтвердить или опровергнуть наличие грыжи межпозвонокового диска соответствующей локализации.

Лечение

Скелетно-мышечная боль

Пациентов с неосложненной острой скелетно-мышечной болью прежде всего следует проинформировать о благоприятном прогнозе заболевания, рекомендовать поддерживать разумную двигательную активность.

Неврология



Для скорейшей компенсации состояния, обезболивания и восстановления двигательной и социальной активности, что в свою очередь предотвращает хронизацию болевого синдрома, назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [18–20].

При хронической скелетно-мышечной боли информирование и обучение пациентов играют еще более важную роль. Пациентам с хронической болью показано посещение специальных школ боли в спине и сеансов когнитивно-поведенческой терапии. Среди необходимых рекомендаций – проработка правильных двигательных стереотипов, увеличение двигательной активности, посещение занятий лечебной гимнастикой, коррекция расстройств сна и тревожно-депрессивных нарушений. Из лекарственных средств могут использоваться антидепрессанты, которые на нейрорхимическом уровне восстанавливают нормальный баланс между ноцицептивной и антиноцицептивной системами головного мозга [3, 17]. Пациентам с выраженным мышечно-тоническим синдромом и при острой, и при хронической скелетно-мышечной боли целесообразно также назначать миорелаксанты.

Дискогенная радикулопатия

При дискогенной радикулопатии нужно доступно рассказать пациентам о причинах боли, большой вероятности спонтанного уменьшения размеров грыжи, необходимости сохранения двигательной активности на адекватном уровне. Для временного ослабления выраженности болевого синдрома рекомендуется выполнять эпидуральные блокады с глюкокортикоидными в сочетании с местными анестетиками. Оперативное лечение проводится при неэффективности консервативных методов [20].

Применение НПВП не входит в ряд методов лечения дискогенной радикулопатии с доказанной эффективностью, но своевременное достаточное обезболивание имеет исключительное значение. Практический опыт свидетельствует, что НПВП при дискогенной радикулопатии эффективно купируют боль, что может объясняться присутствием скелетно-мышечных

компонентов боли (ирритацией болевых рецепторов наружных отделов межпозвоночного диска, связочного и суставного аппарата позвоночника, сопутствующего рефлекторного мышечно-тонического синдрома). При признаках невропатической боли и недостаточном обезболивании целесообразно дополнительно назначить антиконвульсанты, хотя пока не накоплено достаточно надежных доказательств их эффективности при дискогенной радикулопатии [20].

Туннельная невропатия

Лечение туннельной невропатии проводится не только консервативными, но и хирургическими методами, включая радикальный метод – уменьшение объема сдавливающих нервный ствол тканей. Абсолютными показаниями к оперативному вмешательству служат стремительное прогрессирование симптоматики, грубые чувствительные и двигательные расстройства и выраженный плохо купируемый болевой синдром [12, 22]. Операция проводится с целью улучшения или сохранения на имеющемся уровне функции конечности. Нередко к хирургическому вмешательству прибегают только после исчерпания ресурсов консервативного лечения, включающего немедикаментозные и лекарственные методы.

Немедикаментозная терапия включает лечение положением с использованием ортезов и других приспособлений, обеспечивающих более выгодное положение нерва в месте вероятного сдавления. Применяют мануальную терапию и специфические упражнения, направленные на расслабление мышц, которые вызывают компрессию нерва [11, 12].

К достаточно быстрым и эффективным методам лечения туннельной невропатии относятся локальные инъекции (блокады) местными анестетиками с НПВП или глюкокортикоидными в область туннеля (канала или окружающих нерв тканей). Данная процедура снижает отек, воспаление и боль в зоне компрессии. Кроме того, обсуждаются ремиелинизирующие эффекты глюкокортикоидов. Для выполнения блокад врач должен обладать соответствующими навыками. Может

также возникнуть необходимость проконтролировать ход выполнения процедуры с помощью ультразвукового исследования, рентгеноскопии или компьютерной томографии.

Возможно местное неинвазивное лечение: применение компрессов с глюкокортикоидными, местными анестетиками, НПВП, димексидом. Последний, помимо улучшения транспортировки лекарственных препаратов вглубь тканей, обладает и собственным противовоспалительным эффектом [12].

При выраженном болевом синдроме высокую эффективность демонстрируют НПВП, а при преобладании невропатического компонента – антиконвульсанты. Учитывая полиэтиологичность туннельной невропатии, в каждом конкретном случае могут быть использованы различные препараты, направленные на коррекцию основного заболевания (гипогликемические средства, тиреоидные гормоны и некоторые другие).

В качестве патогенетической терапии при туннельной невропатии часто назначают витамины группы В, препараты альфа-липовой кислоты, препараты, улучшающие микроциркуляцию (дипиридамол, пентоксифиллин и др.) [11, 12, 22].

Терапия туннельной невропатии во время беременности и лактации ограничена из-за вероятности нежелательного воздействия препаратов на плод или ребенка. Могут применяться лечение положением (при синдроме карпального канала) и блокады с глюкокортикоидными (гидрокортизоном) [13].

Синдром двойного аксоплазматического сдавления

Лечение синдрома двойного аксоплазматического сдавления должно быть направлено на все подтвержденные (или предполагаемые) уровни поражения нервного волокна. Обязательный этап – быстрое и качественное обезболивание, для чего с успехом могут применяться НПВП. В случаях, когда выражен невропатический компонент и НПВП недостаточно эффективны, например при дискогенной радикулопатии и туннельной невропатии, могут использоваться антиконвульсанты. Как и при туннельной



невропатии, при синдроме двойного аксоплазматического сдвигания проводится местное инвазивное и неинвазивное лечение на уровне компрессии периферического нерва, включая местные блокады и компрессы с глюкокортикостероидами. Целесообразно назначение витаминов группы В, препаратов альфа-липоевой кислоты и средств, влияющих на микроциркуляцию. Предполагается, что вазотропная терапия воздействует не только на уровне туннеля, но и в местах более проксимального страдания нерва.

Нестероидные противовоспалительные препараты: принципы выбора

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется значительное число НПВП, большая часть которых сопоставима по эффективности. Выбор препарата определяется не только ожидаемым результатом терапии, но и главным образом профилем безопасности и переносимости. Преимущества имеют НПВП, которые позволяют достичь максимального обезболивания в минимальный срок [20].

НПВП блокируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), представленную в организме двумя изоформами – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая из них является физиологической, а вторая – патологической, поскольку образуется в воспалительном очаге. Выделяют более селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы), менее селективные (нимесулид, мелоксикам) и неселективные (декскетопрофен, ибупрофен, диклофенак, напроксен, кеторолак, кетопрофен и др.).

Известно, что подавление ЦОГ-1 часто сопровождается развитием таких желудочно-кишечных осложнений, как боли в животе, вздутие, обострение язвенной болезни, желудочно-кишечное кровотечение. Следовательно, безопасный в отношении желудочно-кишечного тракта НПВП должен ингибировать преимущественно ЦОГ-2. Для минимизации вероятности эрозивно-язвенных осложнений на фоне приема НПВП пациентам с повышенным риском развития НПВП-гастропатии рекомендовано назначение сопутствующей те-

рапии ингибиторами протонной помпы [5, 20].

Еще одна группа частых нежелательных явлений при приеме НПВП – осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (повышение артериального давления, тромбоз эмболические осложнения, отеки). Такие побочные эффекты связывают с селективным подавлением синтеза простаглицина, что обусловлено ингибированием ЦОГ-2. Подавление синтеза простаглицина оказывает сосудорасширяющее и антитромбоцитарное действие, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. При этом не происходит ингибирования синтеза тромбоксана, ответственного за вазоконстрикцию, агрегацию тромбоцитов и пролиферацию сосудов [5, 23, 24]. Следовательно, пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений лучше назначать менее селективные НПВП. Некоторые НПВП (напроксен, ибупрофен), по данным исследований, могут подавлять анти-тромбоцитарный эффект аспирина, а умеренно или высоко селективные ингибиторы ЦОГ-2 не оказывают подобного действия [25, 26]. Таким образом, умеренно селективные НПВП характеризуются сбалансированным риском развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений [5].

При приеме различных НПВП описаны и гепатотоксические побочные эффекты [27, 28].

Некоторые НПВП могут снижать эффективность диуретиков и антигипертензивных препаратов, что требует контроля и при необходимости коррекции базисной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

У пациентов с нарушением функции почек одновременное применение ингибиторов ЦОГ и антагониста ангиотензина II или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента может привести к прогрессирующей почечной недостаточности.

В клинической практике хорошо зарекомендовал себя умеренно селективный ЦОГ-2 ингибитор нимесулид (Нимесил®) [22, 29]. Он применяется более чем в 50 странах мира

и является одним из самых назначаемых НПВП в России [30].

Высокая степень безопасности нимесулида подчеркивается в многочисленных отечественных и международных публикациях. Так, K.D. Rainsford в систематическом обзоре отмечает его значительную анальгетическую, противовоспалительную и антипиретическую активность [30]. Препарат относительно редко вызывал желудочно-кишечные нежелательные явления. Риск отрицательного влияния нимесулида на сердечно-сосудистую систему был ниже, чем у коксибов [30].

По данным многоцентрового контролируемого исследования, применение нимесулида, ацеклофенака и ибупрофена сопровождалось наименьшими рисками кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими НПВП [31]. В большом эпидемиологическом исследовании проанализировано 10 608 сообщений о серьезных побочных эффектах применения НПВП, зарегистрированных с 1988 по 2000 г. Частота желудочно-кишечных осложнений при приеме нимесулида оказалась приблизительно в два раза ниже (10,4%), чем на фоне использования диклофенака (21,2%), кетопрофена (21,7%) и пироксикама (18,6%). Отмечена также меньшая токсичность нимесулида и кетопрофена у пожилых пациентов по сравнению с диклофенаком и пироксикамом [32]. У лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль нимесулида при назначении однократных и многократных/повторных доз не изменялся.

Оценка результатов лечения 8,5 млн человек (проект SOS) показала, что минимальными рисками в отношении развития острого инфаркта миокарда обладали нимесулид и кетопрофен, а максимальный риск наблюдался при употреблении кеторолака [33].

Нимесулид способен ингибировать выделение гистамина, что позволяет использовать его у пациентов со склонностью к развитию аспириновой астмы.

В 12-месячном отечественном исследовании установлены эффективность и хорошая переносимость длительного применения нимесулида: препарат назначался женщинам с болевым

Неврология



синдромом, развившимся на фоне остеоартроза коленных суставов. После года наблюдения нимесулид продемонстрировал более высокую эффективность, чем парацетамол, однако и частота нежелательных сердечно-сосудистых событий в группе нимесулида также была выше. Однако все зафиксированные осложнения не требовали госпитализации и существенного изменения терапии [28]. Среди часто используемых НПВП следует также отметить препараты кетопрофена (кетопрофен, декскетопрофен). Декскетопрофен представляет собой выделенный из рацемической смеси правовращающий стереоизомер кетопрофена. Только правовращающий стереоизомер (декскетопрофен) демонстрирует выраженное антиноцицептивное действие в существенно меньших дозах и реже вызывает побочные эффекты по сравнению с рацемической смесью (кетопрофеном). Высокая эффективность декскетопрофена подтверждается в большом количестве публикаций. В ряде исследований показаны хорошая эффективность и переносимость декскетопрофена в лечении острой и хронической люмбагии [34, 35]. По данным некоторых исследований, декскетопрофен обладает большей анальгетической активностью по сравнению с парацетамолом, лорноксикамом [36, 37] и диклофенаком [34]. В систематическом обзоре 35 исследований, посвященных применению декскетопрофена при острых или хронических болевых синдромах различного происхождения ($n = 6380$), установлена сходная эффективность декскетопрофена с другими НПВП и комбинацией опиоида и парацетамола [38]. В нескольких исследованиях изучалась эффективность применения декскетопрофена для снижения выраженности послеоперационной боли различной локализации, причем пациенты могли получать трамадол по требованию. На фоне приема декскетопрофена пациенты реже нуждались в дополнительной обезболивании [39–41]. Водорастворимая треметамоловая соль декскетопрофена составляет основу оригинального препарата Дексалгин®. Степень очистки препарата от левовращающего изомера со-

ставляет 99,9% [42, 43]. Использование активного изомера и короткий период полувыведения декскетопрофена заметно снижают риск развития серьезных побочных явлений [42, 43]. Важная характеристика препарата – возможность смешивания в одном шприце с растворами гепарина, морфина, теофиллина или лидокаина. Например, комбинация с лидокаином позволяет повысить эффективность и уменьшить дозу декскетопрофена при введении в триггерные точки пациентам с миофасциальным болевым синдромом, тем самым снижая вероятность развития нежелательных явлений [44]. Такой вариант может быть выбран, если пациент страдает сахарным диабетом, что ограничивает применение глюкокортикостероидов для блокады при туннельной невропатии. Для уменьшения риска желудочно-кишечных побочных эффектов некоторые авторы предлагают назначать неселективный НПВП Дексалгин на короткий срок с дальнейшим переходом на умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2 Нимесил, если пациент нуждается в длительном лечении. В одном сравнительном исследовании ($n = 60$) показано достоверное повышение эффективности терапии при использовании Нимесила (100 мг/сут в течение 14 дней) после короткого курса Дексалгина (75 мг/сут на протяжении пяти дней) по сравнению с применением только Дексалгина [45].

Возможности вазоактивной терапии

Вазоактивная терапия при поражении периферических нервов направлена на снижение агрегации форменных элементов крови и нормализацию кровотока на уровне капилляров [46]. Среди средств, которые улучшают микроциркуляцию и которые можно применять при различных вариантах боли в спине и конечностях (дискогенной радикулопатии, туннельной невропатии или синдроме двойного аксоплазматического сдавления), интерес представляет вазотропный препарат дипиридамола (Курантил). Его антиагрегантные свойства обусловлены взаимодействием с A1- и A2-аденозиновыми рецепторами. Помимо антиагрегантного действия дипиридамола влияет на реологические свойства крови, повышает эластичность

эритроцитов, обладает сосудорасширяющим и противовоспалительным действием, демонстрирует антиоксидантный эффект [47].

Дипиридамола имеет несколько показаний к применению: лечение и профилактика ишемического поражения мозга, профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности, тромбоэмболии после протезирования клапанов сердца, артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, комплексная терапия нарушений микроциркуляции любого генеза. При одновременном приеме с антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой, гипотензивными средствами дипиридамола усиливает их эффект, что необходимо учитывать при ведении пациентов.

Основываясь на эффективности дипиридамола при нарушениях микроциркуляции различного генеза и локализации, можно говорить о целесообразности его включения в комплексную терапию туннельной невропатии, дискогенной радикулопатии, а также предполагаемого синдрома двойного аксоплазматического сдавления, особенно когда адресное (локальное) воздействие на все уровни компрессии неосуществимо.

Отечественные авторы изучали эффективность комбинации дипиридамола (Курантила) и препарата альфа-липоевой кислоты при диабетической невропатии. Трехмесячное наблюдение показало, что при добавлении к альфа-липоевой кислоте Курантила в дозе 50 мг два раза в день пациенты реже жаловались на боль и онемение, у них достоверно снизилась степень нарушения температурной и поверхностной чувствительности [46].

Принимая во внимание частое развитие туннельной невропатии у беременных и ограничения по использованию у них различных лекарственных препаратов, применение в таких случаях дипиридамола (Курантила) представляется перспективным. Особенно это актуально в тех случаях, когда лечение положением неэффективно или неприемлемо. Использование Курантила у беременных одновременно снижает риск развития плацентарной недостаточности. Следует оговориться, что подобное назначение всегда



должно быть согласовано с акушером-гинекологом.

Заключение

При жалобах на боль в спине и конечностях необходимо учитывать описанные этиопатогенетические варианты (скелетно-мышечную боль, дискогенную радикулопатию, туннельную невропатию и их сочетание – синдром двойного аксоплазматического сдавления) и связанные с ними диагностические трудности. Терапия должна быть основана

на правильно поставленном диагнозе и по возможности направлена на все уровни поражения.

Есть несколько общепринятых и доказанных терапевтических методов лечения боли в спине и конечностях (например, НПВП при скелетно-мышечной боли, эпидуральные блокады и оперативное вмешательство при дискогенной радикулопатии). Однако они не всегда позволяют добиться результата, особенно при комплексной проблеме или сопутствующих заболеваниях и состояниях (в частности,

при беременности). Другие методы требуют дополнительного подтверждения эффективности в ходе клинических исследований, но уже сейчас можно говорить об их безопасности и предполагать патогенетическую целесообразность их использования. Например, применение дипиридамола при туннельной невропатии, синдроме двойного аксоплазматического сдавления, дискогенной радикулопатии в суточной дозе 75–100 мг, возникновении туннельной невропатии на фоне беременности и лактации и др. *

Литература

- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016. Vol. 388. № 10053. P. 1545–1602.
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care // *Eur. Spine J*. 2010. Vol. 19. № 12. P. 2075–2094.
- Калимеева Е.Ю., Парфенов В.А. Оптимизация ведения пациентов с неспецифической болью в нижней части спины // *Медицинский совет*. 2016. № 9. С. 18–22.
- Воробьева О.В. Боль в спине – «флаги» опасности // *Справочник поликлинического врача*. 2014. № 1. С. 26–29.
- Баринов А.Н., Пархоменко Е.В., Махинов К.А. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. Вып. 49. Неврология и психиатрия. № 5. С. 40–50.
- Подчуфарова Е.В. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010. № 3. С. 22–29.
- Piperno M., Hellio le Graverand M.P., Reboul P. et al. Phospholipase A2 activity in herniated lumbar discs. Clinical correlations and inhibition by piroxicam // *Spine*. 1997. Vol. 22. № 18. P. 2061–2065.
- Миронов С.П., Ветрилэ С.Т., Крупаткин А.И., Швец В.В. Микроциркуляция нервных корешков и твердой мозговой оболочки до и после дискэктомии при поясничных болях // *Вестник травматологии и ортопедии*. 2006. № 3. С. 57–61.
- Глауров А.Г. Нарушения венозного кровообращения и методы его коррекции при вертеброгенных радикулярных синдромах // *Сосудистые заболевания нервной системы*. М.: Медицина, 1986. С. 33–34.
- Евтушенко С.К., Евтушевская А.Н., Марусиченко В.В. Туннельные невропатии. Трудности диагностики и терапии // *Международный неврологический журнал*. 2015. № 1. С. 25–30.
- Москвитин А.В., Васильев Ю.Н., Шабунина А.А. и др. Туннельные синдромы: аспекты патогенеза, мануальная и медикаментозная терапия: учебное пособие для врачей. Иркутск: ИГМУ, 2013.
- Мозолевский Ю.В., Баринов А.Н. Комплексное лечение туннельных невропатий нижних конечностей // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013. № 4. С. 10–21.
- Егорова Т.И. Компрессионно-ишемические невропатии в акушерско-гинекологической практике (клиника, диагностика, лечение): автореф. ... канд. мед. наук. СПб., 1997.
- Kane P.M., Daniels A.H., Akelman E. Double crush syndrome // *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. 2015. Vol. 23. № 9. P. 558–562.
- Vigneri S., Sindaco G., Zanella M. et al. Interventional treatment for neuropathic pain due to combined cervical radiculopathy and carpal tunnel syndrome: a case report // *Clin. Case Rep*. 2017. Vol. 5. № 4. P. 414–418.
- Russell B.S. Carpal tunnel syndrome and the «double crush» hypothesis: a review and implications for chiropractic // *Chiropr. Osteopat*. Vol. 16. ID 2.
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // *Eur. Spine J*. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S192–S300.
- Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // *Eur. Spine J*. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S169–191.
- Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // *Eur. J. Neurol*. 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–1188.
- Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline, No. 59. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016.
- Aoki Y., Sugiura S., Nakagawa K. et al. Evaluation of nonspecific low back pain using a new detailed visual analogue scale for patients in motion, standing, and sitting: characterizing nonspecific low back pain in elderly patients // *Pain Res. Treat*. 2012. Vol. 2012. ID 680496.
- Пизова Н.В. Клиника, диагностика и терапия некоторых туннельных синдромов верхних конечностей // *РМЖ*. 2017. Т. 25. № 21. С. 1548–1552.
- Clark D.W., Layton D., Shakir S.A. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology // *Drug Saf*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 427–456.
- Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic // *FASEB J*. 2004. Vol. 18. № 7. P. 790–804.
- Meek I.L., Vonkeman H.E., Kasemier J. et al. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin:



- a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 69. № 3. P. 365–371.
26. Brune K., Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal antiinflammatory drugs // *J. Pain Res.* 2015. Vol. 8. P. 105–118.
 27. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.
 28. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2019. Vol. 14. № 1. ID e0209264.
 29. Алексеева Л.И., Картаев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка) // *Научно-практическая ревматология.* 2009. № 4. С. 64–72.
 30. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology.* 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
 31. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Saf.* 2004. Vol. 27. № 6. P. 411–420.
 32. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug Saf.* 2001. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
 33. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. № 11. ID e0204746.
 34. Brzeziński K., Wordliczek J. Comparison of the efficacy of dexametopfen and diclofenac in treatment of non-specific low back pain // *Ann. Agric. Environ. Med.* 2013. Special Issue 1. P. 52–56.
 35. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexametopfen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain // *Clin. Drug Investig.* 2007. Vol. 27. № 8. P. 533–543.
 36. Esparza-Villalpando V., Pozos-Guillén A., Masuoka-Ito D. et al. Analgesic efficacy of preoperative dexametopfen trometamol: a systematic review and meta-analysis // *Drug Dev. Res.* 2018. Vol. 79. № 2. P. 47–57.
 37. Demirozogul E., Yilmaz A., Ozen M. et al. Intravenous dexametopfen versus paracetamol in non-traumatic musculoskeletal pain in the emergency department: a randomized clinical trial // *Am. J. Emerg. Med.* 2019. [Epub ahead of print].
 38. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexametopfen in acute and chronic pain // *BMC Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 8. ID 11.
 39. Шавловская О.А. Дексетопрофена трометамол в терапии дорсалгии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016. Т. 116. № 9. С. 88–92.
 40. Kılıçkaya R., Güleç E., Ünlügenç H. et al. A comparative study of the efficacy of IV dexametopfen, lornoxicam, and diclofenac sodium on postoperative analgesia and tramadol consumption in patients receiving patient-controlled tramadol // *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* 2015. Vol. 43. № 3. P. 174–180.
 41. Kelsaka E., Güldoğuş F., Cetinoğlu E. Effect of intravenous dexametopfen use on postoperative analgesic consumption in patients with lumbar disc surgery // *Agri.* 2014. Vol. 26. № 2. P. 82–86.
 42. Исайкин А.И., Рожков Д.А., Шевцова Г.Е. Мышечный фактор при поясничных болях. Мифы и реальность // *Эффективная фармакотерапия.* 2017. Вып. 31. Неврология и психиатрия. № 3. С. 78–85.
 43. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Иваноков А.Н., Джутова Э.Д. Дексетопрофен в лечении острой боли в спине // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* 2012. № 5. С. 36–40.
 44. Pharmacological management of persistent pain in older persons // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. № 8. P. 1331–1346.
 45. Соловьева Э., Карнеев А., Федин А. Сочетанное применение Дексалгина и Нимесила в стадии обострения дорсопатии // *Врач.* 2007. № 3. С. 67–71.
 46. Аль-Замиль М.Х. Комбинирование дипиридамол с препаратами альфа-липовой кислоты при лечении диабетической невропатии у пациентов с подтвержденными признаками ретинопатии // *Клиническая неврология.* 2008. № 3. С. 35–39.
 47. Kim H.H., Liao J.K. Translational therapeutics of dipyrindamole // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. № 3. P. 39–42.

Tactics of Management of Patients with Back and Limb Pain

N.V. Vakhnina, PhD, Ye.Yu. Kalimeyeva, PhD

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Natalya V. Vakhnina, nvakhnina71@mail.ru

The article highlights the principles of diagnosis and treatment of patients with back and limb pain depending on the etiopathogenetic variant (musculoskeletal pain, disk syndrome, tunnel neuropathy and their combination – double crush syndrome). Analyzed the common methods of treatment and new approaches to therapy in various clinical situations are proposed.

Key words: pain in the back and limbs, disk syndrome, musculoskeletal pain, tunnel syndrome, double crush syndrome, dexametopfen, nimesulide, dipyrindamole

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

Второе полугодие

24 сентября

XIII научно-практическая конференция
«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции»

2-3 октября

XVII научно-практическая конференция
«Современные проблемы педиатрии»

22 октября

XI научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ) по материалам конгрессов Европейского общества кардиологов, Европейского респираторного общества, международных конгрессов по гастроэнтерологии и эндокринологии 2019»

15 ноября

II Международная научно-практическая конференция в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«Боль: от симптома к диагнозу и рациональному лечению»

22 ноября

X юбилейная научно-практическая конференция
«РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ» с симпозиумом «Успехи в лечении заболеваний органов дыхания у детей»

4 декабря

XIV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИЙ ПРОХОДЯТ ТЕМАТИЧЕСКИЕ ВЫСТАВКИ

(812) 274-08-62, 327-76-22 EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU WWW.DISCOVERYMED.RU



Персонализированный подход к выбору НПВП – фантазия или реальность? Диалог клинического фармаколога и невролога

Сегодня для эффективного купирования боли и воспаления, как правило, применяются нестероидные противовоспалительные препараты, которые широко представлены на фармацевтическом рынке (зарегистрировано несколько сотен наименований). При таком многообразии средств практикующему врачу бывает сложно выбрать один-единственный препарат для конкретного пациента. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Берлин-Хеми Менарини», рассматривались принципы назначения индивидуальной терапии при болевом синдроме с позиции доказательной медицины.



К.м.н.
М.С. Елисеев

Заведующий лабораторией микрорекристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ отметил, что боль в спине – одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью к врачу общей практики, хирургу или неврологу. На первичном приеме внимание врача должно быть сфокусировано на исключении серьезных патологических состояний, при которых нужна специализированная помощь. К признакам серьезной патологии при боли в спине (так называемым красным флажкам) относятся анемия, онкологические заболевания и инвазивные вмешательства в анамнезе, недавняя травма, нарушение чувствительности, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного

Поражение позвоночника. Всегда ли очевиден диагноз?

белка, лихорадка, возраст пациента до 18 и старше 50 лет.

Трудности ведения пациентов с болью в спине, необходимость тщательного диагностического поиска и принципы определения терапевтической стратегии М.С. Елисеев проиллюстрировал на клинических примерах.

Пациент Х., 52 года. В ноябре 2018 г. госпитализирован в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой по направлению из Ярославской области, наблюдался в лаборатории спондилоартритов. Однако результаты проведенного в лаборатории обследования не выявили какого-либо воспаления в телах позвонков, поэтому диагноз «спондилоартрит» был исключен.

Анализ «красных флажков» заставил обратить внимание на имеющиеся у пациента лейкоцитоз и воспалительный характер боли.

В ходе проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружены грыжи Шморля огромных размеров. Однако грыжи Шморля, как правило, болевых ощущений не вызывают. Кроме того, из анамнеза известно, что боли в поясничном отделе, достаточно острые, без радиаций, впервые появились пять-шесть лет назад и носили транзиторный характер. Грыж, по результатам проведенной в 2012 г. МРТ, у пациента не было. Таким

образом, боль в спине у пациента Х. не связана с дегенеративно-деструктивными поражениями позвоночника, а вызвана другими причинами.

Из истории болезни известно про дебют артрита первого плюснефалангового сустава в 2005 г. Обследование по месту жительства выявило повышенный уровень мочевой кислоты (более 500 мкмоль/л). При обострениях пациент получал терапию нимесулидом (препарат Нимесил) 200 мг/сут с эффектом, в том числе при острых болях в спине. С 2013 г. отмечается хронизация артрита с вовлечением суставов стоп, голеностопных, коленных, локтевых суставов, суставов кистей. Уровень мочевой кислоты стабильно высокий – 400–600 мкмоль/л, но уратснижающая терапия не проводилась. Более детальное изучение МРТ, выполненной в 2018 г., позволило определить наличие не только грыж Шморля, но и гиперинтенсивных теней, которые могли быть тофусами. Тофусы образуются при естественном течении подагры и отсутствии адекватной уратснижающей терапии в среднем через десять лет от дебюта заболевания¹. Пациенту выполнена компьютерная томография, по результатам которой был установлен симптом «пробойника», типичный для подагрической артропатии. Таким образом, результаты магнитно-резонансной и компьютерной томографий, данные

¹ Елисеев М.С. Поражение позвоночника при подагре // РМЖ. 2016. Т. 24. № 2. С. 85–89.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми Менарини»

анамнеза, наличие «красных флажков» в виде лейкоцитоза и воспаления послужили основанием для постановки диагноза «хроническая тофусная подагра», которая и стала причиной возникновение боли в спине.

М.С. Елисеев привел другой клинический пример. Больной Ч., 28 лет. Дебют заболевания произошел в возрасте 24 лет в виде приступа артрита первого плюснефалангового сустава, который был купирован с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В возрасте 26–28 лет у него развился хронический артрит с формированием подкожных тофусов в области стоп, кистей. Купирование обострений артрита осуществлялось препаратом Нимесил в течение трех – пяти дней.

Почему в обоих клинических случаях пациенты использовали именно нимесулид (препарат Нимесил)? Как известно, подагра характеризуется высокой интенсивностью болевых ощущений во время приступа. Нимесил оказывает максимально быстрый анальгетический эффект, что связано с его способностью накапливаться в кислой среде и легко проникать в очаг воспаления. Результаты собственного исследования докладчика продемонстрировали

более быстрый и выраженный обезболивающий эффект Нимесила у пациентов с подагрой в первые часы и дни приема препарата по сравнению с диклофенаком при более высоком профиле безопасности. Кроме того, Нимесил не только преимущественно ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) 2, но и подавляет агрегацию и миграцию нейтрофилов, а также выработку медиаторов воспаления, в частности интерлейкина 6 – одного из ключевых медиаторов воспаления при подагре². Когда у пациента Ч. в 27 лет случился приступ острой боли в пояснице, иррадиировавшей в правое бедро и голень, болевой синдром в течение месяца был полностью купирован Нимесилом. К 28 годам состояние пациента ухудшилось: отмечалось прогрессирование боли в пояснице с развитием корешковой симптоматики, нарушением функции тазовых органов. Больной был госпитализирован в отделение нейрохирургии, где после проведения МРТ ему был поставлен неутешительный диагноз «остеогенное заболевание L1–L5, предварительно саркома». Пациенту выполнена операция – ламинэктомия позвонков L1–L5 с микрохирургическим удалением экстрадуральной опухоли.

После гистологического исследования диагноз саркомы не подтвердился, были выявлены нарушение белкового обмена, подагра (уровень мочевой кислоты – 547 мкмоль/л). Пациенту назначено лечение колхицином 1 мг/сут, аллопуринолом 100 мг/сут и бензбромароном 50 мг/сут. Первые два препарата оказались неэффективны и были отменены. Бензбромарон, несмотря на эффективность, тоже был отменен из-за пятикратного повышения уровня трансаминаз через шесть месяцев терапии. Только после назначения фебуксостата, как только тот был зарегистрирован в России, состояние пациента улучшилось: через год артрит не рецидивировал, а подкожные тофусы постепенно редуцировались. Завершая выступление, М.С. Елисеев отметил, что поражение позвоночника при подагре – не редкое проявление болезни и соответствующая симптоматика, особенно тофусная форма заболевания, обуславливает необходимость проведения лучевой диагностики. Симптоматическая терапия, назначаемая для купирования острой боли при подагре, стандартна: НПВП, в частности Нимесил, колхицин или короткий курс глюкокортикостероидов.

Неврология

Роль и место нестероидных противовоспалительных препаратов в современном мире таргетной биологической терапии

Как отметила профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Марина Владимировна ЖУРАВЛЕВА, НПВП остаются основным средством лечения острой и хронической боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением, поскольку только для НПВП характерно сочетание противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих свойств.

С учетом широкого использования НПВП не теряют актуальности вопросы безопасности их применения. Один из аспектов, снижающий безопасность терапии, – ошибки в названии лекарственных препаратов, которые могут допускать врачи в условиях рутинной практики. Например, в США, по данным проведенного анализа, почти каждая десятая смертельная ошибка связана со смешением наименований³. Однако наибольшую озабоченность вызывают возможные побочные эффекты со стороны желудочно-



Профессор, д.м.н.
М.В. Журавлева

кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. Так, в США на фоне применения несте-

² Kress H.G., Baltov A., Basinski A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.

³ Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // JAMA. 1998. Vol. 279. № 5. P. 1200–1205.



лечивных НПВП зарегистрировано 16 500 летальных исходов в результате желудочно-кишечных осложнений⁴. При этом нежелательные желудочно-кишечные явления на фоне приема НПВП развиваются не только в верхних, но и в нижних отделах ЖКТ⁵. Следует отметить, что возникающие побочные эффекты связаны с механизмом действия НПВП и не зависят от пути введения препаратов. Установлено, что наиболее высоким риском развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ характеризуется кеторолак, наименьшим – нимесулид и целекоксиб⁶. Был проведен метаанализ результатов клинических исследований нимесулида (n = 1274), а также парацетамола, диклофенака, напроксена, кетопрофена, этодолака и других НПВП (n = 1238). Оказалось, что у больных, пролеченных нимесулидом, общая частота побочных реакций со стороны ЖКТ была значительно ниже и составила 8,7% по сравнению с 16,7% у пациентов, получавших другие препараты (p = 0,002). Существующие стратегии защиты ЖКТ предусматривают применение неселективных НПВП совместно с ингибиторами протонной помпы либо селективных ингибиторов ЦОГ-2⁷. Профессор М.В. Журавлева предложила алгоритм выбора НПВП, основанный на оценке степени риска ЖКТ-осложнений и сочетании факторов риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений. Согласно алгоритму, условно селективный препарат нимесулид можно использовать даже при высоком

риске ЖКТ-осложнений в сочетании с ингибиторами протонной помпы⁸. При назначении НПВП на длительный срок необходимо оценивать их кардиоваскулярную безопасность, особенно при наличии у пациента сердечно-сосудистой патологии и сердечно-сосудистых факторов риска. Большое значение это имеет для пациентов пожилого возраста. Согласно критериям Бирса, разработанным Американским гериатрическим обществом, НПВП входят в список лекарственных средств, которые нужно с осторожностью назначать лицам старше 65 лет. Кроме того, возрастные изменения могут повлиять на всасывание, распределение и метаболизм лекарственных средств. Так, после 65 лет масса печени снижается на 25%, а объем печеночного кровотока – на 35–45%, существенно изменяется первая фаза печеночного метаболизма и т.п. Пожилые пациенты часто страдают несколькими заболеваниями, вынуждены принимать большое количество препаратов, а потому у них повышен риск возникновения лекарственных взаимодействий, который увеличивается в зависимости от числа назначенных препаратов, их дозы и особенностей элиминации, а также возраста пациента и соматического состояния его организма. Довольно часто больным, страдающим заболеваниями опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой патологией, приходится принимать НПВП и диуретики, например нимесулид и фуросемид. В открытом проспективном исследовании

показано, что нимесулид при сочетанном приеме с фуросемидом ослабляет натрийуретический и соответственно диуретический эффект фуросемида, приводит к снижению кумулятивной экскреции фуросемида без изменения его почечного клиренса⁹.

В другом исследовании оценивалось фармакокинетическое взаимодействие нимесулида и варфарина у здоровых добровольцев. Достоверных изменений при сочетанном приеме этих препаратов не обнаружено. Однако у нескольких пациентов отмечено усиление антиагрегантной активности, что указывает на необходимость тщательного контроля свертываемости крови при совместном приеме этих препаратов¹⁰.

Еще одно исследование было посвящено выявлению взаимосвязи между приемом антикоагулянтов и НПВП и более высоким риском кровотечений. Согласно полученным результатам, НПВП увеличивал частоту массивных кровотечений до 4,7–13,8 эпизодов на 100 пациенто-лет у пациентов, принимавших эноксапарин и антагонисты витамина К, и до 2,2–9 эпизодов у пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном¹¹. В заключение профессор М.В. Журавлева отметила, что лекарственные препараты – один из факторов, определяющих здоровье человека. Следовательно, к их назначению нужно подходить с особой тщательностью, учитывая данные об эффективности, безопасности, возможном взаимодействии и профиль пациента.

⁴ Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications // J. Rheumatol. 1999. Vol. 56. P. 18–24.

⁵ Lanás A., Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications // Gastroenterol. Clin. North Am. 2009. Vol. 38. № 2. P. 333–352.

⁶ Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2012. Vol. 22. № 4. P. 365–375.

⁷ Graham D.Y., Agrawal N.M., Campbell D.R. et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 2. P. 169–175.

⁸ Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.

⁹ Steinhäuslin F., Munafo A., Buclin T. et al. Renal effects of nimesulide in furosemide-treated subjects // Drugs. 1993. Vol. 46. Suppl. 1. P. 257–262.

¹⁰ Lückner P.W. Report of the study on the possible drug-drug interaction of warfarin and nimesulide in 12 healthy male volunteers // Helsinki. Healthcare. 1993. No. 5686E.

¹¹ Davidson B.L., Verheijen S., Lensing A.W. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 6. P. 947–953.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми Менарини»

Персонализированный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинико-лабораторные корреляции

Профессор, д.м.н. Марина Викторовна ПУТИЛИНА (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) акцентировала внимание участников симпозиума на необходимости индивидуального подхода к выбору методов терапии. Даже если лечение назначено в соответствии с клиническими рекомендациями, а пациент демонстрирует высокую комплаентность, нет абсолютной уверенности, что оно будет успешным. По различным оценкам, на современную фармакотерапию не отвечают 38% больных депрессией, 48% больных мигренью, 50% больных артритами, 52% больных остеопорозом¹². С учетом того что индивидуальный фармакологический ответ на 50% объясняется генетическими особенностями, необходима персонализация применения лекарственных средств. Что надо знать практическому врачу о факторах, влияющих на эффективность НПВП? Во-первых, несмотря на общие физико-химические характеристики, эффект от применения НПВП может быть различным в зависимости от клинического фенотипа болевого синдрома. Во-вторых, ответ пациента может зависеть от режима приема и дозирования, что обусловлено фармакокинетикой препарата. В-третьих, фармакодинамические особенности, физико-химические свойства и механизм действия отдельного НПВП могут не совпадать с механизмами развития заболевания у конкретного больного¹³. Выделяют несколько фенотипов боли. Самый распространенный – метаболический. Он характерен для пациентов

с ожирением и высокой коморбидностью (сахарным диабетом второго типа, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца) в сочетании с суставным синдромом. Фактически ожирение уже можно рассматривать как состояние «хронического воспаления», поэтому у таких пациентов следует определять уровень маркеров воспаления: фактора некроза опухоли альфа, С-реактивного белка и интерлейкина 6. Интерлейкин 6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Его избыточная продукция вызывает повреждение тканей вследствие аутоиммунной реакции, а также соотносится с усилением болевой реакции. В этой связи ингибирование действия интерлейкина 6 посредством НПВП приводит к обезболивающему эффекту¹⁴. Еще один распространенный фенотип боли – диспластический. Он наблюдается у молодых пациентов с частым поражением связок и менисков, развитием энтезита, бурсита, синдрома гипермобильности, причем боль не носит воспалительного характера. При диспластическом фенотипе важную роль играют мутации генов, ответственные за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Для выбора конкретного препарата при диспластическом фенотипе боли следует оценить уровни матричных металлопротеиназ (ММП), которые считаются маркерами ревматоидного артрита, инсульта, гломерулонефрита и поражения сетчатки. Избыточная активность ММП соответствует ускоренной деградации коллагеновых и эластино-



Профессор, д.м.н.
М.В. Путилина

вых волокон соединительной ткани, что наблюдается при активации процессов воспаления в соединительной ткани кости и хряща¹⁵. При воспалительном фенотипе боли отмечаются стойкие боли (в покое, ночью), хронический синовит, зачастую проявляющийся генерализованным остеоартритом. В таких случаях НПВП обычно демонстрируют высокую эффективность¹⁶. Однако далеко не все пациенты с данным фенотипом одинаково отвечают на терапию НПВП. Лабораторная диагностика позволяет выделить два этапа с соответствующими маркерами воспаления. На первом этапе мощными индукторами острофазного ответа считаются интерлейкины 1, 6 и фактор некроза опухоли альфа. На втором этапе, когда острая фаза воспаления стихает, показательными являются скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка. Самая многочисленная когорта пациентов имеет классический фенотип, который характеризуется острой или умеренно выраженной болью (в покое выражена умеренно или отсутствует), без явных признаков синовита. В таких случаях следует оценить уровни интерлейкинов 1,

¹² Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics // Trends Mol. Med. 2016. Vol. 7. № 5. P. 201–204.

¹³ Huskisson E.C., Woolf D.L., Balme H.W. et al. Four new anti-inflammatory drugs: responses and variations // Br. Med. J. 1976. Vol. 1. № 6017. P. 1048–1049.

¹⁴ Azim S., Nicholson J., Rebecchi M.J. et al. Interleukin-6 and leptin levels are associated with preoperative pain severity in patients with osteoarthritis but not with acute pain after total knee arthroplasty // Knee. 2018. Vol. 25. № 1. P. 25–33.

¹⁵ Dong D.M., Yao M., Liu B. et al. Association between the -1306C/T polymorphism of matrix metalloproteinase-2 gene and lumbar disc disease in Chinese young adults // Eur. Spine J. 2007. Vol. 16. № 11. P. 1958–1961.

¹⁶ Marshall M., Nocholls E., Kwok W.Y. et al. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 1. P. 136–141.



6, 17, фактора роста нервов и фактора некроза опухоли альфа.

Таким образом, определять терапевтическую стратегию, в частности выбирать тот или иной НПВП, следует с учетом корреляции фенотипа боли и механизмов действия лекарственных средств. При метаболическом фенотипе боли для быстрого снятия болевого синдрома будет эффективна комбинация «глюкозамина сульфат + Дексалгин», которая показала высокий синергизм в отношении основных маркеров воспаления (фактора некроза опухоли альфа, ММП-17, ядерного фактора «каппа-би», интерлейкина 6)¹⁷. Почему в качестве НПВП при метаболическом фенотипе боли следует назначать Дексалгин (декскетопрофен)? О.А. Громова и соавт. проанализировали практически все часто используемые НПВП. Оказалось, что декскетопрофен обладает дополнительными свойствами, не найденными у препаратов сравнения. Так, он наиболее выраженно ингибировал ЦОГ-2 (при концентрации 10 мкМ 90,9 ± 31% против 35–77 ± 31% для остальных НПВП)¹⁷. Только декскетопрофен продемонстрировал способность конкурентного ингибирования D₂-рецептора простагландина, который непосредственно опосредует эффекты провоспалительного простагландина D₂. Именно для декскетопрофена была наиболее характерна модуляция метаболизма провоспалительных лейкотриенов посредством ингибирования арахидонат-5-липоксигеназы (на 64% при концентрации 10 мкМ, остальные НПВП – 0–55%) и рецептора лейкотриена 1 (на 24% при 10 мкМ, остальные НПВП – 0–23%). Наконец, среди исследованных НПВП декскетопрофен проявлял наиболее выраженные ингибирующие свойства по отношению к различным ММП. Он ингибировал ММП 1, 2, 3, 12, 13 в среднем на 46%, а также высокоэффективно угнетал ядерный фактор «каппа-би» и интерлейкин 6. Кроме того, было показано, что декскетопрофен обладает наиболее благопри-

ятным профилем лекарственного взаимодействия по сравнению с другими часто используемыми НПВП.

Для купирования болевого синдрома при диспластическом фенотипе рекомендована комбинация «глюкозамина сульфат + Нимесил»¹⁷. Дело в том, что пациенты с этим фенотипом боли нуждаются в долгосрочной терапии, а препарат Нимесил может применяться в течение длительного времени с минимальными побочными эффектами. В исследованиях отмечено не только противовоспалительное действие Нимесила, но и его опосредованный эндотелиопротективный эффект. Препарат подавляет синтез металлопротеиназ и повышает выживаемость хондроцитов, уменьшает апоптоз хряща. Нимесил отличается лучшим профилем безопасности по сравнению с диклофенаком, напроксеном при равнозначной эффективности, а также более быстрым анальгетическим и антипиретическим эффектом по сравнению с флурбипрофеном¹⁸.

В отношении нимесулида получено достаточно доказательств того, что он характеризуется низким риском сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и застойная сердечная недостаточность. Риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при лечении нимесулидом значительно ниже, чем при терапии многими другими НПВП, применяющимися у пациентов с острой болью². Классический фенотип боли несколько отличается от других фенотипов. У пациентов с таким фенотипом часто определяются протрузии, боли от которых могут присоединяться к боли при фасеточном синдроме. Для быстрого устранения болевого синдрома на первой неделе лечения назначается Дексалгин в комбинации с хондроитина сульфатом, после чего переходят к Нимесилу в комбинации с глюкозамина сульфатом. «Риск побочных эффектов при такой схеме лечения гораздо ниже», – отметил профессор М.В. Путилина, завершая выступление.

Заключение

Таким образом, применение НПВП с доказанной эффективностью и безопасностью, комплексная оценка их лекарственного взаимодействия, а также фенотипа болевого синдрома составляют основу рациональной фармакотерапии боли, предусматривающей индивидуальный выбор препарата.

Докладчики выделили нимесулид (препарат Нимесил) и декскетопрофен (препарат Дексалгин) как наиболее эффективных и безопасных представителей класса НПВП.

Нимесил характеризуется благоприятным профилем безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта и обладает хорошей эффективностью. Он эффективно уменьшает боль и воспаление, что позволяет широко

использовать его в симптоматической терапии острой боли (боли в спине, пояснице, болевом синдроме при патологии костно-мышечной системы, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов, тендиниты, бурситы), а также остеоартроза.

Дексалгин успешно купирует болевой синдром различного генеза (в том числе послеоперационные, посттравматические боли, боль при метастазах в кости, почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль) и с эффективностью используется в симптоматическом лечении острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в том числе ревматоидного артрита, спондилоартрита, артроза, остеохондроза). *

¹⁷ Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Дифференциальный хемореактивный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации // Современная ревматология. 2018. № 2. С. 36–43.

¹⁸ Беляева И.Б. Современная фармакотерапия остеоартроза // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 21. С. 20–25.



OSTEOPATHY OPEN
международный конгресс

2019



«СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ И СОХРАНЕНИЮ ЗДОРОВЬЯ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ДИАЛОГ»



14 – 16 июня 2019 г., Москва,
гостиничный комплекс «Измайлово Бета», Измайловское шоссе, д. 71, корп. 2Б

Впервые в Москве с 14 по 16 июня 2019 года в соответствии с планом научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации состоится Международный конгресс Osteopathy Open.

Приглашаем принять участие в конгрессе остеопатов и врачей, работающих в различных сферах медицины.



Основные темы научной программы

- Взаимодействие различных специалистов в лечении функциональных расстройств
- Междисциплинарный подход в лечении неврологических и ортопедических пациентов. Реабилитационный потенциал остеопатии
- Функциональные подходы в реабилитации детей
- Тело и эмоция. Остеопатия и психотерапия
- Подходы к лечению функциональных нарушений работы внутренних органов
- Остеопатия, стоматология и логопедия. Пути взаимодействия
- Китайская медицина, рефлексотерапия и остеопатия
- Биодинамический подход в остеопатии
- Возможности коррекции функциональных нарушений метаболизма. Гомеопатия, прикладная кинезиология, диетология



Информация о конгрессе и регистрация на официальном сайте

@ www.osteopathie2019.ru

Оргкомитет конгресса
E-mail: info@osteopathie2019.ru
Tel. +7 (495) 134-25-65

Участие в выставке
Лариса Белая
E-mail: bel@makongress.ru

Официальный оператор конгресса
ООО «МАКО КОНГРЕСС
МЕНЕДЖМЕНТ»
www.makongress.ru

MAKO

Организаторы:





Тревожный век, тревожные сердца

Симпозиум, прошедший при поддержке компании «Эгис», был посвящен современным подходам к диагностике и лечению тревожно-депрессивных расстройств. Ведущие российские эксперты в области неврологии и психиатрии обсудили вопросы классификации и диагностики тревожно-депрессивных расстройств, рассмотрели современные методы фармакотерапии и алгоритмы ведения пациентов с психосоматическими проявлениями тревожно-депрессивных расстройств.



Профессор, д.м.н.
А.С. Аведисова

Открыла симпозиум заслуженный врач РФ, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, д.м.н., профессор Алла Сергеевна АВЕДИСОВА сообщением о современных подходах к классификации и характеристике тревожно-депрессивных расстройств. Она отметила, что современный взгляд на диагностику и особенности течения тревожно-депрессивных расстройств формировался постепенно. В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM) II и III изданий тревога и малые депрессии рассматривались как невроз. Было принято строгое разделение между тревожными

Тревожно-депрессивные расстройства в XXI в.

и депрессивными (аффективными) расстройствами с жесткими критериями исключения, которые были чуть смягчены в классификациях DSM-III-R и DSM-IV. В DSM-V депрессивные и тревожные расстройства по-прежнему строго разделены. Впервые новая категория «смешанное тревожно-депрессивное расстройство» появилась в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра на основании широкой распространенности тревожно-депрессивных расстройств в клинической практике как в общей, так и специализированной медицинской сети. «Это отвечает той ситуации, которую нам приходится наблюдать в нашей работе», – подчеркнула профессор А.С. Аведисова. Коморбидность депрессии с тревогой, по данным исследований, достигает 90%. Особенно высокий уровень коморбидности депрессии отмечается у пациентов с генерализованным тревожным и паническим расстройствами¹.

Сегодня рассматриваются три основные гипотезы взаимосвязи тревоги и депрессии. Сторонники первой гипотезы придерживаются мнения, что тревога и депрессия могут иметь общие клинические симптомы и совпадать по времени возникновения. Однако при этом они являются самостоятельными расстройствами и отражают два

наиболее важных, но отличных состояния человека – страх и печаль. Тревога может быть адаптивным, повышающим копинг-механизмы, а не патологическим, как депрессия, феноменом. В качестве еще одного аргумента в пользу этой теории приводится тот факт, что при депрессии и тревоге обнаружены противоположные биологические корреляты (число глюкокортикоидных рецепторов, реакция на дексаметазоновый тест).

В соответствии со второй гипотезой, депрессия развивается вследствие тревоги. С эволюционной точки зрения первичным феноменом является тревога, которая уже у животных выражается беспокойством в отсутствие пищи и избеганием опасности. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что тревога появляется у больных раньше, чем депрессия. Так, тревожные расстройства предшествуют депрессии у 2/3 пациентов.

Третья гипотеза предполагает, что в основе тревоги и депрессии лежит общий, более широкий синдром, и поэтому они ошибочно находятся в разных рубриках классификационных систем. Представление о том, что тревога и депрессия – единое заболевание, привлекает все больше последователей. В рамках этой гипотезы подчеркиваются лингвистическое, генетическое родство тревоги и депрессии, высокая схожесть

¹ Gorman J.M. The use of newer antidepressants for panic disorder // J. Clin. Psychiatry. 1997. Vol. 58. Suppl. 14. P. 54–58.



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

факторов риска, а также эффективность антидепрессантов при депрессии и тревоге. Сторонники этой версии отмечают также, что наиболее распространенной формой аффективных расстройств является смешанное тревожно-депрессивное расстройство.

Широкое распространение в современной практике получила трехсторонняя модель тревоги и депрессии L.A. Clark и D. Watson, объясняющая взаимосвязь депрессивных и тревожных нарушений. В рамках модели рассматриваются негативный аффект (общий субъективный дистресс, включающий гнев, тревогу, раздражительность, вину, страх), соматовегетативная гипервозбудимость, вовлеченная в формирование тревоги, и низкий позитивный аффект, характерный для депрессии.

Профессор А.С. Аведисова отметила, что современный алгоритм

лечения тревожно-депрессивных расстройств подразумевает комплексный подход с использованием препаратов широкого спектра действия, обладающих благоприятным профилем безопасности. Одним из таких препаратов является венлафаксин (Велаксин). Препарат характеризуется дозозависимым влиянием на все нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез тревожно-депрессивных расстройств. В дозе до 125 мг у препарата наблюдается преимущественно серотонинергическая активность, от 150 до 225 мг – отчетливое норадренергическое влияние, а в дозе свыше 225 мг – дофаминергическое действие. Тройное действие Велаксина обеспечивает его эффективность в терапии депрессии любой степени тяжести.

Сравнительная оценка эффективности и безопасности современ-

ных антидепрессантов в лечении большого депрессивного расстройства показала, что венлафаксин, наряду с amitриптилином, дулоксетином и миртазапином, оказывал наиболее выраженное действие². Метаанализ исследований применения венлафаксина (Велаксин) при генерализованном тревожном расстройстве подтвердил не только высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо, но и хорошую переносимость³.

Обобщая результаты клинических исследований, можно заключить, что Велаксин обладает быстрым, мощным и сбалансированным действием, а также благоприятным профилем переносимости, что обуславливает целесообразность его применения при различных клинических вариантах тревожно-депрессивных расстройств.

Психосоматические расстройства

Как отметила главный научный сотрудник отделения лечения пограничных расстройств и психотерапии, руководитель международного отдела Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, д.м.н. Анна Владимировна ВАСИЛЬЕВА, со времен античности сохраняется интерес к пониманию причин психосоматических расстройств. Еще Гиппократ определял истерию как эмоциональные и психовегетативные нарушения, которые развиваются у женщин из-за «блуждания» матки по организму и сдавливания различных органов, вызывающего многообразие труднообъяснимых, изменчивых симптомов. Конец XIX в. ознаменовался повышением интереса исследователей

к вопросам взаимосвязи психики и соматики. Французский психиатр Ж.М. Шаркот впервые рассмотрел истерию как психическое заболевание и заложил основу учения о психогенной природе истерии. Известно, что женский организм имеет более сложные механизмы нейрогуморальной регуляции по сравнению с мужским, поэтому у женщин чаще встречаются психосоматические нарушения. В частности, аффективные расстройства, связанные с репродуктивным циклом: психические нарушения, связанные с менструальным циклом и предменструальным периодом, расстройства адаптации, связанные с репродуктивным выбором, депрессивные расстройства перинатального периода, перименопаузальные психические расстройства. Целый комплекс психосомати-



Д.м.н.
А.В. Васильева

ческих симптомов (психических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных проявлений) характерен для предменструального синдрома, который возникает в результате колебания на протяжении менструального цикла уровня половых гормонов, воздействующих на нейромедиаторные системы головного мозга.

² Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet*. 2018. Vol. 391. № 10128. P. 1357–1366.

³ Li X., Zhu L., Su Y., Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: a meta-analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 10. P. e0185865.



Важным компонентом психосоматических процессов является соматизация – склонность переживать психологический стресс на физиологическом уровне. По данным исследований, распространенность соматизации в первичной медицинской сети составляет 10–30%⁴. Необходимо отметить, что в формировании соматизации прежде всего вносят вклад особенности воспитания в детстве, поскольку именно в этот период человек учится выражать свое психическое неблагополучие соматическим языком.

Создатель когнитивно-поведенческой терапии А. Веck определял тревожно-когнитивные расстройства как универсальные реакции, возникающие в ситуациях реальной или воображаемой потери витального источника, исключения из референтной группы или потери имеющегося социального статуса. Исходя из этого определения, можно представить, что в клинической практике врача любой специальности встречаются пациенты с сопутствующими тревожно-депрессивными состояниями. У таких больных развиваются нозогенные реакции, связанные с патологическими личностными реакциями на психотравмирующий факт болезни и ее последствия. При этом патологическое отношение к собственной болезни может быть полярным: от ухода в болезнь до ее отрицания. В целом, под психосоматическими расстройствами понимают соматические нарушения, возникающие под влиянием комплекса психосоциальных факторов при биоконституциональной предрасположенности. Выделяют следующие общие признаки психосоматических расстройств:

- хроническое течение;
- значительная роль психического стресса в проявлении, развитии и течении заболевания;

- преморбидные личностные характеристики;
- недостаточная эффективность традиционных схем лечения;
- положительный эффект от психотерапии.

В свою очередь соматогенные расстройства представляют собой психические нарушения, развивающиеся в результате нейротоксического эффекта соматического заболевания. Есть целый ряд неврологических патологий, которые сопровождаются тревогой: судорожные расстройства, опухоли центральной нервной системы, инсульт, травматические повреждения головного мозга. Кроме того, тревожные расстройства часто сопутствуют неврологическим нарушениям в пожилом возрасте. Среди клинических форм патологической тревоги выделяют приступообразную, постоянную, постстрессовую (ситуационную).

В терапии тревожных расстройств применяют анксиолитики, в частности специфические анксиолитики – транквилизаторы (бензодиазепиновые, небензодиазепиновые) и неспецифические анксиолитики (антидепрессанты, нейролептики, ноотропы, снотворные средства, седативные средства растительного происхождения, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, центральные антигипертензивные вещества, гормональные препараты).

Тофизопам (Грандаксин) – атипичный бензодиазепин с вегетокорригирующей активностью, в отличие от многих препаратов этой группы, не обладает снотворным расслабляющим мышцу эффектом и может использоваться в дневное время, в том числе у пожилых пациентов. При лечении тофизопамом не развивается привыкания к препарату, не возникают синдром зависимости и синдром отмены. Одно из преимуществ Грандаксина – бы-

строе наступление клинического эффекта. Так, уже через 60 минут после приема одной таблетки Грандаксина уровень тревоги снижается на 28%⁵.

При коротком воздействии стрессогенного фактора целесообразно применение Грандаксина в качестве стрессопротектора для коррекции тревоги и проявлений соматодегенеративных нарушений по 50–100 мг однократно. При лечении тревожных расстройств Грандаксин назначают по 50–100 мг два-три раза в сутки, курсом два-три месяца. При длительно текущих психосоматических заболеваниях дозу Грандаксина увеличивают до 300 мг, а длительность терапии – до трех месяцев.

Благоприятный профиль безопасности позволяет применять Грандаксин практически во всех областях медицины. Одно из показаний назначения Грандаксина – предменструальный синдром. Установлено, что прием препарата по 100 мг в сутки в течение восьми недель способствовал уменьшению выраженности эмоционально-вегетативных расстройств и других проявлений предменструального синдрома (тревожности, депрессии, боли, расстройств сна, синдрома гипервентиляции)⁶.

Буспирон (Спитомин) – анксиолитик нового класса для курсового лечения тревожных и депрессивных расстройств, не вызывающий избыточной сонливости, привыкания и зависимости. Буспирон оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие, нормализуя работу серотонинергической и дофаминергической систем. Парциальный агонист серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов (пресинаптических и постсинаптических) буспирон снижает активность серотониновых нейронов. Он равен или превосходит бензодиазепины по анксиолитической активности.

⁴ Kellner R. Somatization. Theories and research // J. Nerv. Ment. Dis. 1990. Vol. 178. № 3. P. 150–160.

⁵ Арушанян Э.Б., Байда (Мастягина) О.А., Мастягин С.С., Попов А.В. Хронобиологические особенности влияния тофизопама на вариабельность сердечного ритма у человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68. № 4. С. 36–39.

⁶ Соловьева А.Д., Буячинская А.И. Грандаксин в лечении предменструального синдрома // Лечение нервных болезней. 2001. Т. 2. № 3. С. 29–31.



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

По данным исследования, в результате приема препарата Спитомин и проведения когнитивно-поведенческой терапии у пациентов с паническим расстройством отмечалась положительная динамика: снизился уровень тревоги (и психический, и соматический компонент), нормализовалось настроение, улучшилось общее клиническое состояние при сохранении склонности к переживанию тревоги, обусловленной качествами личности больных. Механизм действия препарата Спитомин позволяет использовать его для усиления действия антидепрессантов. Добавление бупирона к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина в течение четырех недель в два раза уменьшало выраженность симптомов депрессии и помогло достичь ремиссии депрессии у 54% пациентов, принимавших ранее селективные ингибиторы обратного захвата серотонина без эффекта. Бупирон также нивелирует нега-

тивное влияние длительного приема антидепрессантов⁷. В частности, его использование позволяет улучшить сексуальную функцию в 60% случаев с сексуальными расстройствами, возникшими на фоне антидепрессантов⁸.

При психосоматических расстройствах помимо медикаментозного лечения применяют методы психотерапии. На фоне фармакотерапии улучшается психоэмоциональный фон и снижается тревога, что дает доступ к чувствам, подавленным основными аффектами (депрессией и тревогой), и помогает лучше понять сущность нарушения. Редукция острых симптомов (тревоги, тяжелой депрессии) уменьшает чувство беспомощности. Пациенту удается решить больше проблем во время психотерапии. Он смелее говорит о страхах и фантазиях, не опасаясь потерять контроль над аффектами.

Таким образом, тофизопам (Грандаксин) и бупирон

(Спитомин) могут быть полезны в различных клинических ситуациях. Грандаксин применяется при неврозах и неврозоподобных состояниях, реактивной депрессии с умеренно выраженными психопатологическими симптомами, расстройстве психической адаптации, климактерическом синдроме, предменструальном синдроме, кардиалгии, алкогольном абстинентном синдроме, миастении, миопатии, неврогенных мышечных атрофиях и других патологических состояниях с вторичными невротическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. Спитомин назначают при генерализованном тревожном расстройстве, паническом расстройстве, синдроме вегетативной дисфункции, а также в качестве вспомогательной терапии при алкогольном абстинентном синдроме и депрессивных расстройствах.

Эволюция психовегетативной концепции

Заведующий кафедрой неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Олег Семенович ЛЕВИН подробно рассказал о становлении концепции развития психовегетативных расстройств в историческом аспекте.

Представления о происхождении психовегетативных нарушений формировались на протяжении многих веков. Еще в античные времена люди размышляли о роли мозга в регуляции работы организма. В процессе развития человечества возник целый ряд теорий, объясняющих взаимосвязь нервной системы и функционирования организма в целом. Среди научных работ, повлиявших на становление психовегетативной

концепции, можно назвать теорию психофизического параллелизма голландского философа XVII в. В. Spinoza, трактат «Влияние страстей на расстройства тела» (1788) английского врача W. Falconer. В 1818 г. немецкий врач I. Heinroth первым ввел термин «психосоматика», а в 1871 г. американский врач J. Costa описал синдром, названный позднее соматоформной вегетативной дисфункцией, также известный как синдром Да Коста и «сердце солдата». Значительный вклад внесли J.M. Charcot, автор учения о психогенной природе истерии, и J. Vabinski, который в отличие от J.M. Charcot определял истерию как патологическое состояние, вызванное внушением (питиатизм). Всем хорошо знакомы работы ученых



Профессор, д.м.н.
О.С. Левин

русской терапевтической школы Г.А. Захарьина, С.П. Боткина, Д.Д. Плетнева, Р.А. Лурии.

Для описания психовегетативных расстройств было предложено множество терминов. Так, на смену синдрому раздраженного сердца пришел синдром солдатского сердца, потом синдром

⁷ Dimitriou E.C., Dimitriou C.E. Bupirone augmentation of antidepressant therapy // J. Clin. Psychopharmacol. 1998. Vol. 18. № 6. P. 465–469.

⁸ Landen M., Eriksson E., Agren H., Fahlén T. Effect of bupirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors // J. Clin. Psychopharmacol. 1999. Vol. 19. № 3. P. 268–271.



усилия. В начале XX в. появился термин «нейроциркуляторная астения». Позже сформировался неврологический термин «функциональные вегетативные расстройства», который используется и поныне. Кроме того, появились такие определения, как стрессовая психофизиологическая реакция, посттравматическое стрессовое расстройство, синдром хронической усталости. В России термин «нейроциркуляторная астения» не нашел широкого применения, а потом был заменен на «нейроциркуляторную дистонию». Вскоре проявления всех форм расстройств вегетативной регуляции стали обозначать «вегетативной дистонией».

Далее профессор О.С. Левин рассмотрел основные принципы систематизации вегетативных расстройств, начав с деления на органические и неорганические (функциональные) нарушения. Функциональные вегетативные расстройства не связаны с известными структурными, нейромедиаторными, метаболическими нарушениями, даже при многолетнем течении не вызывают стойких необратимых изменений, а динамика симптомов соответствует логике психологических факторов. Эти нарушения могут возникать на органическом фоне, но способны полностью исчезать при внушении и применении плацебо. Вегетативные расстройства органической природы формируются вследствие известных структурных, нейромедиаторных, метаболических нарушений и потенциально способны стать причиной стойких необратимых изменений. В подобных случаях динамика симптомов соответствует логике развития заболевания, хотя эти расстройства могут сопровождаться функциональными нарушениями, а также реагировать на внушение и плацебо.

Различают первичные и вторичные вегетативные расстройства. Первичные нарушения, которые чаще всего связаны с врожденны-

ми особенностями, характеризуются непосредственным вовлечением вегетативных структур. При этом облигатные вегетативные симптомы всегда отмечаются на ранней стадии и доминируют на протяжении всего течения заболевания. Вторичные нарушения рассматриваются как осложнения основного заболевания. Они могут проявляться на поздней стадии и не превалировать в клинической картине заболевания. Кроме того, вегетативные расстройства подразделяют на центральные, периферические и смешанные. В свою очередь среди периферических нарушений выделяют генерализованные, региональные и фокальные.

Сегодня разработаны методики, которые позволяют выявить детальные нарушения тонких вегетативных структур. Стало понятно, что многие синдромы, которые раньше считались чисто невротическими, связаны с определенными вегетативными нарушениями. Яркий пример генерализованного вегетативного расстройства – периферическая вегетативная недостаточность, приводящая к дисфункции сердечно-сосудистой системы (ортостатической гипотензии, гипотензии после приема пищи, гипертензии в положении лежа, снижению variability сердечного ритма/фиксированному пульсу/тахикардии покоя, постуральной тахикардии, безболезненной ишемии миокарда) и желудочно-кишечного тракта (дисфункции пищевода, гастропарезу, нейрогенной энтеропатии, холецистопатии, дисфункции слюнных желез, энтеральной гормональной системы).

Достаточно долго в области психосоматических нарушений господствовала парадигма, что такие заболевания, как артериальная гипертензия, бронхиальная астма, сахарный диабет, являются психосоматическими заболеваниями, вызванными неврозами. Действительно, если у пациента стресс ведет к опре-

деленным отклонениям от гомеостаза, длительному психологическому конфликту, который вызывает более стойкие вегетативные нарушения, то в результате формируется болезнь. Однако исследования последних лет показали неоднозначность этого подхода. У больных с невротическими нарушениями соматической патологии встречается гораздо реже, чем у больных без неврозов. Невроз «защищает» больного от соматической патологии, поэтому нельзя назвать эти болезни чисто психосоматическими. Чаще можно увидеть обратную ситуацию. Больной артериальной гипертензией, сахарным диабетом, бронхиальной астмой испытывает существенные затруднения в психологической адаптации, и психосоматические проявления в данном случае вызваны первичной соматической патологией, а не наоборот. Согласно психовегетативной концепции, дефицит когнитивной регуляции (висцеральных когнитивных функций) и вегетативной регуляции приводят к ослаблению защитных механизмов, дисфункции нейромедиаторных систем. При этом дефицит вегетативной регуляции способствует хронизации симптомов невроза, становясь причиной развития вегетативной дистонии (рисунок). В лечении психовегетативных расстройств используют специальные методики («малых воздействий», плацебо), комбинированные методы, вегетотропные средства, а также фармакологические препараты (анксиолитики, антидепрессанты). В последние годы в программе системной коррекции психовегетативных расстройств все шире применяются методы психотерапии, в частности когнитивно-поведенческая терапия. Перспективным направлением в психотерапии нарушений психовегетативных нарушений считается новый метод майндфулнесс, который позволяет развить навыки саморегуляции



Грандаксин®

Таблетки 50 мг №20 и №60

ТОФИЗОПАМ

АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГРАНДАКСИН® (тофизопам)

Торговое название: ГРАНДАКСИН®. **Международное непатентованное название:** Тофизопам. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** 1 таблетка содержит 50 мг активного вещества – тофизопам, а также вспомогательные вещества: стеариновую кислоту 1 мг, магния стеарат 1 мг, желатин 3,5 мг, тальк 2 мг, крахмал картофельный 20,5 мг, лактозы моногидрат 92 мг, целлюлозу микрокристаллическую 10 мг. **Описание:** круглые, плоские таблетки в виде диска, белого или серовато-белого цвета, с фаской, с гравировкой "GRANDAX" на одной стороне и с риской на другой стороне, без запаха или почти без запаха. **Фармакотерапевтическая группа:** анксиолитическое средство (транквилизатор). **КОД АТХ:** N05B A23. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Фармакодинамика. Препарат из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина), оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным действием. Является психоvegetативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных расстройств. Обладает умеренной стимулирующей активностью. Вследствие отсутствия миорелаксирующего эффекта препарат может применяться и у больных с миопатией и миастенией. Вследствие атипичности химической структуры, в отличие от классических бензодиазепиновых производных, Грандаксин в терапевтических дозах практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены. Грандаксин относится к дневным анксиолитикам. Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови достигается в течение 2 часов, после чего концентрация в плазме снижается моноэкспоненциально. Тофизопам не кумулируется в организме. Метаболиты его не обладают фармакологической активностью. Выводится главным образом с мочой (60–80%) в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой и, в меньшей степени (около 30%), с калом. Период полувыведения составляет 6–8 часов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями); Реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами; Расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство); Климатический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами); Предменструальный синдром; Кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами); Алкогольный абстинентный синдром; Миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными неврогическими симптомами, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к активному или любому другому компоненту препарата или любым другим бензодиазепинам; Состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или выраженной депрессией; Декомпенсированная дыхательная недостаточность; I триместр беременности и период кормления грудью; Синдром остановки дыхания во сне (в анамнезе); Одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином; Непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, запор, повышенное отделение газов, тошнота, сухость во рту. В отдельных случаях возможна застойная желтуха. Со стороны ЦНС: могут наблюдаться головная боль, бессонница, повышенная раздражимость, возбуждение, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, могут возникать судорожные припадки у больных эпилепсией. **Аллергические реакции:** экзантема, скарлатиноподобная экзантема, зуд. **Опорно-двигательный аппарат:** напряжение мышц, боль в мышцах. **Дыхательная система:** угнетение дыхания. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Следует учитывать, что у пациентов с задержкой психического развития, пожилых больных, а также имеющих нарушения функции почек и/или печени, чаще, чем у других пациентов, могут наблюдаться побочные эффекты. Не рекомендуется применять тофизопам при хроническом психозе, фобии или навязчивых состояниях. В этих случаях возрастает риск суицидальных попыток и агрессивного поведения. Поэтому тофизопам не рекомендован в качестве монотерапии депрессии или депрессии, сопровождающейся тревогой. Необходима осторожность при лечении пациентов с деперсонализацией, а также органическим поражением головного мозга (например, атеросклерозом). У больных эпилепсией тофизопам может повышать порог судорожной готовности. Каждая таблетка Грандаксин® содержит 92 мг лактозы, что следует учитывать больным, страдающим непереносимостью лактозы (см. раздел Противопоказания). **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:** Грандаксин® существенно не снижает внимание и способность концентрироваться. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки 50 мг. По 10 штук в блистере. 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению упакованы в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить препарат при температуре от 15 до 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ.** 5 лет. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** Отпускается по рецепту.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Грандаксин



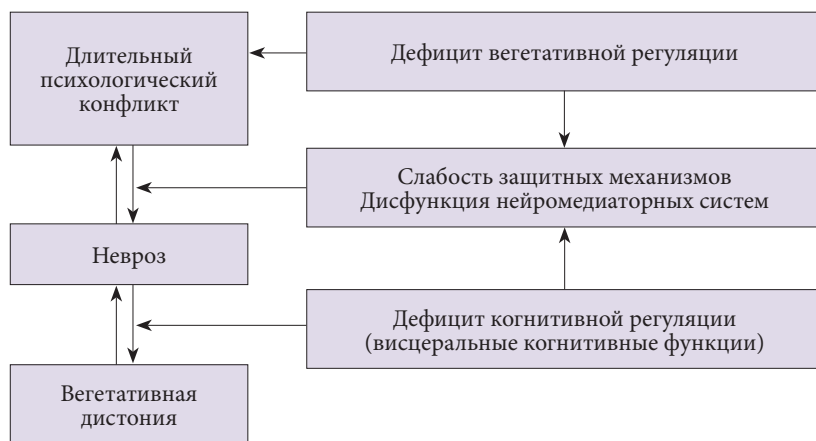
Реклама 03_2018

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.

Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



Психовегетативная концепция

эмоционального и физического состояния. Особое место среди лекарственных препаратов для лечения легких и умеренных психовегетативных расстройств занимает тофизопам

(Грандаксин). С одной стороны, он уменьшает тревожность, с другой – не вызывает седативного эффекта. Препарат обладает вегетостабилизирующим и анксиолитическим свойством. По данным исследо-

ваний, введение в схему терапии больных с вегетативными расстройствами Грандаксина значительно повышает эффективность терапии. Доказано значимое снижение выраженности симптомов вегетативных расстройств, астении, улучшение качества сна на фоне хорошей переносимости и безопасности препарата. Оценка эффективности Грандаксина в лечении пациентов с психовегетативным синдромом показала, что у 93% больных уменьшилась выраженность симптомов расстройства вегетативной нервной системы, симптомов астении, тревожности, депрессии, а также эмоционального напряжения и расстройств сна. На фоне приема Грандаксина у пациентов улучшилось качество жизни и состояние здоровья. При этом у 78% больных положительный эффект сохранялся в течение двух месяцев⁹.

Заключение

Принципы лечения тревожно-депрессивных расстройств базируются на комплексном подходе и включают методы психотерапии и психофармакотерапии. К препаратам первой линии лечения хронических тревожных расстройств и депрессии относятся бензодиазепины и антидепрессанты. Антидепрессант Велаксин (венлафаксин) – сбалансированный мощный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Венлафаксин оказывает тройное действие, поскольку ингибирует нейромедиаторы не только серотонина, норадреналина, но и дофамина в зависимости от дозы. В дозе 75–125 мг/сут препарат действует как ингибитор обратного захвата серотонина, в дозе 125–225 мг/сут – серотонина и норадреналина, в дозе 225–375 мг/сут – серотонина, норадреналина и дофамина. В исследованиях продемонстрирова-

на эффективность Велаксина при легких и умеренных депрессиях, психосоматических расстройствах, а также соматической и неврологической патологии. Следует отметить благоприятный профиль переносимости и безопасности Велаксина, минимальный риск развития побочных эффектов. Грандаксин (тофизопам) относится к классу атипичных бензодиазепиновых транквилизаторов. Однако Грандаксин – анксиолитик без седативного действия, он не влияет на психомоторную и интеллектуальную деятельность. Препарат оказывает противотревожный и вегетостабилизирующий эффект. Грандаксин обладает очень низкой токсичностью, его отличает благоприятный профиль безопасности. Даже длительный прием Грандаксина не вызывает привыкания, а также синдрома зависимости или отмены. Уникальные свойства обус-

ловили широкое использование Грандаксина в клинической практике при лечении психовегетативных расстройств. Среди дополнительных преимуществ Грандаксина – удобный режим дозирования и невысокая стоимость. Спитомин (буспирон) – небензодиазепиновый анксиолитик. Механизм действия буспирона связан с влиянием на серотонинергическую и дофаминергическую системы. Он селективно блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга. Благодаря фармакодинамике Спитомин не обладает седативным и миорелаксирующим эффектом, оказывает выраженное анксиолитическое действие, не нарушая когнитивных функций и скорости психомоторных реакций. По данным исследований, Спитомин – эффективное и безопасное средство для длительной моно- или комбинированной терапии тревожных и депрессивных расстройств. *

⁹ Вейн А.М., Артеменко А.Р., Окнин В.Ю., Поморцева И.В. Эффективность Грандаксина в коррекции психовегетативных расстройств // Клиническая медицина. 1999. Т. 77. № 6. С. 41–45.

Неврология



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИССЛЕДОВАНИЙ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА»

4–5 октября 2019 года

Санкт-Петербург

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской научно-практической конференции «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА», которая пройдет 4–5 октября 2019 года в Санкт-Петербурге.

Организаторы:

- Российская академия наук
- Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
- Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ
- Научный центр неврологии
- Всероссийское общество неврологов
- Межкрупные отделения рассеянного склероза города Москвы
- Санкт-Петербургский городской центр РС
- Комитет по науке и высшей школе правительства Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- ООО «Семинары, конференции и форумы»

Координатор конференции: И. Д. Столяров, профессор

Основные направления программы:

- новое в патогенезе РС и демиелинизирующих заболеваний
- предикторы диагностики, диффдиагностики и эффективности терапии РС
- микробиота, нейровизуализация, нейроиммунология при РС
- лечение РС:
 - моноклональные препараты
 - пероральные препараты
 - симптоматическая терапия, реабилитация
- клинические исследования новых лекарственных средств для лечения РС
- деятельность общественных организаций специалистов и пациентов с РС
- учебные семинары для неврологов, разбор клинических случаев

Подробную информацию о вариантах и условиях участия вы можете найти на сайте www.scaf-spb.ru

ОРГКОМИТЕТ

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН
Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9
www.ihb.spb.ru, www.rscleros.ru

**ОРГКОМИТЕТ
– СЕРВИС-АГЕНТ**

ООО «Семинары, конференции и форумы»
Телефоны: +7 (812) 943–36–62, +7 (812) 339–89–70
E-mail: conference@scaf-spb.ru
Сайт: www.scaf-spb.ru

Реклама



Практические аспекты диагностики и лечения дегенеративных заболеваний

Болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера – самые распространенные нейродегенеративные заболевания, приводящие к тяжелой инвалидизации и преждевременной смерти. В рамках симпозиума, прошедшего при поддержке компании «Эгис», ведущие российские эксперты обсудили наиболее сложные аспекты лечения пациентов, страдающих дегенеративными заболеваниями. Рассматривались перспективные терапевтические стратегии, которые позволяют отсрочить наступление тяжелых нарушений, препятствуя социальной дезадаптации больных и сохраняя им достойное качество жизни.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Илларионов

В структуре ассоциированных с возрастом заболеваний человека, распространенность которых неуклонно растет в связи с повышением в популяции доли пожилых людей, значимое место принадлежит болезни Паркинсона. Вопросы ее диагностики и лечения остаются в центре внимания неврологов, поскольку тяжелый характер развивающихся двигательных и недвигательных симптомов предопределяет инвалидизацию и социальную дезадаптацию больных. Заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга Научного центра неврологии, президент Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движения, член-корр. РАН, д.м.н., профессор Сергей Николаевич ИЛЛАРИОНОВ отметил, что на современном этапе

Механизмы развития и терапия дегенеративных заболеваний: есть ли свет в конце тоннеля

вопросы симптоматической терапии болезни Паркинсона до конца не решены. Кроме того, недостаточно внимания уделяется постуральным нарушениям и немоторным проявлениям болезни Паркинсона, физической и социально-психологической реабилитации больных. Препаратами первого ряда при болезни Паркинсона по-прежнему остаются леводопа и представители агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Сегодня на смену АДР первого поколения пришли неарголиновые АДР пролонгированного действия с более благоприятным профилем переносимости и безопасности, представителем которых является ропинирол (Синдрол®). Пролонгированные формы АДР позволили в определенной степени решить такую актуальную проблему, как приверженность пациентов к лечению, вызванную длительностью периода титрования дозы и отсутствием быстрого ощутимого эффекта. С этой точки зрения препарат Синдрол® (ропинирол пролонгированного действия), принимаемый один раз в день, положительно влияет на комплаентность больных и на ранней, и на поздней стадиях заболевания и тем самым повышает эффективность терапии болезни Паркинсона. В настоящее время предлагаются также новые решения для пролон-

гирования эффекта действия препаратов леводопы и амантадинов. Проводятся исследования новых классов симптоматических противопаркинсонических (в частности, серотонинергических, аденозинергических, каннабиноидных) средств. Оптимистичные данные по лечению болезни Паркинсона были озвучены на 22-м Международном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения (Гонконг, 5–9 октября 2018 г.). Ученые из Израиля представили результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования (IN-08-004) по применению «пилюли-гармошки» (Accordion Pill) с леводопой и карбидопой у пациентов с болезнью Паркинсона. «Пилюля-гармошка» представляет собой капсулу, содержащую многослойную биodeградируемую складчатую пленку. После проглатывания капсула растворяется, пленка-гармошка высвобождается и расправляется в желудке, задерживаясь в нем на более чем восемь часов и постоянно высвобождая стабильную дозу леводопы, которая переходит в двенадцатиперстную кишку и там всасывается. Кроме того, обсуждались возможности использования в качестве средства первой помощи мини-помпы с леводопой, благода-



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

ры которой осуществляется подкожное введение препарата до 360 или 720 мг/сут с двух точек. Участники конгресса также ознакомились с современной технологичной системой Parkinson's KinetiGraph. Это часы со встроенным акселерометром, измеряющим активность и движения человека. Гаджет напоминает о необходимости приема очередной дозы противопаркинсонических препаратов и регистрирует факт приема этих лекарств. Группа ученых из Великобритании проанализировала опыт ношения этих часов 70 пациентами с болезнью Паркинсона в возрасте от 44 лет до 91 года в течение шести – десяти дней. В 24 (34%) случаях данные, полученные с помощью этой системы, повлияли на тактику лечения. Так, одних пациентов перевели на продвинутую терапию (апоморфин/леводопа-карбидопа интестинальный гель/глубокая стимуляция мозга). А другим пациентам, кандидатам для продвинутой терапии, наоборот, оптимизировали текущее лечение. У 12 (17%) больных оценка состояния по данным Parkinson's KinetiGraph отличалась от результатов оценки врача после осмотра.

Проводя экспертный анализ настоящих и будущих стратегий лечения болезни Паркинсона, профессор С.Н. Иллариошкин более подробно остановился на перспективах персонализированной терапии, возможности которой сейчас изучаются в исследованиях фазы II–III.

Установлено, что основным молекулярным событием, ведущим к развитию болезни Паркинсона, становится формирование нейротоксических агрегатов небольшого пресинаптического белка альфа-синуклеина, который играет ключевую роль в выделении нейротрансмиттеров и синаптической пластичности. Клинические иссле-

дования, направленные на деградацию внеклеточного альфа-синуклеина при болезни Паркинсона, оценивают два иммунологических подхода – активную и пассивную иммунизацию. Активная иммунизация осуществляется с помощью вакцин, содержащих короткие пептиды, – гомологи альфа-синуклеина в конъюгации с носителями (AFFITOPE, AFFiRiS). Предполагается, что эти вещества, попадая в мозг, будут индуцировать формирование антител к С-концевому участку белка альфа-синуклеина. Пассивная иммунизация подразумевает введение в организм уже готовых моноклональных антител к белку альфа-синуклеину. В настоящее время закончено исследование фазы I–II вакцины PD01A, показавшее два принципиально важных момента: индукцию антител к альфа-синуклеину при отсутствии существенных побочных эффектов и иммунологическую эффективность «бустерных» вакцинаций при общем периоде наблюдения до трех лет после начальной иммунизации¹. Уже начато плацебоконтролируемое исследование фазы II (вакцина AFF03), результаты которого вызывают большой интерес. Что касается разработки моноклональных антител для пассивной иммунизации, то на текущий момент три кандидатных антитела к альфа-синуклеину достигли стадии ранних клинических исследований, включая законченное исследование фазы I для одного из препаратов (PRX002) и идущую стадию II для препарата празинезумаб (PRX002/RG7935).

Другие «антисинуклеиновые» стратегии, дошедшие до стадии клинических исследований при болезни Паркинсона, основаны на снижении продукции альфа-синуклеина и блокаде агрегации альфа-синуклеина. Снижение экспрессии альфа-

синуклеина может осуществляться агонистами бета-2-адренорецепторов (кленбутеролом, салбутамолом) за счет влияния на транскрипцию ДНК. Блокаде агрегации альфа-синуклеина посвящены две индустриальные программы: малая молекула NPT200-11 и рекомбинантный белок NPT88, направленный на различные аномально агрегированные пептидные молекулы.

Совсем недавно научное сообщество узнало о новом поколении биологически активных молекул с уникальными свойствами – нанотелах. Они хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и клеточные мембраны, устойчивы к высоким температурам и изменениям pH, легко воспроизводимы. Кроме того, нанотела обладают особой способностью связывать активные центры ферментов, изменять межбелковые связи и конформационную структуру белков. Для лечения болезни Паркинсона разработаны два препарата на основе нанотел, способные конформационно изменять олигомеры альфа-синуклеина и предотвращать формирование фибрилл. Пока они проходят клинические испытания.

Проводятся клинические исследования при некоторых генетических формах болезни Паркинсона, в частности при носительстве мутаций GBA (частота в популяции – 7–10%). Гомозиготные мутации в гене GBA приводят к развитию известной наследственной болезни накопления – болезни Гоше. Наличие мутации гена GBA в гетерозиготном состоянии повышает риск болезни Паркинсона в 20–30 раз². Установлено, что в мозге и ликворе у пациентов с мутацией GBA снижена активность бета-глюкоцереброзидазы³. На сегодняшний день разработан препарат GZ/SAR402671, ингибитор

¹ McGuire Kuhl M. Vaccine for Parkinson's reports positive results from boost study // www.michaeljfox.org/foundation/news-detail.php?vaccine-for-parkinson-reports-positive-results-from-boost-study.

² Migdalska-Richards A., Schapira A.H. The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson's disease // *J. Neurochem.* 2016. Vol. 139. Suppl. 1. P. 77–90.

³ Parnetti L., Paciotti S., Eusebi P. Cerebrospinal fluid β -glucocerebrosidase activity is reduced in Parkinson's disease patients // *Mov. Disord.* 2017. Vol. 32. № 10. P. 1423–1431.



продукции гликофинголипидов, который способствует экономии ресурсов бета-глюкоцереброзидазы. Препарат проходит фазу II клинических исследований.

Каждый 25-й пациент с болезнью Паркинсона является носителем мутаций гена LRRK2 (4–5% семейных и 1–2% спорадических случаев). Мутации LRRK2 повышают киназную активность белка и нарушают клеточную динамику альфа-синуклеина и тау-протеина, способствуя повышению их концентрации и агрегации. Сейчас создан консорциум по идентификации семейных и спорадических случаев носителей мутации генов LRRK2, а в 2020 г. американская компания Centogene начнет рекрутирование пациентов с носительством LRRK2 для участия в клиническом исследовании препарата. Еще одна генетическая форма болезни Паркинсона связана с мутацией гена SQ2 в семьях с мультисистемной атрофией. Была выявлена ассоциация мультисистемной атрофии с полиморфизмами в гене SQ2 у японских пациентов, а также снижение у них эффективности митохондриального аэробного пути, активности этого фермента в лимфоцитах и уровня коэнзима Q₁₀ в веществе мозга. В настоящее время начато клиническое исследование эффективности различных доз коэнзима Q₁₀ именно в подгруппе пациентов с мультисистемной атрофией.

Несмотря на то что медикаментозная терапия улучшает состояние

больного, заболевание неуклонно прогрессирует, и если пациент не отвечает на консервативное лечение, ему пытаются помочь с помощью хирургических методов. С 1987 г. в мире прооперировано около 400 пациентов с болезнью Паркинсона, которым проведена одно- или двусторонняя операция по имплантации фетальных мезенцефалических нейронов в стриатум. Опубликованы результаты нескольких двойных слепых исследований, включавших «ложную» хирургию, в частности европейского исследования NESTAR с участием российских центров (11 оперированных пациентов). Обобщенный опыт трансплантации фетальных мезенцефалических нейронов в клинику и эксперименте показал, что вводимые клетки:

- выживают в стриатуме реципиента (в среднем с частотой 10%);
- могут реиннервировать стриатум и формировать синаптические контакты;
- сохраняют медиаторную активность (дофамин);
- обеспечивают симптоматическое улучшение (случаи многолетнего выраженного эффекта единичны).

Проблемы, связанные с имплантацией фетальных мезенцефалических клеток, объясняются вариабельностью и непредсказуемостью клинического эффекта, его нестабильностью у большинства оперированных больных, развитием стойких дискинезий (обычно в off-

периоде) с частотой 15–60% случаев, отсутствием эффекта в отношении резистентных к традиционной терапии симптомов, иммунологической несовместимостью, трудно разрешимыми морально-этическими и правовыми вопросами.

В течение последних 20 лет интенсивно изучались результаты эксперимента по введению индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, которые выделяют из соматических клеток организма, подвергаемых репрограммированию и дедифференцировке. Сегодня основные надежды связаны с получением нейронов не из клеток эмбрионов, а из клеток кожи самого пациента.

После подтверждения функциональности трансплантированных производных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в рамках исследования на экспериментальных моделях настоящей сенсацией стала публикация от 9 ноября 2018 г., в которой японские ученые объявили об удачном проведении первой в мире операции по трансплантации индуцированных стволовых клеток пациенту с болезнью Паркинсона. «Это еще одно успешное звено в длинной цепочке молекулярных событий и интересных открытий в терапии болезни Паркинсона. Значит, ситуация с лечением болезни Паркинсона безнадежна, образно говоря, есть свет в конце тоннеля», – констатировал профессор С.Н. Иллариошкин, завершая выступление.

Неврология



Профессор, д.м.н.
О.С. Левин

Лечение болезни Паркинсона как технология и искусство

Основной задачей противопаркинсонической терапии является восстановление нарушенных двигательных функций и поддержание оптимальной мобильности пациента в течение максимально длительного времени при сведении к минимуму риска побочных явлений и долгосрочных осложнений терапии. Профессор, д.м.н. Олег Семенович ЛЕВИН (Российская медицинская академия непрерывно-

го профессионального образования) напомнил, что с этой целью может использоваться целый ряд препаратов. Определяющими факторами при выборе стартового противопаркинсонического лечения являются возраст пациента, состояние когнитивных и двигательных функций (рис. 1). Большим в возрасте до 70 лет с умеренно выраженным двигательным дефектом и без выраженных когнитивных нарушений назначают АДР



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

и/или ингибитор моноаминоксидазы типа В. При выраженном двигательном и/или когнитивном нарушении (в отсутствие деменции) лечение начинают с препаратов леводопы в минимальной эффективной дозе, при наличии деменции – с леводопы в комбинации с антидементными препаратами. Следование алгоритму по подбору терапии, по мнению профессора О.С. Левина, – это технология. А искусство заключается в том, чтобы, например, отличить умеренный когнитивный и двигательный дефект от выраженного, а следовательно, определить, нуждается ли пациент в приеме АДР или ингибиторов моноаминоксидазы типа В, или лечение необходимо начинать сразу с приема леводопы.

На ранней стадии болезни Паркинсона АДР способны оказывать эффект, сопоставимый с леводопой. Их применение в этот период позволяет отсрочить назначение леводопы на месяцы и годы или замедлить эскалацию ее дозы. При этом благодаря длительному действию и обеспечению тонической (квазифизиологической) стимуляции дофаминовых рецепторов АДР характеризуются низким риском развития дискинезий и флуктуаций⁴.

Следует отметить, что АДР пролонгированного действия, такие как Синдранол® (ропинирол), обладают дополнительными преимуществами по сравнению с традиционными формами. При приеме стандартного ропинирола (3 раза в день) концентрация препарата в крови подвержена колебаниям, а при приеме ропинирола пролонгированного действия (1 раз в день) – нет, причем скорость абсорбции активного вещества при приеме Синдранола не зависит от приема пищи⁵. Таким образом, высвобождение активного вещества ропинирола происходит в течение 24 часов, что обеспечивает постоянную стимуляцию дофаминовых рецепторов

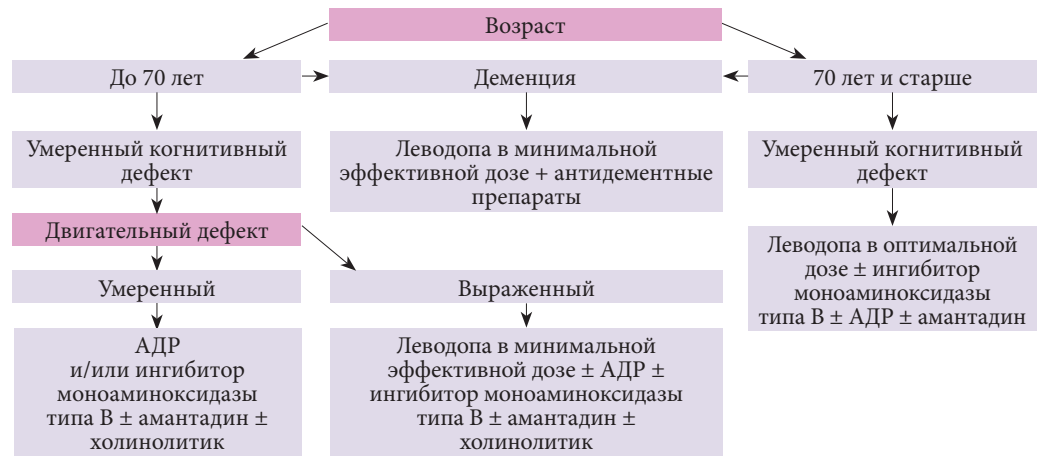


Рис. 1. Алгоритм стартового лечения болезни Паркинсона

(рис. 2). Медленное высвобождение препарата позволяет достичь более стабильной концентрации действующего вещества в крови, что определяет лучшую переносимость лечения и эффективный контроль симптомов заболевания в течение всего дня (и в дневное, и в ночное время).

Со временем эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе начало лечения с ропинирола с последующим присоединением по мере необходимости леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения сразу с леводопы (рис. 3)⁶.

На развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона назначение АДР позволяет ослабить моторные флуктуации (феномены «истощения» конца дозы и «включения – выключения»), уменьшить длительность периода «выключения» и выраженность связанных с ним дискинезий или скорректировать их, если они уже возникли. Было показано, что ропинирол (Синдранол®) значительно превосходил плацебо в снижении времени «выключения» во время бодрствования, которое сопровождалось увеличением вре-

■ Ропинирол пролонгированного действия (1 раз в день)
■ Ропинирол (3 раза в день)

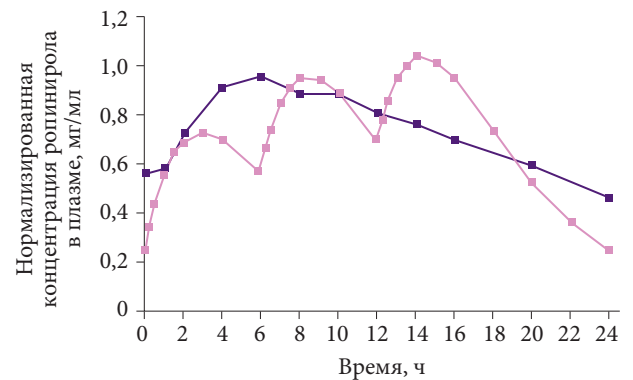


Рис. 2. Динамика концентрации ропинирола в течение суток при приеме стандартного препарата и препарата пролонгированного действия

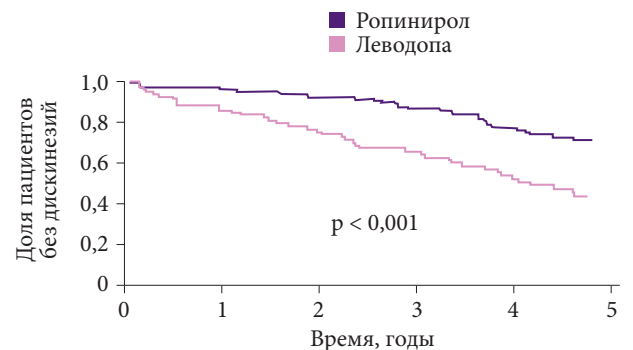


Рис. 3. Частота дискинезий при раннем назначении ропинирола или леводопы

⁴ Левин О.С. Долгосрочная дофаминергическая терапия болезни Паркинсона // Медицинский совет. 2017. № 10. С. 74–80.

⁵ Tompson D.J., Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. № 12. P. 2654–2666.

⁶ Rascol O., Brooks D.J., Kocczyn A.D. et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 20. P. 1484–1491.



мени «включения» на 24-й неделе терапии ($p < 0,0001$)⁷.

Еще одно важное преимущество ропинирола пролонгированного действия (Синдранола) – повышение комплаентности. По мере развития заболевания схема лечения неизбежно усложняется за счет увеличения количества принимаемых препаратов и кратности их приема, в результате чего пациенты чаще нарушают предписания врача. В связи с этим разработка новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих их пролонгированное действие и однократный прием, улучшает приверженность пациентов лечению, повышая долгосрочную эффективность терапии. Известно, что препараты АДР требуют длительного титрования дозы.

Синдранол® выпускается в дозировках 2, 4 и 8 мг. По словам профессора О.С. Левина, при назначении АДР важно определить первичную и конечную целевую дозу препарата. Самая частая ошибка применения Синдранола и других препаратов ропинирола заключается в слишком низкой среднесуточной дозе, например 4 мг/сут, которая не эффективна ни на ранней, ни на поздней стадии заболевания. По мнению докладчика, титровать дозу надо до 8 мг/сут. Если эта доза не дает ожидаемого эффекта, ее увеличивают до 10–12 мг/сут, затем – до 16 мг/сут. Максимальная доза, которая составляет 24 мг/сут, неплохо переносится и позволяет компенсировать состояние больного даже с тяжелым дефектом.

В настоящее время переключение с одного АДР на другой осуществляется день в день в соответствии с эквивалентной дозой. Например, пациенту, принимавшему прамипексол в дозе 3 мг/сут, назначается ропинирол в дозе 12 мг/сут. Подобный переход обеспечивает достаточно быстрое наступление эффекта от нового препарата.

Завершая выступление, профессор О.С. Левин подчеркнул значение физической активности при болезни Паркинсона, при которой формируется мышечный дисбаланс, в частности между поясничной или подвздошно-поясничной мышцей и ягодичными мышцами. Устранение этого дисбаланса повышает выносливость и двигательную активность больных в целом.



К.м.н.
Е.Е. Васенина

Больная Альцгеймера, характеризующаяся постепенной утратой интеллекта, дебютирует в пожилом возрасте, постепенно прогрессирует и с течением времени приводит к полной беспомощности пациента. Как отметила к.м.н. Елена Евгеньевна ВАСЕНИНА (Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования), в качестве наиболее вероятных причин развития болезни Альцгеймера рассматривается отложение в головном мозге бета-амилоида и тау-белка. К особенностям патогенетического процесса при болезни Альцгеймера относятся:

Болезнь Альцгеймера, или Сказка о потеряном времени

- отложение бета-амилоида за 20 лет до появления первых клинических симптомов;
- отсутствие четкой корреляции клинической картины с отложением бета-амилоида;
- нарушение синаптической передачи первично растворимыми олигомерами;
- отложение гиперфосфорилированного тау-белка как маркера дегенеративного процесса.

Во всем мире, согласно международным рекомендациям, диагностика болезни Альцгеймера основывается на типичной клинической картине и исключении других причин деменции. Клиническая картина четко отражает поэтапное развитие патологического дегенеративного процесса, в который вовлекаются все новые и новые зоны головного мозга. Сначала поражаются структуры, отвечающие за память, – гиппокамп и височные доли, поэтому первым симптомом становится ослабление памяти, которое и в дальнейшем остается ведущим проявлением заболевания. В первую очередь страдает память на повседневные события,

в силу чего больные не в состоянии вспомнить то, что произошло недавно. По мере прогрессирования дегенеративного процесса наблюдается усугубление когнитивного дефекта: появляются нарушения речи по типу акустико-мнестической афазии, зрительно-пространственные расстройства, апраксия (агнозия, акалькулия). За счет сохранности лобной коры пациенты с болезнью Альцгеймера долго, вплоть до поздней стадии, демонстрируют поведенческие адаптационные механизмы. Они посещают магазины, поликлинику, куда их приводят желание пообщаться и сохранные поведенческие стереотипы. Выраженные аффективные и поведенческие нарушения появляются только на поздней стадии, по мере вовлечения в патологический процесс лобной доли. Тогда могут наблюдаться дисбазия, парезы, эпилептические припадки. На поздних стадиях утрачиваются ранее сохраненные социальные навыки и на первое место часто выходят поведенческие и психотические нарушения, нередко развиваются бредовые расстройства (чаще всего бред ущерба и бред преследования).

⁷ Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson's disease // Neurology. 2007. Vol. 68. № 14. P. 1108–1115.

Синдранол®

Ропинирол пролонгированного действия
2 мг, 4 мг, 8 мг №28



ТОЧНОСТЬ И КОНТРОЛЬ НАДОЛГО

ПОМОЩЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА¹



РЕКЛАМА SYN_M_11/2018

1. Синдранол® Инструкция по медицинскому применению.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СИНДРАНОЛ®

Торговое название: Синдранол. **МНН:** ропинирол. **ПОКАЗАНИЯ:** Болезнь Паркинсона: 1) монотерапия ранних стадий заболевания у пациентов, нуждающихся в дофаминергической терапии, чтобы отсрочить назначение препаратов леводопы; 2) в качестве комбинированной терапии у пациентов, получающих препараты леводопы, в целях повышения эффективности леводопы, включая контроль флуктуаций терапевтического действия леводопы (феномен «включения-выключения») и эффекта «конца дозы» на фоне хронической терапии леводопы, а также в целях снижения суточной дозы леводопы. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность; почечная недостаточность тяжелой степени; нарушения функции печени; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. С осторожностью назначают ропинирол пациентам с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** галлюцинации, сонливость, головокружение, гипотензия, тошнота, боли в животе, диспепсия, рвота, запор, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, психотические реакции, синдром импульсивных влечений, повышение либидо, обморок, нарушения функции печени.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

РУ ЛП-003786

Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



В ходе диагностики важную роль играет нейropsychологическое обследование с использованием специальных шкал. По мнению Е.Е. Васениной, наиболее оптимальной и нетрудоемкой является шкала 3-КТ, которая позволяет четко определять, какие зоны мозга вовлечены в патологические процессы. Определенные структурные изменения можно увидеть и при помощи магнитно-резонансной томографии, которая позволяет выявить атрофию гиппокампа (медиабазальных височных долей), височной доли и теменной доли.

Основная цель, которую преследует фармакотерапия болезни Альцгеймера, – максимально замедлить прогрессирование заболевания. При выборе препарата для базисной лекарственной терапии руководствуются такими принципами, как доказанность и длительность эффекта, влияние на когнитивный и функциональный статус, возможность патогенетического действия. Указанным критериям соответствуют три ингибитора холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и модулятор NMDA-рецепторов (мемантин). Согласно рекомендациям, ингибиторы холинэстеразы признаны препаратами выбора для лечения болезни Альцгеймера на стадии легкой и умеренной деменции. Среди современных представителей ингибиторов холинэстеразы Е.Е. Васенина выделила донепезил (Алзепил®). Алзепил® способен не просто стабилизировать, а улучшать когнитивные функции даже в краткосрочной перспективе⁸. Влияние донепезила на проявление когнитивной функции оценивалось в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с периодом наблюдения в шесть недель⁹. Был получен достоверный положительный результат по всем контрольным точкам (внимание, рабочая память). Доказано, что донепезил (Алзепил®) обладает

наилучшим профилем безопасности по сравнению с остальными ингибиторами холинэстеразы (галантамином, ривастигмином)¹⁰. Поэтому препарат Алзепил® характеризуется не только достаточным клиническим эффектом, но и хорошей переносимостью.

Следует отметить, что положительное влияние ингибиторов холинэстеразы на поведенческие функции позволяет избежать применения нейролептиков у пациентов с болезнью Альцгеймера, прием которых в пожилом возрасте чреват смертельным исходом.

При болезни Альцгеймера могут развиваться аффективные нарушения (тревога, депрессия, апатия), которые резко снижают качество жизни как самих больных, так и их родственников. К сожалению, прием стимулирующих антидепрессантов может усиливать чувство тревоги у пациентов с болезнью Альцгеймера. В этой

ситуации можно рекомендовать использовать препарат Спитомин® (буспирон) в минимальной дозе 5 мг с постепенной медленной титрацией. Спитомин® оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие, нормализует (модулируя) работу серотонинергической и дофаминергической систем. Однако в отличие от классических анксиолитиков Спитомин® не обладает противозипелитическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим эффектом.

По мнению Е.Е. Васениной, в настоящее время у врачей есть все возможности для того, чтобы в случае с болезнью Альцгеймера не терять драгоценное время даром, как герои сказки о потерянном времени. Своевременно поставленный диагноз и назначенная терапия помогут обеспечить пациентам максимально полноценную жизнь.

Заключение

Ранняя диагностика и эффективное лечение таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, могут отсрочить развитие тяжелых нарушений и существенно улучшить качество жизни пациентов и их родственников.

Препарат Синдранол® (ропинирол) – современный представитель АДР пролонгированного действия, обеспечивает непрерывную доставку активного вещества ропинирола в течение 24 часов и, следовательно, более постоянную стимуляцию дофаминовых рецепторов у пациентов с болезнью Паркинсона. Удобный режим применения препарата раз в сутки позволяет добиться более высокой приверженности к лечению. Препарат Синдранол® используется и в качестве монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона, и в качестве ком-

бинированной терапии у пациентов, получающих препараты леводопы, с целью повышения эффективности лечения, включая контроль флуктуаций и эффекта «конца дозы», а также снижения суточной дозы леводопы. Базисная терапия с помощью ингибитора холинэстеразы донепезила (препарат Алзепил®) позволяет стабилизировать и даже улучшить когнитивные функции при болезни Альцгеймера. Обладая наилучшим профилем безопасности по сравнению с остальными ингибиторами холинэстеразы (галантамином, ривастигмином), Алзепил® демонстрирует высокую комплаентность. При развитии у пациентов с болезнью Альцгеймера тревоги, депрессии или апатии лечение препаратом Алзепил® рекомендуется дополнить приемом буспирона (препарат Спитомин®) в минимальной дозе с постепенной медленной титрацией. *

⁸ Gauthier S., Feldman H., Hecker J. et al. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease // Curr. Med. Res. Opin. 2002. Vol. 18. № 6. P. 347–354.

⁹ Vila-Castelar C., Ly J.J., Kaplan L. et al. Attention measures of accuracy, variability, and fatigue detect early response to donepezil in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial // Arch. Clin. Neuropsychol. 2019. Vol. 34. № 3. P. 277–289.

¹⁰ Hansen R., Gartlehner G., Webb A.P. et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // Clin. Interv. Aging. 2008. Vol. 3. № 2. P. 211–225.



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

X

M O S C O W

14–16 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2019**

M O S K V A

Manage Pain
International Interdisciplinary
Conference

X Междисциплинарный
международный конгресс
Manage pain



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



Мозаика болевых синдромов. Диагностика, лечение и реабилитация

В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Биотехнос», рассматривались вопросы лечения болевого синдрома в области спины и крупных суставов с применением хондропротекторов. Эксперты привели результаты клинических исследований, которые свидетельствуют об успешном применении препарата Алфлутоп, обладающего достоверным хондропротективным, противовоспалительным и обезболивающим эффектом.



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

Боль – ведущий симптом заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани в области позвоночного столба. Как отметил профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ, воспаление играет значимую роль в патогенезе таких болевых синдромов в спине, как радикулопатия, фасеточная артропатия, дегенерация диска. В настоящее время дегенерация межпозвоночных дисков рассматривается как активный процесс, сопровождающийся выработкой

Цитокины при дорсопатиях: значение для клинической практики

провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 17 и фактора некроза опухоли альфа) в пульпозном ядре и фиброзном кольце, что приводит к разрушению диска изнутри¹. Было показано, что повышение экспрессии интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли альфа способствует развитию артрита фасеточных суставов позвоночника и хронической суставной боли². В другом исследовании отмечалось повышение уровня интерлейкинов 1 и 6 в пульпозном ядре и фиброзном кольце у пациентов с радикулопатией³. Кроме того, установлено, что провоспалительные цитокины способствуют развитию центральной сенситизации (гипервозбудимости сенсорных нейронов в центральной нервной системе), которая запускает процесс хронизации боли. Таким образом, в лечении дорсалгий целесообразным представляется назначение препаратов, обладающих симптоматическим противовоспалительным (антицитокиновым) эффектом. В качестве примера такого препарата

профессор А.Б. Данилов привел хондропротектор Алфлутоп из группы симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis – SYSADOA). В его состав входит биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы, содержащий мукополисахариды (гликозаминогликаны), в том числе хондроитина 4- и 6-сульфат, глюкуроновую кислоту, аминокислоты и микроэлементы.

Данные целого ряда исследований доказывают тот факт, что Алфлутоп реализует противовоспалительное, обезболивающее действие за счет влияния на цитокины, в частности ингибируя активность металлопротеиназы и интерлейкинов 6 и 8. В исследованиях *in vitro* показано, что Алфлутоп на 16% снижал внеклеточное высвобождение интерлейкина 6 и на 35% – интерлейкина 8⁴. В другом исследовании на фоне использования Алфлутопа происходило снижение высвобождения фактора роста эндотелия сосудов на 56%⁵.

¹ Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 1. P. 44–56.

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

³ Andrade P., Hoogland G., Garcia M.A. et al. Elevated IL-1 β and IL-6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain // Eur. Spine J. 2013. Vol. 22. № 4. P. 714–720.

⁴ Баранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий // Manage Pain. 2017. № 2. С. 49–53.

⁵ Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The 'in vitro' effect of Alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarticular pathology inflammation // Analele AOSR. 2015. Vol. 4. № 2. P. 7–18.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

В последние годы опубликовано несколько работ, посвященных изучению эффективности Алфлутопа при дегенеративных поражениях суставов и болях в спине.

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном специалистами Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, было продемонстрировано преимущество симптоматического и структурно-модифицирующего действия Алфлутопа по сравнению с плацебо в отношении ослабления боли, замедления роста и уменьшения числа остеофитов, снижения выраженности субхондрального остеосклероза у больных остеоартритом коленных суставов⁶. В другом исследовании после курса лечения Алфлутопом на-

блюдалось повышение порога боли и ноцицептивного рефлекса до уровня нормативных значений у пациентов с хронической неспецифической болью в спине. По мнению авторов, обезболивающий эффект был связан с редукцией периферических ноцицептивных механизмов за счет противовоспалительных свойств препарата. Результаты исследования позволили сделать вывод, что Алфлутоп – эффективное и безопасное средство как в монотерапии, так и в комплексном лечении хронической боли в спине⁷.

Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии подтверждена в двойном слепом исследовании⁸. Алфлутоп способствовал стойкому уменьшению болевого синдро-

ма и увеличению подвижности позвоночника. При этом терапевтический эффект Алфлутопа проявился уже в течение первых двух недель и нарастал на протяжении трех месяцев после завершения курса лечения.

Как уже говорилось, при болях в спине наблюдается дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Восстановить баланс помогает двигательная активность, поскольку во время движения мышцы секретируют противовоспалительные цитокины (миокины)⁹. Поэтому, по мнению профессора А.Б. Данилова, адекватное лечение боли в спине должно включать не только фармакотерапию, но и рекомендации по поддержанию физической активности.

Боль в спине

и дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике

Заведующий кафедрой неврологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор Олег Семенович ЛЕВИН напомнил, что к основным причинам развития скелетно-мышечной боли в спине относятся:

- протрузия или грыжа межпозвоночного диска с ирритацией рецепторов заднего кольца, задней продольной связки, мозговых оболочек (25%);
- растяжение или травма мышечно-связочного аппарата, миофасциальный синдром (20%);
- болезненная дисфункция позвоночно-двигательного сегмента (15%);
- синдром фасеточных суставов (15%);

- ирритация или компрессия спинномозгового корешка/спинального ганглия (< 10%);
- компрессия или ишемия корешков при стенозе позвоночного канала (5%);
- опухоли, воспалительные, метаболические заболевания позвоночника, «отраженная» боль (< 5%).

При диагностике следует обращать внимание на признаки, указывающие на необходимость тщательного обследования, – так называемые красные флажки (возраст до 15 и после 50 лет, немеханический характер боли, постепенное нарастание боли, подозрение на злокачественное новообразование и др.).

Неспецифические изменения структур позвоночного стол-



Профессор, д.м.н.
О.С. Левин

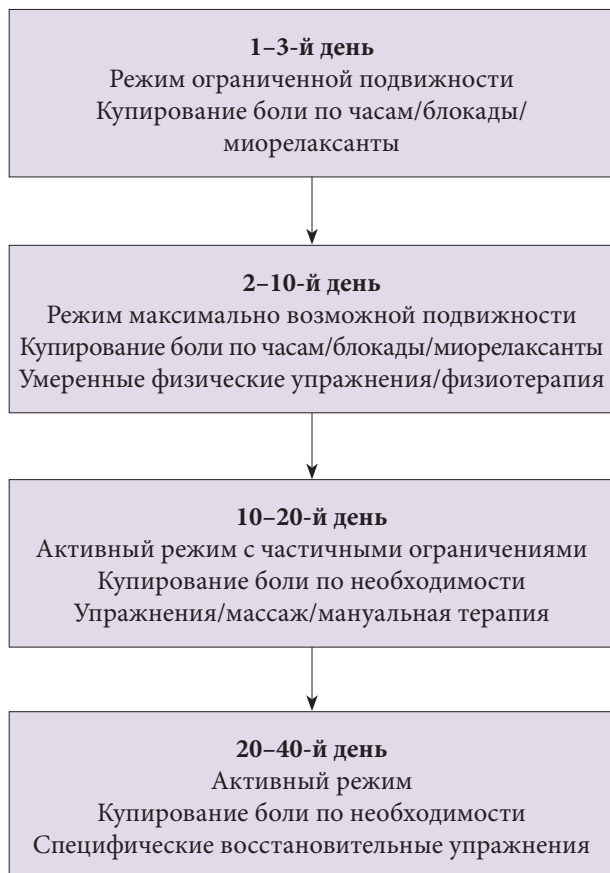
ба, которые до настоящего времени традиционно объединяют понятием «остеохондроз», представляют собой целый каскад дегенеративных изменений, сопровождающихся болью. По мнению профессора О.С. Левина, в основе дегенеративных изменений лежат такие

⁶ Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.

⁷ Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010. № 2. С. 26–29.

⁸ Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004. № 4. С. 80–84.

⁹ Fiuza-Luces C., Garatachea N., Berger N.A., Lucia A. Exercise is the real polypill // Physiology (Bethesda). 2013. Vol. 28. № 5. P. 330–358.



Алгоритм лечения острой боли в спине

механизмы, как усиление воспалительной реакции с участием цитокинов, образование новых сосудов и вращение нервной ткани в структурно измененные межпозвонковые диски. Боль в спине гетерогенна, и зачастую нельзя однозначно устано-

вить, чем она вызвана – грыжей диска, протрузией диска, спондилоартрозом межпозвонковых суставов. Однако по определенным структурным изменениям можно определить фенотипы вертеброневрологических синдромов. Например, тип 1 связан с протрузией межпозвонкового диска без компрессии корешка, тип 2 – радикулопатией вследствие грыжи или стеноза межпозвонкового отверстия, тип 3А – фасеточным синдромом, а тип 3Б – миофасциальным синдромом.

Лечение острой боли в спине имеет четко разработанный алгоритм, включающий поддержание двигательной и социальной активности, фармакотерапию, физиотерапию и физические упражнения (рисунок).

Профессор О.С. Левин отметил, что своевременное и адекватное лечение острой боли позволяет предупредить ее хронизацию. Помимо быстрого купирования острой боли важны раннее возвращение к повседневной двигательной активности, лечебная гимнастика, массаж, мануальная терапия в подострый период, предотвращение длительной и/или чрезмерной физической нагрузки и применение хондропротекторов, в частности Алфлутопа.

Поражение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвонковые диски, так и межпозвонковые суставы, считается одним из важнейших факторов, предопределя-

ющих тенденцию к хронизации боли в спине. Именно оно вызывает стойкие биомеханические нарушения, которые способствуют возобновлению болевого синдрома и провоцируют дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника. Хондропротекторы стимулируют процесс восстановления в хрящевых и околоставных мягких тканях. Двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование продемонстрировало эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии, имеющей хроническое рецидивирующее или персистирующее течение⁸. Препарат способствовал стойкому уменьшению болевого синдрома, улучшению подвижности позвоночника и расширению функциональных возможностей пациентов. Лечебное действие препарата было наиболее быстрым и значительным у пациентов молодого возраста, с клиническими признаками фасеточного синдрома и отсутствием рентгенологических признаков деформирующего спондилеза. Таким образом, исследование подтвердило целесообразность включения Алфлутопа в комплексную терапию боли в спине, поскольку препарат не только улучшает функциональную активность хряща, но и позволяет предотвратить хронизацию болевого синдрома.

Компрессионные туннельные невропатии при пателлофemorальном болевом синдроме: патобиомеханика и коррекция

По словам заведующего отделением лечебной физкультуры и физиотерапии филиала № 1 Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, д.м.н., профессора Владимира Владимировича АРЬКОВА, пателлофemorальный болевой синдром

с полным правом можно отнести к актуальным медицинским проблемам, поскольку им страдает четверть населения Земли. К этиопатогенетическим причинам развития пателлофemorального болевого синдрома, или пателлофemorального артроза, относят дисплазию в пателлофemorальном сочленении, перегрузку, ги-



Профессор, д.м.н. В.В. Арьков



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

поксию, нарушение иннервации и комбинацию факторов.

В генезе пателлофemorального болевого синдрома важное значение имеет наружное смещение надколенника. Если Q-угол, образованный осью бедра и осью голени, более 15°, например при антеверсии бедра, плоскостопии, слабости *m. gluteus medius* или *maximus*, велика вероятность развития пателлофemorального болевого синдрома.

Доказанный патобиомеханический круг нарушений при пателлофemorальном болевом синдроме представлен слабостью внутренней широкой мышцы бедра, приводящей к динамическому наружному смещению надколенника, повреждению мягких тканей, воспалению и отеку сустава с болевым синдромом, рефлекторному расслаблению мышцы и нейрогенному ингибированию внутренней широкой мышцы бедра.

Характерные паттерны мышечной гипотрофии включают также слабость большой и средней ягодичных мышц, что становится причиной внутренней ротации бедра и вальгусной установки голени, развития спаек в наружной структуре бедра. Кроме того, большая ягодичная мышца является важным стабилизатором крестцово-подвздошного сустава и при ее слабости развивается нестабильность крестцово-подвздошного сустава. Это в свою очередь приводит к синдрому грушевидной мышцы и компрессии нервов (седалищного, верхнего и нижнего ягодичных, полового).

Нестабильность всей нижней конечности, динамическая вальгусная установка голени – причина большинства нозологий травм коленного сустава (вывиха надколенника, повреждения передней крестообразной связки, мениска, разрыва внутренней боковой связки и т.д.), которые также могут сопровождаться болью в тазу, особенно в области ягодичной мышцы, увеличением количества и степени туннелей на этой конечности.

При пателлофemorальном болевом синдроме необходимо купировать боль, отек и воспаление внутри суставов, скорректировать туннельные синдромы, задействовать ключевые мышцы, мобилизовать спайки, нормализовать паттерн ходьбы. Для предотвращения дегенерации хряща коленного сустава и уменьшения воспаления и боли рекомендуется применять препараты из группы SYSADOA

Синдром грушевидной мышцы проявляется болью в ягодице, болезненностью в зоне иннервации седалищного нерва, сенсорными нарушениями в области дна таза, слабостью (гипотрофией) всех иннервируемых мышц, затрудненными движениями со сгибанием бедра и внутренней ротацией.

Коррекция функциональной нестабильности таза включает выравнивание таза, ношение специального крестцово-подвздошного пояса, тренировки большой и средней ягодичных мышц, нормализацию паттерна ходьбы, обучение правильному сидению и подъему тяжестей.

Причиной асимметрии таза может стать функционально длинная нога. Со стороны функционально длинной ноги происходят сгибание полутаза вперед и вниз, флексия полутаза при гипотонии большой ягодичной мышцы, что приводит к возникновению многочисленных туннельных синдромов, плоской стопы и пателлофemorального болевого синдрома. Функционально короткая нога в свою очередь ассоциирована с разгибанием полутаза и наклоном назад (экстензией), причем подвздошная кость ниже в исходном положении с одной стороны. Могут возникать болезненные ощущения с внутренней стороны чуть выше коленного сустава, гипотония прямой, тонкой и портняжной мышц.

Для коррекции асимметрии таза профессор В.В. Арьков предложил несколько упражнений. Исходное положение пациента на спине. Под задними верхними подвздошными осями полутаза со стороны короткой ноги лежит подушка. Проводятся десять сгибаний в колене, сочетанных с наружной ротацией со стороны короткой ноги, экстензии полутаза. Далее десять сгибаний в колене, сочетанных с внутренней ротацией со стороны длинной ноги, флексии полутаза и три подъема прямой ноги вверх с каждой стороны. Затем коррекцию асимметрии таза закрепляют тренировкой средней ягодичной мышцы со стороны короткой ноги и большой ягодичной мышцы со стороны длинной ноги.

Как уже отмечалось, в комплекс мероприятий по коррекции функциональной нестабильности таза входит ношение крестцово-подвздошного пояса, который располагается на подвздошных костях сразу выше вертела тазобедренных суставов. Его используют при ходьбе, сидении, нагрузках, за исключением времени сна. Причиной подвздошно-бедренной невропатии является гипотония прямой мышцы бедра, которая приводит к повышенному сокращению подвздошно-поясничной мышцы и компрессии бедренного нерва в середине паховой связки. Клинически это может выражаться нарушением сгибания бедра,

Неврология



Симптом-модифицирующее действие хондропротектора Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов было показано в многоцентровом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании. На фоне приема Алфлутопа отмечались более значимые, чем в группе плацебо, уменьшение скованности и улучшение функции суставов, причем эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения

болезненностью середины паховой связки, слабостью наружных косых мышц живота.

Коррекция подвздошно-бедренной невропатии проводится с помощью методов щадящего надавливания и вибрации проекции середины паховой связки в условиях сближения мест крепления связки (две минуты), надавливания и вибрации мест крепления кривой мышцы живота (две минуты) с последующей работой кривой мышцы живота на выдохе (ротация корпуса), с упором ногами, без прогиба в пояснице. Дополнительно осуществляется тренировка ягодичной мышцы.

Патобиомеханика невропатии запирающего нерва формируется по двум основным причинам. Синдром грушевидной мышцы, с одной стороны, и проблемы копчика, с другой, приводят к слабости мышц дна таза и далее к компрессии запирающего нерва. К характерным признакам невропатии запирающего нерва относятся широкая постановка ног при ходьбе, болезненность в проекции запирающего отверстия, которая уменьшается при подтягивании внутренних органов к противоположному плечу, и в нижней внутренней трети бедра, слабость приводящих мышц и мышц дна

таза с этой стороны, а также прямых мышц живота.

Коррекция невропатии запирающего нерва осуществляется с помощью воздействия (щадящего надавливания и вибрации) на проекцию запирающего отверстия в течение двух минут, массажа дна таза и включения нижней части прямых мышц живота (без прогиба в пояснице).

Патобиомеханика костей голени связана с опусканием поперечного свода, что вызывает смещение таранной кости вперед и формирование синдрома переднего тарзального канала, компрессию глубокого малоберцового нерва, гипотонию задней большеберцовой мышцы. Коррекция синдрома переднего тарзального канала предусматривает функциональный массаж камбаловидной мышцы и спаяк в икре, коррекцию положения и стабилизацию тарана, упражнения для задней большеберцовой мышцы.

При пателлофemorальном болевом синдроме прежде всего необходимо купировать боль, отек и воспаление внутри суставов, скорректировать туннельные синдромы, задействовать ключевые мышцы, мобилизовать спайки, нормализовать паттерн ходьбы, не перегружая при этом коленные суставы.

При острой боли назначаются нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетическая эффективность которых сопоставима с таковой опиоидных анальгетиков. В снятии болевого синдрома, особенно при туннельной невропатии, помогает холод в виде гелевого компресса, который наносят на область жировой подушки. Для предотвращения дегенерации хряща коленного сустава и уменьшения воспаления и боли рекомендуется применять препараты из группы SYSADOA.

Симптом-модифицирующий эффект хондропротектора Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов был доказан в многоцентровом

плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании. Уменьшение скованности и улучшение функции суставов в виде достоверного снижения суммарного Индекса выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера были более выражены в группе Алфлутопа, чем в группе плацебо, причем эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения. Было показано, что в группе, получавшей Алфлутоп, ответили на терапию 73% пациентов по сравнению с 40% больных в группе плацебо⁹. Для лечения туннельных невропатических синдромов, пателлофemorального болевого синдрома используются также методы физиотерапевтического лечения. По мнению профессора В.В. Арькова, массаж в электростатическом поле позволяет достичь достаточного противоболевого и противоотечного эффекта. В рутинной практике применяются общая магнитотерапия, магнитоотемпляция мышц дна таза, электростимуляция в движении, укрепление ключевых мышц с помощью кинезиотерапевтической установки.

Заключение

По мнению докладчиков, в комплексном лечении боли в спине и суставах целесообразно использование хондропротектора Алфлутоп. Результаты приведенных экспертами исследований свидетельствуют, что Алфлутоп обладает достоверным хондропротективным и противовоспалительным эффектом, быстрым анальгезирующим действием, регенераторной активностью, регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Его применение позволяет расширить функциональные возможности пациентов с дегенеративно-дистрофическими процессами в костно-хрящевой ткани и значительно улучшить качество их жизни. *



АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



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



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

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



ЗдоровьеСуставов.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РУП N012210/01

Реклама



Ведение пациентов с хронической неспецифической болью в спине

В рамках симпозиума, прошедшего при поддержке компании «Берингер Ингельхайм», были рассмотрены основные причины, а также принципы мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению хронической неспецифической боли с точки зрения доказательной медицины. Отмечалось, что первой линией медикаментозной терапии скелетно-мышечной боли являются нестероидные противовоспалительные препараты, выбор которых определяется не только их эффективностью, но и безопасностью в отношении риска возникновения системных нежелательных явлений.



Профессор, д.м.н.
В.А. Парфенов

Диагноз и лечение: рекомендации экспертов и реальная практика

По данным, которые привел д.м.н., профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Владимир Анатольевич ПАРФЕНОВ, практически каждый второй пациент обращается в поликлинику в связи с болью, причем в 50% случаев по поводу боли в спине¹. Одна из главных задач врача на первом приеме – основываясь на анамнезе, истории заболевания, кратком соматическом и неврологическом обследовании (используя «красные флажки»), исключить возможные специфические причины, на которые приходится

1–5% случаев боли в спине. Это могут быть опухоль, инфекционное поражение, анкилозирующий спондилоартрит, компрессия спинномозгового корешка, корешков конского хвоста и др. Довольно редко (2–4%) встречается компрессия спинномозгового корешка и его сосудов грыжей межпозвоночного диска в заднем и заднебоковом направлении (дискогенная радикулопатия). В большинстве случаев (90–99%) боль не имеет специфической причины. В качестве потенциальных источников неспецифической боли в спине могут выступать межпозвонковые диски, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения, а также мышцы и фасции.

При подтверждении доброкачественной причины боли в спине и отсутствии симптомов опасности не рекомендуется проводить дополнительные методы обследования в течение первых четырех недель боли в спине. Однако часто врачи игнорируют мнение экспертов и назначают компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную

томографию (МРТ) позвоночника при острой дорсалгии, а обнаруженные в ходе исследования бессимптомные протрузии или экструзии дисков зачастую ошибочно расценивают как причину боли в спине. Поэтому вместо лечения реально существующих у большинства пациентов скелетно-мышечных изменений начинается «лечение остеохондроза» или «лечение грыжи межпозвонкового диска». Неправильная интерпретация данных рентгенограммы, КТ или МРТ приводит к увеличению тяжести состояния в представлении пациента, катастрофизации боли, эмоциональным расстройствам (снижению настроения, повышению уровня тревоги), формированию ограничительного поведения из-за страха повреждения тканей, снижению социальной и профессиональной активности, а часто и к инвалидности.

При выборе терапевтической стратегии профессор В.А. Парфенов призвал руководствоваться рекомендациями экспертов по лечению

¹ Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей // Российский журнал боли. 2012. № 3–4. С. 10–14.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

хронической неспецифической боли в спине, в которых отмечается целесообразность проведения образовательных программ, лечебной гимнастики, когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и комбинации этих методов².

Доказано, что лечебная гимнастика ослабляет боль и улучшает функциональную активность, причем определяющее значение имеют не сами упражнения, а приверженность больного к занятиям и их регулярность. Кроме того, следует избегать нежелательных движений, статических перегрузок и неудобных поз.

КПТ подразумевает выяснение представлений пациента о боли и связанных с ними снижением активности, изменение этих представлений (с использованием различных методик). Состояние больного часто усугубляется такими психологическими проблемами, как ошибочные представления о прогнозе, течении заболевания и двигательной активности, катастрофизация боли, болевое поведение, снижение профессиональной, бытовой и социальной активности, тревожные и депрессивные расстройства, нарушения сна. Крайне важно информировать пациента о доброкачественном характере заболевания и высокой вероятности его быстрого разрешения, а по необходимости обучить методикам мышечной релаксации и уменьшения болевого ощущения.

Такие методы, как физиотерапия, рефлексотерапия, массаж, которые пользуются популярностью в нашей стране и существенно повышают стоимость лечения, не входят в число обязательных манипуляций.

Что касается медикаментозного лечения, то для купирования боли в спине показано назначение нестероидных противовоспалитель-

ных препаратов (НПВП) в терапевтических дозах относительно коротким курсом, миорелаксантов и антидепрессантов.

Целесообразность следования рекомендациям была подтверждена в клиническом исследовании³. Под наблюдением находились 140 пациентов (87 женщин и 53 мужчины) в возрасте от 17 до 86 лет (средний возраст $50,7 \pm 17,6$ года) с острой и подострой болью в спине длительностью до 60 дней. Ни один из пациентов, который обращался ранее к другим специалистам, не получил от них подробной информации о прогнозе заболевания и его лечении. Часто врачи рекомендовали пройти инструментальное обследование (КТ или МРТ позвоночника), и если выявлялись грыжи дисков, то их расценивали как причину заболевания (даже при отсутствии клинических данных, указывающих на дискогенную радикулопатию). Полученная информация о грыжах межпозвоночных дисков негативно влияла на прогноз заболевания и возможность быстрого восстановления. В этой связи все пациенты после включения в исследование были прежде всего информированы о доброкачественном характере заболевания, высокой вероятности его быстрого разрешения, целесообразности отказа от длительного постельного режима, сохранения (по возможности) профессиональной, социальной и бытовой активности. Пациенты также получили информационные листовки, в которых их предупреждали о необходимости избегать неадекватных физических нагрузок, неудобных статических положений.

В качестве обезболивающей терапии всем пациентам назначали НПВП – мелоксикам (Мовалис®): 71 (51%) пациенту перорально

по 15 мг/сут, 20 (14%) внутримышечно по 15 мг/сут, 49 (35%) внутримышечно по 15 мг/сут в течение трех – пяти дней, а затем по 15 мг/сут перорально. Выбор схемы лечения определялся индивидуально с учетом выраженности боли, предпочтений пациента, возможности инъекционного введения препарата в амбулаторных условиях, наличия сопутствующих заболеваний. В качестве дополнительной терапии в некоторых случаях использовались миорелаксанты и антиковульсанты. После курса лечения у больных уменьшилась или полностью прошла боль в спине, уровень повседневной активности в значительной степени вернулся к исходному (до развития боли). При сравнении различных методов введения Мовалиса (перорально, внутримышечно + перорально, внутримышечно) достоверных различий не выявлено. Все пациенты, вне зависимости от формы, в которой они получали препарат, отмечали существенное ослабление боли и улучшение качества жизни. По мнению докладчика, при выборе того или иного режима применения Мовалиса следует учитывать предпочтения пациента. Одни больные испытывают трудности при проглатывании таблеток и капсул, другие – страх перед инъекциями, поэтому к выбору формы лекарства необходимо подходить индивидуально, что в целом положительно сказывается на результатах лечения.

В заключение профессор В.А. Парфенов отметил, что предупредить обострение боли в спине могут самые простые меры: избегание чрезмерных физических нагрузок и переохлаждения, исключение длительных статических нагрузок, а также регулярные занятия лечебной гимнастикой, плавание и пешие прогулки.

Неврология

² Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S192–300.

³ Герасимова О.Н., Парфенов В.А., Калимеева Е.Ю. Лечение пациентов с острой и подострой дорсалгией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 3. С. 36–41.



К.м.н.
В.А. Головачева

Как отметила к.м.н. Вероника Александровна ГОЛОВАЧЕВА (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), КПТ имеет большую базу доказательной эффективности в лечении ряда психических и неврологических заболеваний и широко применяется в клинической практике. Общепризнано, что основы для развития будущей науки о поведении были заложены выдающимися русскими учеными И.М. Сеченовым и И.П. Павловым. Сам метод предложил в 1960-е гг. американский психотерапевт А. Векс. Сначала изучались возможности КПТ при депрессии и других психических расстройствах, с 1980-х гг. – при болевых синдромах. За прошедшее время опубликованы результаты свыше 300 контролируемых исследований эффективности КПТ при распространенных психических и неврологических рас-

Психологические методы лечения хронической неспецифической боли в спине

стройствах⁴. КПТ показана при хронической неспецифической боли в нижней части спины (уровень рекомендаций А)², фибромиалгии (уровень рекомендаций А)⁵, мигрени (уровень рекомендаций А)⁶, головной боли напряжения (уровень рекомендаций С)². Кроме того, КПТ эффективна при коморбидных нарушениях: инсомнии (уровень доказательности В)⁷, тревожных и депрессивных расстройствах (уровень доказательности А)⁸. В 82% руководств 15 стран мира КПТ признается эффективным психологическим методом лечения хронической неспецифической боли в спине⁹.

В последние годы осуществлен ряд исследований по объективизации результатов КПТ, в которых изучались МРТ пациентов с хронической болью до и после проведения КПТ. Так, в одной из работ после 11-недельного курса КПТ у пациентов с клиническим эффектом в виде регресса боли или значимого облегчения состояния наблюдалось изменение плотности вещества головного мозга в префронтальных зонах – дорсолатеральных отделах и задней теменной коре, которые осуществляют нисходящий контроль боли¹⁰.

Следует отметить, что КПТ – не просто беседа с пациентом о заболевании, информирование его о причинах боли и благоприятности прогноза. Это систематизированный метод, в котором

используются когнитивные (когнитивная перестройка) и поведенческие (поведенческий эксперимент) техники, нацеленные на решение проблемы. Сформировавшиеся у пациента с хронической болью дезадаптивные, нерациональные мысли и убеждения способствуют развитию дисфункционального поведения, которое поддерживает его болезнь. В основе КПТ лежит теория научения – пациент обучается адаптивным стратегиям преодоления боли, то есть поведенческим навыкам, способствующим выздоровлению или облегчению симптомов. КПТ проводится в форме индивидуальных или групповых сессий. В.А. Головачева выделила ряд случаев, когда проведение КПТ особенно необходимо:

- неэффективность стандартной терапии;
- трудные клинические случаи, требующие междисциплинарного ведения;
- предоперационная подготовка и реабилитация после денерваций крестцово-подвздошных сочленений, фасеточных суставов;
- коморбидные расстройства (депрессия, тревога, инсомния);
- прием избыточного количества опиоид-содержащих препаратов (опиоидная зависимость).

Среди главных терапевтических эффектов КПТ следует отметить облегчение боли, повышение функциональной активности, улучшение физического и психологичес-

⁴ Cuijpers P, van Straten A., Andersson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: a systematic review // J. Behav. Med. 2008. Vol. 31. № 2. P. 169–177.

⁵ Bernardy K., Klose P., Busch A.J. et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 9. CD009796.

⁶ Campbell J.K., Penzien D.B., Wall E.M. Evidence-based guidelines for migraine headaches: behavioral and psychological treatments. US Headache Consortium, 2000.

⁷ Mitchell M.D., Gehrman P., Perlis M., Umscheid C.A. Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review // BMC Fam. Pract. 2012. Vol. 13. ID 40.

⁸ Beck J.S. Cognitive behavior therapy: basics and beyond. 2nd ed. New York: Guilford Press, 2011.

⁹ Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview // Eur. Spine J. 2018. Vol. 27. № 11. P. 2791–2803.

¹⁰ Seminowicz D.A., Shpaner M., Keaser M.L. et al. Cognitive-behavioral therapy increases prefrontal cortex gray matter in patients with chronic pain // J. Pain. 2013. Vol. 14. № 12. P. 1573–1584.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

кого качества жизни, обеспечение продолжительного поддержания достигнутого эффекта.

Далее В.А. Головачева продемонстрировала возможности КПТ на клиническом случае из практики. Пациентка М., 37 лет, обратилась по поводу хронической неспецифической боли в спине, которой страдала на протяжении полутора лет. В течение последних шести месяцев стала испытывать панические атаки и частые эпизоды головной боли напряжения. В анамнезе тяжелая болезнь и смерть двух родственников (семь лет назад), тяжелая операция у матери (пять лет назад), пневмония (три года назад), депрессия (три года назад с приемом антидепрессанта в течение шести месяцев с эффектом). Два года назад начала активнее работать в благотворительном фонде с тяжелобольными детьми, одновременно стала реже заниматься спортом. В этот период впервые появились боли в спине. Пациентке установлен диагноз «Хроническая неспецифическая боль в нижней части спины. Частая эпизодическая головная боль напряжения. Паническое расстройство. Инсомния». В ходе образовательной беседы пациентке объяснили, чем вызвано ее состояние, какие методы использовались для диагностики ее заболевания и какое лечение предполагается проводить. Прежде всего ей рекомендовали поддерживать достаточный уровень физической

активности (посещать занятия лечебной гимнастикой, фитнес). Для того чтобы больной было психологически и физически легче это делать, ей назначили мелоксикам (Мовалис®) 7,5 мг в течение семи дней. В.А. Головачева отметила, что 14 из 15 руководств рекомендуют НПВП для лечения хронической боли в спине. Мовалис® был выбран в связи с тем, что это оригинальный препарат мелоксикама. Он одобрен службами фармаконадзора во всех странах и, по данным метаанализов, обладает низким риском нежелательных явлений. Курс лечения также включал и психологические методы: КПТ (сессии раз в неделю в течение пяти месяцев) и практику осознанности (майндфулнесс).

При предыдущих попытках лечить пациентку «стандартными» методами врачи сталкивались с рядом трудностей: тревожностью пациентки, ее неудовлетворительным ночным сном, киберхондрией, ослабленной концентрацией внимания, плохим настроением. У больной не было сил на физическую и социальную активность, а вместе с тем она боялась заниматься лечебной гимнастикой и не видела в ней смысла. Главными задачами КПТ стали установление и оценка достоверности дисфункциональных автоматических мыслей, которые поддерживали низкую физическую активность, негативные эмоции, боль. Например, когда пациентка собиралась на за-

нятие по лечебной гимнастике, она начинала думать о том, что ей станет хуже, боль может усилиться, упражнения ей не помогут. Такие рассуждения вызывали у нее тревогу, она оставалась дома. Вместе с тем она ощущала чувство вины, поскольку обещала доктору и родственникам сходить на занятия, у нее возникало ощущение тяжести в голове, боль в спине усиливалась. После выявления подобных автоматических мыслей с пациенткой обсуждались альтернативные варианты мышления, взвешивались аргументы за и против посещения лечебной физкультуры. Проводились поведенческие эксперименты – пациентка шла на занятия и потом описывала свои ощущения. В ходе проведения КПТ удалось достичь всех намеченных целей: повысить физическую, социальную и профессиональную активность, улучшить ночной сон, снизить уровень тревоги и улучшить настроение. Через пять месяцев панические атаки регрессировали, нормализовались сон и настроение, прошла боль в спине и головная боль. Через год была констатирована устойчивость достигнутого успеха терапии. «Таким образом, комплексное лечение с включением лечебной гимнастики, приема НПВП, КПТ продемонстрировало эффективность при хронической боли в нижней части спины», – подытожила выступление В.А. Головачева.

Неврология

Терапия при поясничных болях. Персонализированный подход

Как отметил к.м.н. Алексей Иванович ИСАЙКИН (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), долгое время считалось, что боли в спине связаны с грыжей диска, потом – с микротравматизацией мышц. Сейчас общепризнано, что основными источниками скелетно-мышечной поясничной боли являются патологически измененные

диски, фасеточные суставы и крестцово-подвздошное сочленение. Определить основной источник боли при вертеброгенной патологии позволяет нейроортопедическое обследование и изменения, обнаруженные в ходе проведения МРТ (трещина в фиброзном кольце, изменение в субхондральных отделах тел позвонков, грыжа диска). Если источник боли установлен, на него можно точно воздействовать.



К.м.н.
А.И. Исайкин



А.И. Исайкин охарактеризовал основные подходы к ведению пациентов со скелетно-мышечной болью, попутно развенчивая мифы о лечении боли в спине. Например, бытует мнение, что мышечный корсет предотвращает развитие боли в спине, а атрофия мышц в свою очередь становится причиной боли. Исследования показали отсутствие корреляции состояния мышц (содержание жира и толщина мышц по данным МРТ) с возникновением боли в спине и степенью нетрудоспособности¹¹. Не было обнаружено и достоверных отличий изменения типа мышечных волокон у здоровых людей и пациентов с болью в спине¹². Представление о том, что при боли в спине противопоказана гимнастика, также в корне не верно. Наоборот, раннее использование методов физической терапии при острых болях в спине значительно снижает общие затраты на лечение, необходимость в применении опиоидов, блокад и нейрохирургических манипуляций в сравнении с отсроченным назначением физической терапии (более 30 дней) или ее отсутствием¹³. Физические упражнения полезны при большинстве заболеваний костно-мышечной системы, включая остеоартрит, фибромиалгию, миофасциальную боль и хроническую боль в пояснице. При этом снижению боли способствуют различные виды упражнений (изометрические, аэробные, динамическое сопротивление), а степень гипоалгезии зависит от типа, интенсивности и продолжительности физической нагрузки. Следует подчеркнуть, что при вы-

полнении упражнений развивается общая гипоалгезия (а не только тренируемой части тела). Упражнения подбираются в зависимости от основного источника боли и выполняются в щадящем режиме с избеганием нагрузки на область поражения:

- при дискогенных болях – гимнастика Маккензи с упором на разгибательные упражнения;
- фасеточном синдроме – преобладание сгибательных упражнений;
- дисфункции крестцово-подвздошного сочленения – упражнения на приводящие мышцы бедра и стабилизацию.

Еще один миф – упражнения не должны вызывать боль. Однако возникновение боли при лечебной физкультуре считается допустимым и безопасным. Преодоление боли помогает уменьшить кинезиофобию, катастрофизацию, повысить самоэффективность, способствует повышению качества жизни. При этом нужно отслеживать уровень боли, испытываемой во время и после тренировки. Во время тренировки приемлемой считается боль до 5 баллов по Визуальной аналоговой шкале, но на следующий день она должна снизиться до прежнего уровня (как перед тренировкой). Если этого не произошло, пациенту необходимо перейти на более легкие упражнения. Важно, что физические упражнения эффективны не только в лечении, но и в профилактике эпизодов поясничной боли. Так, по данным систематизированного обзора 16 исследований с метаанализом, выполнение упражнений снижает риск развития поясничной боли на 33%, сочетание физических уп-

ражнений и обучения – на 27%. Это позволило авторам сделать вывод о том, что выполнение упражнений два-три раза в неделю позволит предупредить развитие боли в нижней части спины¹⁴.

Некоторые пациенты и врачи считают, что гимнастика для спины – сложно и дорого, забывая о таком доступном, бесплатном и простом виде физической нагрузки, как ходьба. Оказалось, что ходьба снижает выраженность боли и степень инвалидизации, улучшает все параметры качества жизни. По данным исследования с участием 48 482 человек старше 50 лет, ходьба по 30 минут три дня в неделю (всего 90 минут) достоверно уменьшала риск развития поясничной боли на 35% ($p < 0,001$)¹⁵.

В качестве дополнительного метода лечения при хронической боли может быть назначена мануальная терапия. Авторы систематического обзора с метаанализом (41 отобранное исследование, девять включенных работ, 1176 пациентов) пришли к выводу, что манипуляции (короткое движение за пределами двигательного диапазона) и мобилизация (движение в пределах двигательного диапазона) купируют боль и улучшают функциональные способности у пациентов с хронической болью в пояснице. Кроме того, было показано, что мануальная терапия безопасна¹⁶. В то же время имеется множество мифов о мануальной терапии, основной из которых заключается в том, что можно вправить грыжу диска. Напротив, неправильное проведение манипуляций, выполнение их при острых клинических проявлениях грыжи межпоз-

¹¹ Paalanne N., Niinimäki J., Karppinen J. et al. Assessment of association between low back pain and paraspinal muscle atrophy using opposed-phase magnetic resonance imaging: a population-based study among young adults // Spine (Phila Pa 1976). 2011. Vol. 36. № 23. P. 1961–1968.

¹² Cagnie B., Dhooge F., Schumacher C. Fiber typing of the erector spinae and multifidus muscles in healthy controls and back pain patients: a systematic literature review // J. Manipulative Physiol. Ther. 2015. Vol. 38. № 9. P. 653–663.

¹³ Arnold E., La Barrie J., DaSilva L. et al. The effect of timing of physical therapy for acute low back pain on health services utilization: a systematic review // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2019. [Epub ahead of print].

¹⁴ Shiri R., Coggon D., Falah-Hassani K. Exercise for the prevention of low back pain: systematic review and meta-analysis of controlled trials // Am. J. Epidemiol. 2018. Vol. 187. № 5. P. 1093–1101.

¹⁵ Park S.M., Kim G.U., Kim H.J. et al. Walking more than 90 minutes/week was associated with a lower risk of self-reported low back pain in persons over 50 years of age: a cross-sectional study using the Korean National Health and Nutrition Examination Surveys // Spine J. 2019. Vol. 19. № 5. P. 846–852.

¹⁶ Coulter I.D., Crawford C., Hurwitz E.L. et al. Manipulation and mobilization for treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis // Spine J. 2018. Vol. 18. № 5. P. 866–879.




МОВАЛИС®


МЕЛОКСИКАМ

Движение без боли!

Сильный ход против боли и воспаления

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

 преимущественное подавление циклооксигеназы-2¹

 окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления ПГЕ₂²



Реклама



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

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. Противопоказания: гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется: таблетки – детям до 12 лет, раствор для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). С осторожностью: заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Побочное действие: анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. Условия отпуска из аптеки: по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. РС-RU-100023, июль 2018

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



воночного диска способствуют ее увеличению, ухудшению состояния пациента и по сути представляют собой ятрогению¹⁷.

В зарубежных и отечественных рекомендациях отмечается, что в случае необходимости использования при острых радикулопатиях медикаментозной терапии средствами первой линии будут НПВП. Все НПВП обладают сходной эффективностью, поэтому при назначении препарата важно оценивать его безопасность¹⁸. А.И. Исайкин выделил мелоксикам, который в отличие от высокоселективных коксибов обладает благоприятным профилем безопасности и значительно реже вызывает поражения со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Как показал анализ 2422 публикаций (около 4 млн пациентов), по рискам в отношении сердечно-сосудистой системы мелоксикам сравним с ибупрофеном и напроксеном и значительно выигрывает у целекоксиба, диклофенака и индометацина¹⁹. В отличие от диклофенака, ибупрофена и напроксена мелоксикам не подавляет агрегацию тромбоцитов. Таким образом, если агреганты получают терапию антиагрегантами, то лечение препаратом Мовалис® не повысит риск развития побочных реакций²⁰. При длительном приеме препарата Мовалис® риск развития желудочно-кишечных осложнений был достоверно ниже, чем при терапии диклофенаком. Обе дозы Мовалиса 7,5 и 15 мг продемонстрировали сопоставимую с плацебо безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта¹⁹. Кроме того, мелоксикам благоприятно влияет на метаболизм гиалинового хряща. При приеме препарата Мовалис® концентрация мелоксикама в синовиальной жидкости составляет 50% от концентрации плаз-

мы крови в отличие от большинства других НПВП. Препарат оказывает непосредственное противовоспалительное действие в очаге, подавляет негативное воздействие повреждающих факторов, положительно воздействует на метаболизм хрящевой ткани, стимулирует эндогенный синтез гиалуриновой кислоты и протеогликанов. Таким образом, препарат может быть с успехом назначен для купирования боли при ревматических заболеваниях.

Завершая выступление, А.И. Исайкин обратил внимание на то, что в профилактике боли в нижней части спины важную роль играет предупреждение статистических перегрузок. Следует избегать работы в болезненных и неудобных положениях, в частности стоя, а также работы, связанной с повторяющимися движениями рукой или ногой, подъемом и перемещением людей или тяжелых предметов.

Заключение

В рамках симпозиума были рассмотрены принципы ведения пациентов с неспецифической скелетно-мышечной болью в спине в соответствии с рекомендациями экспертов, которые совпадают по основным позициям. Прежде всего необходимо информировать пациента о доброкачественности его состояния и благоприятном прогнозе заболевания. К значимым условиям быстрого выздоровления относятся поддержание двигательной и социальной активности, регулярное выполнение адекватно подобранных физических упражнений. Подчеркивается целесообразность проведения при хронической боли курсов КПТ, направленной на преодоление страхов и неверных убеждений пациента, уменьшение уровня психологического стресса и повышение качества жизни. Немаловажный аспект – подбор эффективных и безопасных лекарственных препаратов, обладающих обезболивающим и противовоспалительным действием. Препаратами первой линии при неспецифической боли в спине на протяжении уже долгого вре-

мени остаются НПВП, которые назначаются с учетом возможных осложнений и индивидуальных особенностей в минимально эффективной дозировке и на минимальный срок. Среди НПВП докладчики выделили мелоксикам – оригинальный препарат Мовалис®. Мовалис® успешно купирует и острую, и хроническую скелетно-мышечную боль, а потому показан при лечении острой и хронической неспецифической боли в спине – одной из наиболее частых причин обращения за медицинской консультацией и временной нетрудоспособности. Мовалис® характеризуется благоприятным профилем безопасности и низким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Благодаря наличию различных форм выпуска, сопоставимых по анальгетическому эффекту, может быть предложена ступенчатая терапия препаратом Мовалис®: внутримышечное введение в течение трех – пяти дней с дальнейшим переходом на пероральное применение. *

¹⁷ Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. М.: ИМА-ПРЕСС, 2016.

¹⁸ Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2017. Vol. 166. № 7. P. 514–530.

¹⁹ Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review // Inflammopharmacology. 2015. Vol. 23. № 1. P. 1–16.

²⁰ Van Hecken A., Schwartz J.I., Depré M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. 2000. Vol. 40. № 10. P. 1109–1120.

Организаторы:



АССОЦИАЦИЯ
НАРКОЛОГОВ



ЦИКЛ РЕГИОНАЛЬНЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ КОНФЕРЕНЦИЙ

**Инновации в диагностике
и лечении психических
и наркологических расстройств:
междисциплинарный подход**



КАЗАНЬ
14-15 МАРТА 2019



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
30-31 МАЯ 2019



СТАВРОПОЛЬ
10-11 ОКТЯБРЯ 2019



КРАСНОДАР
14-15 НОЯБРЯ 2019

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИЙ

- Междисциплинарные проблемы психиатрической науки и практики
- Современные стратегии фармакотерапии психических расстройств
- Преодоление истинной и ятрогенной фармакорезистентности
- Проблема побочных эффектов психофармакотерапии
- Тревога и депрессия: актуальные вопросы лечения и профилактики
- Возможности фармакотерапии когнитивных расстройств и деменций
- Новые подходы к лечению пациентов с пограничными психическими расстройствами
- Химические и нехимические аддикции: международные классификационные системы и доказательная фармакотерапия
- Современные стратегии в лечении эпилепсии

Контакты:

Погунова Алевтина
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 194
pn-conference@ctogroup.ru

Технический организатор

ЭКСПОКОН

www.pn-conference.ru



Симптомы и маски. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей

В рамках XV междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» состоялся мастер-класс, который провели руководитель центра поведенческой неврологии Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, д.м.н., профессор Леонид Семенович ЧУТКО и д.м.н., профессор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Светлана Александровна НЕМКОВА. Эксперты рассмотрели методы диагностики и лечения психосоматических и соматопсихических расстройств у детей и подростков. Особое внимание они уделили препарату Тенотен детский, который обладает противотревожным, ноотропным, вегетокорректирующим действием и предназначен для лечения тревожных расстройств и синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Профессор Л.С. Чутко отметил, что тесная взаимосвязь психических, социальных и соматических процессов изучается уже давно. Еще в 1818 г. J. Heinroth предположил, что соматические заболевания могут вызываться душевными расстройствами. Однако только сто лет спустя благодаря F. Deutsch в оборот вошел термин «психосоматическая медицина» для обозначения взаимосвязи психической и физической сфер жизнедеятельности человека. В настоящее время психосоматическими болезнями называют соматические заболевания, в происхождении и течении которых принимают участие психогенные компоненты. Общими признаками психосоматических расстройств считаются:

- значительная роль психического стресса в проявлении, развитии и динамике заболеваний;
- хроническое течение;
- преморбидные особенности личности пациента;
- низкая эффективность обычных методов лечения соматической патологии;
- положительный эффект психотерапии и психофармакотерапии.

Распространенность психосоматических расстройств в детском и подростковом возрасте весьма значительна. По оценкам, среди обращающихся за помощью в поликлинику 40–68% детей страдают теми или иными психосоматическими расстройствами¹.

Считается, что причиной психосоматических расстройств является состояние тревожности. К. Horney в свое время предположила, что в основе всех неврозов лежит «базисная тревога» – чувство тревоги, незащитности, рождающееся из состояния изоляции и беспомощности в потенциально враждебном ребенку мире, причем тревога может сопровождать его на протяжении всего детского и подросткового периода, не покидая и во взрослом возрасте. Для человека, испытывающего базисную тревогу, характерны:

- всепоглощающее стремление к безопасности;
- потребность в постоянном одобрении, что ведет к стремлению постоянно угождать другим и всем нравиться, боязни самоутверждения и враждебности;
- потребность в партнере, который примет руководство жизнью невротика в свои руки

и осуществит все жизненные ожидания, что ведет к боязни быть покинутым;

- потребность заключить свою жизнь в узкие рамки, быть нетребовательным, довольствоваться малым, ограничить свои стремления и желания;
- стремление к власти – страстная жажда господства над другими, боязнь неконтролируемых ситуаций.

Что касается патогенеза психосоматических расстройств, то одну из первых концепций предложил S. Freud². Согласно его конверсионной модели психосоматических расстройств, в результате срыва психологической защиты происходит «вытеснение» неотрагированных переживаний и их конверсия в символические телесные симптомы. Теорию психодинамического конфликта развил F. Alexander (1934)³. Он пришел к выводу, что каждому эмоциональному состоянию соответствует определенный тип вегетативных нарушений и соматических заболеваний. Например, эмоциональным фоном мигрени, классического психосоматического заболевания, является сильная, неосознанная, хроническая

¹ Брызгунов И.П. Между здоровьем и болезнью. Функциональные заболевания в детском возрасте. М., 1995.

² Фрейд З. Психология и защитные механизмы. М., 1993.

³ Александер Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и применение. М.: Институт общегосударственных исследований, 2011.



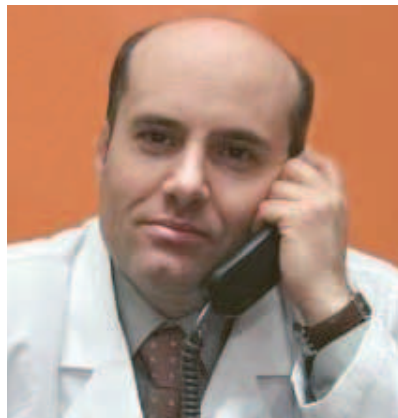
Сателлитный симпозиум компании «Материя Медика»

подавленная ярость и враждебность.

Согласно психоаналитической модели, предложенной М. Schur для объяснения психосоматических болезней (1955), развитие здорового ребенка подразумевает процесс десоматизации⁴. Психический и соматический элементы в реакциях у ребенка неразделимо связаны друг с другом. По мере взросления соматических форм реагирования становится меньше и ребенок начинает позволять все более осознанные, когнитивные формы проработки опасностей и ситуаций страха. Но может происходить и регрессия – неосознанное возвращение к более раннему уровню развития, инфантильным формам поведения, позволяющим удовлетворять реальные желания и потребности. Ресоматизация является психосоматической регрессией, возвращением к раннему уровню, на котором были телесные реакции.

А. Mitscherlich (1968) предложил концепцию двухфазной защиты от разрушительного воздействия конфликта – так называемые две линии обороны⁵. Первая – психосоциальная защита, когда совладание с конфликтом осуществляется исключительно психологическими средствами, то есть через социальную поддержку. Если нормальная психологическая защита не срабатывает, подключаются невротические защитные механизмы. Когда с конфликтом не удается справиться на психологическом уровне, вступает в действие «вторая линия обороны» в виде соматизации – склонности переживать психологический стресс на физиологическом уровне в виде телесных жалоб.

Ряд ученых придерживается мнения, что в основе формирования психосоматических расстройств



Профессор, д.м.н. Л.С. Чутко

лежит дисфункциональная (психосоматогенная) семья. Ведущая роль на ранних этапах развития личности принадлежит матери, которая формирует у ребенка язык тела. М. Mahler (1965) впервые ввела такое понятие, как «психосоматическая мать» – авторитарная, доминирующая, открыто тревожная, требовательная и навязчивая мать, которая демонстрирует два типа отношения к ребенку⁶. Первый – скрытое, неосознанное отвержение, причем ребенок с помощью языка тела пытается привлечь внимание матери (мать как бы стимулирует у ребенка более активное использование этого языка). Второй – симбиоз, мать как бы консервирует телесный контакт, тормозя становление более поздних форм взаимодействия. Согласно Н. Ammon (1981), такая мать реагирует только на соматические потребности ребенка или обращает на него внимание в тех случаях, когда он заболевает, поэтому ребенок взаимодействует с ней психосоматическими симптомами⁷.

Выделяют следующие характеристики психосоматогенных семей:

- сверхвключенность родителей в жизненные проблемы ребен-



Профессор, д.м.н. С.А. Немкова

ка, которая мешает развитию самостоятельности;

- сверхчувствительность каждого члена семьи к дистрессам другого;
- низкая способность менять правила взаимодействия при меняющихся обстоятельствах;
- тенденция избегать выражения несогласия и открытого обсуждения конфликтов;
- скрытый супружеский конфликт, в котором ребенок и его заболевание часто играют роль стабилизатора.

Все трудности, с которыми сталкиваются дети, могут приводить к расстройству деятельности нервной системы, ее вегетативного отдела, ответственного за согласованную активность органов и систем организма (рис. 1).

Профессор Л.С. Чутко подробнее остановился на характеристике головных болей напряжения, с которыми больные психосоматическими расстройствами чаще всего обращаются к неврологам. Головные боли напряжения могут проявляться в виде давящей, тупой, непальсирующей боли по типу «каска», «обруча» либо слабой болью или болью умеренной интенсивности, не нарушающая полностью обычную деятельность

Неврология

⁴ Schur M. Comments on the metapsychology of somatization // Psychoanal. Stud. Child. 1955. Vol. 10. № 1. P. 110–164.

⁵ Mitscherlich A. The mechanism of bi-phasic defense in psychosomatic diseases // Int. J. Psychoanal. 1968. Vol. 49. № 2. P. 236–240.

⁶ Mahler M.S., Perriere K.L. Mother-child interaction during separation-individuation // Psychoanal. Q. 1965. Vol. 34. № 4. P. 483–498.

⁷ Аммон Г. Психосоматическая терапия. СПб.: Речь, 2000.



Рис. 1. Этапы хронизации тревожных расстройств

пациента. Это может быть периодическая или постоянная головная боль, сопровождающаяся неприятными ощущениями, напряжением мышц шеи и плеч, или двусторонняя диффузная боль. В разное время высказывались различные мнения о психосоматических причинах головной боли напряжения. F. Fromm-Reichmann считал, что мигрень – физическое выражение бессознательной враждебности к осознанно любимому человеку. A. Friedman выявлял у пациентов с головной болью напряжения тесную связь с временным эмоциональным конфликтом, который осознан лишь частично, а M. Martin – с хронической тревогой, вызываемой страхом перед

ощутимым запрещенным чувством ненависти и неприемлемыми сексуальными порывами. H. Wolff характеризовал человека с головной болью напряжения как чувствительную, обязательную личность, постоянно находящуюся в психическом напряжении. R. Vokonjic видел причину головной боли в подавленном чувстве обиды и негативизма по отношению к родителям. Согласно данным, полученным И.Г. Измайловой, 38% детей с эпизодической головной болью напряжения и 74,3% с хронической головной болью напряжения воспитывались в «болеющих семьях», в которых близкие родственники (чаще матери) страдали постоянной цефалгией⁸. Это подтверждают и данные собственного исследования профессора Л.С. Чутко, в котором приняли участие 52 подростка в возрасте от 12 до 16 лет (в среднем $13,9 \pm 2,1$ года) с частой (75,6%) или хронической (24,4%) головной болью напряжения. В исследовании также оценивалась степень выраженности астенических расстройств у их матерей (средний возраст $38,5 \pm 11,2$ года), для чего определялся уровень тревожности с помощью теста самооценки Ч.Д. Спилбергера в обработке Ю.Л. Ханина, эмоционального интеллекта с помощью теста Холла, наличие алекситимии с помощью Торонтской шкалы алекситимии. Был показан высокий уровень реактивной тревожности у детей ($41,1 \pm 14,4$) и их матерей ($48,1 \pm 12,5$) по сравнению с контрольной группой ($17,3 \pm 4,9$ и $21,3 \pm 11,3$ соответственно). У матерей подростков исследуемой группы регистрировался более высокий уровень алекситимии ($71,8 \pm 18,6$) и более низкий уровень эмоционального интеллекта ($28,7 \pm 12,1$), чем у матерей здоровых сверстников ($43,6 \pm 8,8$ и $41,7 \pm 13,3$ соответственно).

Алекситимия («нет слов для названия чувств») относится к ба-

зисным характеристикам личности психосоматических больных. Они испытывают трудности в вербализации и идентификации эмоциональных проявлений, дифференцировке между чувствами и телесными ощущениями, бедностью воображения. Алекситимия встречается у 10% популяции, в том числе у 38% пациентов с головной болью напряжения. Со стороны когнитивной сферы алекситимия обнаруживается недостаточностью воображения, преобладанием наглядно-действенного мышления над абстрактно-логическим, слабостью функции символизации и категоризации в мышлении. Со стороны личностного профиля – инфантильностью, недостаточностью функции рефлексии. Отношение пациентов, страдающих алекситимией, с окружающими характеризуется гипернормативностью.

По словам профессора С.А. Немковой, существует определенная тропность системных органов к развитию психосоматических заболеваний у детей и подростков. По оценкам, психосоматический генез заболеваний органов пищеварения имеет место в 40–50% случаев, психогенная зависимость бронхиальной астмы – в 44%, психогенная зависимость аллергодерматозов – в 56%, синдромом вегетососудистой дистонии – в 50–70%, хронические психогении у девушек с функциональными расстройствами репродуктивной функции – в 60% случаев.

Все психосоматические и соматопсихические расстройства взаимосвязаны. Однако, как отметила профессор С.А. Немкова, если круг психосоматических расстройств достаточно четко очерчен, то до настоящего времени нет ни одного научного руководства, в котором была бы дана точная классификация соматопсихических расстройств. В науке

⁸ Измайлова И.Г. Копинг-стратегии при эпизодической и хронической головной боли напряжения в детском возрасте // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 3. С. 66–69.



Сателлитный симпозиум компании «Материя Медика»

проблему соматопсихических расстройств впервые обозначил М. Якоби в 1822 г., который решил подчеркнуть доминирование телесного в возникновении некоторых нервно-психических заболеваний. Ученый описал соматопсихические расстройства как психические расстройства, которые развиваются вторично при соматических болезнях (заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочеполовой, эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, глаз, крови, кожи и др.) и не касаются мозга.

Соматопсихические болезни условно подразделяют на две большие группы: соматогении и нозогении. Соматогении – соматические болезни (вследствие интоксикации, гипоксии, других воздействий на центральную нервную систему при соматических инфекционных, эндокринных и других заболеваниях), которые могут привести к возникновению психических заболеваний. Нозогении – болезни, связанные с психологической реакцией личности на заболевание и его вероятные последствия. Выделяют два вида реакции пациента на заболевание:

- гипонозогнозия – пренебрежительное отношение к своей болезни, лечению, недооценка симптомов болезни;
- гипернозогнозии – преувеличение значимости болезни и необходимости ее лечения, сниженное настроение, депрессия, в результате которых у пациента возникают серьезные нарушения (повышенная тревожность, панические атаки и фобии).

Зачастую необдуманная фраза врача может вызвать у больного выраженную психогенную реакцию, которая сопровождается витальным страхом, паникой, выраженной тревогой и сниженным настроением.

Какие заболевания в разделах Международной классификации

болезней (МКБ) 10-го пересмотра соотносятся с соматопсихическими расстройствами? Прежде всего те, которые включены в раздел «Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью» (F06). Из них чаще всего в рутинной практике встречаются органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство (F06.6) и легкое когнитивное расстройство (F06.7), которые имеют общие диагностические признаки:

- ✓ объективные данные об органическом заболевании мозга или интоксикации (кроме алкоголя, наркотиков, психоактивных веществ), соматического расстройства, включая гормональные отклонения, способные вызвать нарушения функций мозга;
- ✓ вероятная связь между основной органической патологией и психическим нарушением, возникающим одновременно с ней или отсроченно и подвергающимся обратному развитию по мере ослабления основного заболевания;
- ✓ отсутствие достаточных данных об иной причине психического нарушения.

Органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство (F06.6), характеризующееся эмоциональной несдержанностью или лабильностью, утомляемостью, множеством неприятных физических ощущений (например, головокружением) и болями, возникает как следствие органического нарушения.

Для легкого когнитивного расстройства (F06.7) свойственны снижение памяти, трудности с обучением и концентрацией на выполнении какой-либо задачи в течение длительного времени. Часто пациенты отмечают выраженное ощущение физической усталости при попытке решить

Тенотен детский модифицирует активность белка S-100. Влиянием на функцию белка S-100 с изменением функционального состояния основных нейромедиаторных систем и сигма-1-рецепторов и объясняется анксиолитическая, ноотропная, нейропротективная, вегетостабилизирующая активность препарата, которая была продемонстрирована в клинических исследованиях

умственную задачу, а обучение новому для них представляется субъективно трудным, даже когда объективно оно успешно. Расстройство может предшествовать широкому спектру инфекционных и соматических болезней (как церебральных, так и системных), сопровождать их или следовать за ними, но при этом не обязательно будут отмечаться непосредственные признаки вовлечения в процесс головного мозга. К легким когнитивным расстройствам относится широкий круг заболеваний, вызванных соматогениями. Например, нарушение активности и внимания (F90.0), гиперкинетическое расстройство поведения (F90.1), а также целый спектр нарушений психологического развития (F80–F89) и органическое легкое когнитивное расстройство (F06.7).

Среди клинических симптомов легких когнитивных расстройств выделяют минимальную мозговую дисфункцию, задержку психического развития, парциальный когнитивный дефицит. Их этиопатогенетическими факторами могут выступать не только соматические заболевания, но и генетическая детерминированность, повреждение



Тенотен детский может использоваться в практике не только невролога, но и педиатра при астенических состояниях после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций, функциональных нарушениях ритма сердца, в том числе дисфункции синусового узла, вегетососудистой дистонии у детей и подростков

когнитивных зон мозга, индивидуальные и семейные психологические факторы.

В 1982 г. К.С. Лебединская, исходя из этиологического принципа, описала четыре основных варианта задержки психического развития – конституционального, психогенного, церебрально-органического и соматогенного происхождения⁹. Задержка психического развития соматогенного происхождения происходит под влиянием различных тяжелых соматических состояний, перенесенных в раннем возрасте – врожденных и приобретенных пороков соматической сферы, например сердца, эндокринопатий, хронических инфекций, аллергических состояний. В подобных случаях преобладают следующие клинические симптомы:

- астенические проявления с истощаемостью по гипостеническому типу;
- эмоциональная лабильность;
- нарушения концентрации и распределения внимания;
- задержка эмоционального развития – соматогенный инфантилизм, обусловленный рядом невротических наслоений в виде неуверенности, боязливости, капризности, связанными с ощущением физической неполноценности.

Соматогенные задержки развития представлены в отдельном разделе МКБ-10, посвященном расстройствам психологического (психического) развития (F8), в частности

в подразделе F84.8 «Другие общие расстройства развития». Но задержки развития могут быть не только следствием соматогении. По мнению различных исследователей, до 5% случаев умственной отсталости могут вызываться метаболическими/эндокринными факторами. Даже микронутриентный дефицит способен стать причиной нарушений нервно-психического развития. В частности, было показано, что длительно существующий дефицит витаминов приводит к снижению памяти, внимания, другим когнитивным нарушениям у детей.

Нарушение сна у детей – еще одна важная проблема, которая может способствовать формированию когнитивного дефицита. Среди расстройств сна органической этиологии большое внимание уделяется синдрому обструктивного апноэ сна, который может стать причиной как нейрокогнитивных последствий (дневной сонливости, повышенной утомляемости, дефицита внимания и гиперактивности, агрессии, депрессии, соматизации жалоб, задержки психического развития, академической неуспеваемости), так и эндокринных расстройств вследствие нарушения продукции соматотропного гормона (гормона роста) вплоть до задержки физического развития.

Психические нарушения как результат эндокринных патологий наиболее полно изучены при заболеваниях щитовидной же-

лезы. При гипертиреозе отмечаются гиперестезия, раздражительность, ускорение мышления, тревожность, склонность к фобиям, ослабление познавательной способности, концентрации внимания. Болезнь может сопровождаться уменьшением массы тела, вегетативными расстройствами с преобладанием функциональной активности соматического отдела вегетативной нервной системы. При тяжелой степени могут развиваться даже психозы в виде маниакального, галлюцинаторного, делириозного синдрома. Гипотиреоз, напротив, характеризуется астенией с ухудшением физической и психической работоспособности, сонливостью, аффективной заторможенностью, замедлением темпа мышления, брадикардией, снижением рефлексов. На фоне гипотиреоза могут возникать состояния помрачения сознания, эпилептиформные припадки, кататонические расстройства. Для пациентов с врожденным гипотиреозом характерна задержка интеллектуального развития, которая в отсутствие своевременной заместительной терапии может стать причиной умственной отсталости. К психосоматическим расстройствам может приводить также аутоиммунный тиреоидит, который развивается в результате наследственной предрасположенности, длительного приема больших доз йода при спорадическом зобе. Постинфекционные астении, которые развиваются у детей в результате перенесенного заболевания инфекционного характера (острых респираторных вирусных инфекций, гриппа, ангины, гепатита и др.), довольно часто встречаются в клинической практике. Первые симптомы появляются через одну-две недели после инфекционной болезни и сохраняются в течение одного-двух месяцев. Преобладают ощущение

⁹ Лебединская К.С. Актуальные проблемы диагностики задержки психического развития у детей. М.: Педагогика, 1982.



Сателлитный симпозиум компании «Материя Медика»

ния общего утомления, слабости, усталости, усиливающиеся при физических нагрузках, к которым присоединяется снижение порога переносимости различных раздражителей (громких звуков, яркого света, вестибулярных нагрузок), нарушения сна, снижение аппетита, потливость, ощущение перебоев в сердце, нехватки воздуха. Иногда могут добавляться когнитивные расстройства в виде снижения памяти, внимания, продуктивности интеллектуальной деятельности.

Астения после острых респираторных вирусных инфекций и гриппа обозначена в МКБ-10 как синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни (G93.3). Клинически определяются два типа течения. Первый – гиперстенический (астено-гипердинамический), который наблюдается при легких формах гриппа, чаще у детей раннего возраста, и проявляется плаксивостью, раздражительностью, тревогой и проч. Второй – гипостенический (астено-апатический) – отмечается при тяжелых формах, особенно у детей старшего возраста, и характеризуется общей и мышечной слабостью, сильной дневной сонливостью, резким снижением всех видов активности.

Постгриппозные астении могут сопровождаться:

- диэнцефальной патологией в форме нейроэндокринных и вегетативно-сосудистых симптомов (повышенной потливостью, сосудистой лабильностью, длительным субфебрилитетом, расстройством сна, снижением аппетита вплоть до анорексии) и диэнцефальной эпилепсии;
- неврологическими расстройствами в виде нарушений слуха, зрения, речи, движений, судорожных приступов;

- психическими нарушениями (эмоциональными расстройствами, астено-ипохондрическим и астено-депрессивным синдромом, послегриппозными психозами, аментивно-делириозным синдромом, нарушениями восприятия окружающего с недостаточной ориентацией).

Как показало крупное катамнестическое исследование с участием 200 детей, переболевших гриппом и аденовирусной инфекцией, в дальнейшем (на протяжении от одного года до семи лет после выписки из стационара) нормально развивались 63% пациентов, а у 37% обнаружены нарушения функционального характера в виде церебральной астении (66%), эмоциональной и вегетативной лабильности, легких неврологических синдромов.

Возникновению психосоматических и соматопсихических расстройств у детей способствуют отягощающие факторы в виде патологии в перинатальном периоде. При обследовании 205 детей с поражением пищеварительной системы у 85% из них обнаружилась резидуально-органическая недостаточность. Перинатальные поражения нервной системы отмечались в анамнезе у 32% пациентов с язвенной болезнью и 62% с предъязвенными состояниями¹⁰.

При обследовании 178 детей в возрасте от 10 до 17 лет, находившихся в гастроэнтерологическом отделении, были обнаружены не только нарушения кислотообразования и моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и вегетативные дисфункции. У детей с перинатальной гипоксией и ишемией мозга вегетативная дисфункция сохраняется на долгие годы, особенно ярко проявля-

Показаниями к применению Тенотена детского служат невротические и невротоподобные расстройства, сопровождающиеся повышенной возбудимостью, раздражительностью, тревогой, нарушением поведения и внимания, вегетативными расстройствами, а также гиперактивность и нарушение внимания (в составе синдрома дефицита внимания и гиперактивности)

ясь в препубертатном и пубертатном периодах¹¹. Следовательно, наиболее распространенным симптомом перинатальных поражений следует считать синдром вегетативной дисфункции, который предрасполагает в дальнейшем к развитию психосоматических и соматопсихических расстройств.

Была показана взаимосвязь вегетативной дисфункции с формированием пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса у детей раннего возраста. В другом исследовании продемонстрировано, что осложнения беременности в поздние сроки повышают риск развития атопии у ребенка в 4,7 раза. Установлена взаимосвязь между тяжестью перинатального поражения и тяжестью протекания бронхиальной астмы впоследствии у детей с атопической бронхиальной астмой. У детей, перенесших ишемию мозга в перинатальном периоде, среднетяжелая и тяжелая атопическая бронхиальная астма развилась в 80% случаев, а у детей

¹⁰ Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства у детей и подростков // Российский психиатрический журнал. 1998. № 3. С. 63–70.

¹¹ Гавриков Л.К., Прохорова Л.И., Давыдова А.Н., Шапошникова Н.Ф. Изучение особенностей формирования соматической патологии у детей с перинатальными нарушениями церебральных механизмов регуляции // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2009. № 4. С. 37–40.



без ишемии мозга – только в 30%. Таким образом, пациенты с психосоматическими и соматопсихическими заболеваниями, которые могут сопровождаться астеническим синдромом, когнитивными и невротоподобными расстройствами, нуждаются в комплексном лечении.

Профессор Л.С. Чутко проанализировал фармакотерапевтические методы лечения психовегетативных, психосоматоформных расстройств у детей. Прежде всего он констатировал, что выбор препаратов в детской неврологии невелик и представлен в основном небензодиазепиновыми анксиолитиками и нейропротективными средствами. Один из анксиолитиков – Тенотен детский, препарат, оказывающий одновременно противотревожное, ноотропное и вегетостабилизирующее действие¹². Тенотен детский модифицирует активность белка S-100. Влиянием на функцию белка S-100 с изменением функционального состояния основных нейромедиаторных систем и сигма-1-рецепторов и объясняются эффекты препарата – его анксиолитическая, ноотропная, нейропротективная, вегетостабилизирующая активность, которая была продемонстрирована в исследованиях¹³.

М.Ю. Галактионова и соавт. установили, что Тенотен детский к концу второй недели приема (на 10–14-й день) нормализует вегетативный тонус у большинства детей с психовегетативной патологией. Значимо снижается выраженность ваготонии и симпатикотонии,

препарат оказывал вегетостабилизирующий эффект¹⁴.

В.Ф. Шалимов оценивал влияние препарата Тенотен детский на уровень тревоги у детей с задержкой психического развития. При высоком и среднем уровне тревоги эмоциональное состояние пациентов основной группы значительно улучшилось по сравнению с группой контроля¹⁵.

Профессор С.А. Немкова в свою очередь представила результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования эффективности и безопасности использования Тенотена детского при синдроме дефицита внимания и гиперактивности. В исследовании были включены 100 детей в возрасте до 12 лет с синдромом дефицита внимания и гиперактивности легкой, средней и выраженной степени тяжести (не менее 22 баллов по ADHD-RS-IV Home Version)¹⁶. Они получали препарат по две таблетки два раза в сутки в течение 12 недель. Тенотен детский продемонстрировал преимущество по сравнению с плацебо в снижении тяжести синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Уменьшение исходного суммарного балла по Шкале оценки симптомов синдрома дефицита внимания и гиперактивности более чем на 50% зарегистрировано у 32% пациентов, принимавших Тенотен детский, через три месяца терапии. Кроме того, в группе лечения уже ко второй неделе снижалась выраженность нарушения вни-

мания. Через восемь недель терапии уменьшение этого показателя было достоверным по сравнению с плацебо.

Еще одно многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование было посвящено оценке эффективности и безопасности применения Тенотена детского по одной таблетке три раза в день в течение 12 недель у 98 детей и подростков до 15 лет с подтвержденным диагнозом тревожного расстройства¹⁷. Анализ показателей индекса тревожности по результатам теста тревожности (авторы Р. Тэмпл, М. Дорки, В. Амен) свидетельствовал о выраженной положительной динамике у пациентов из группы Тенотена детского, особенно у детей пяти – семи лет, по сравнению с группой плацебо (рис. 2). Среднее значение индекса тревожности за 12 недель терапии в группе приема Тенотена детского снизилось на 11,9 балла против 8,3 балла в группе плацебо. Согласно результатам анализа, приведенным в обзоре исследований Тенотена детского, показано, что Тенотен детский оказывает успокаивающее действие с первых дней приема¹².

Профессор С.А. Немкова перечислила следующие основные преимущества Тенотена детского:

- сочетает в себе успокаивающие, ноотропные, вегетотропные свойства;
- не вызывает седации и заторможенности;
- улучшает память, внимание и процессы обучения.

¹² Русая В.В., Воробьева О.В. Возможности применения успокаивающих средств в педиатрической практике // РМЖ. 2017. Т. 25. № 5. С. 387–392.

¹³ Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л. и др. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S-100 в релиз-активной форме и механизмы их реализации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 4. С. 100–113.

¹⁴ Галактионова М.Ю., Пан И.Р. Эффективность использования препарата «Тенотен детский» при лечении синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89. № 1. С. 87–91.

¹⁵ Шалимов В.Ф., Макушкин Е.В., Новикова Г.Р., Нестеровский Ю.Е. Опыт применения препарата «Тенотен детский» у детей с задержкой психического развития // Доктор.Ру. 2009. № 4. С. 75–81.

¹⁶ Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном детским: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования // Эффективная фармакотерапия. 2010. № 19. С. 42–47.

¹⁷ Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В., Вакула И.Н. и др. Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 11. С. 33–39.



рекомендуется курсовой прием

Реклама

РУ ЛСР-003309/07 от 22.10.2007 г.

Современный успокаивающий препарат с вегетотропным и ноотропным действием

РЕБЁНОК СПОКОЕН – РАЗВИВАТЬСЯ НАСТРОЕН!

- Помогает уменьшить возбудимость и расторможенность¹
- Восстанавливает вегетативный гомеостаз²
- Улучшает внимание и способность к обучению³
- Не вызывает сонливости⁴



¹ Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном Детским: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2010; 5: 60-65.

² Корабельникова Е.А. Опыт применения препарата Тенотен детский – для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор результатов клинических исследований. Педиатрия. 2014; 93(6): 163-170.

³ Тарасова О.Н., Шалимов В.Ф. Опыт применения препарата Тенотен детский в терапии расстройств развития учебных навыков у детей. Эффективная фармакотерапия. 2015; 1: 10-19.

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Тенотен детский.

Горячая линия: +7(495) 681 09 30

www.tenoten-deti.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

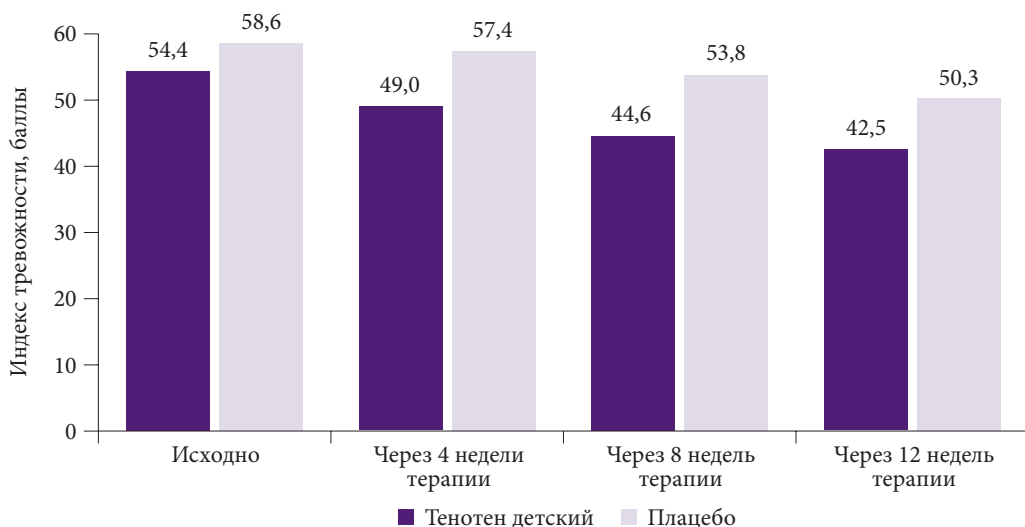


Рис. 2. Динамика индекса тревожности у детей

Тенотен детский может использоваться в практике не только невролога, но и педиатра при астенических состояниях после перенесенных острых респираторных вирусных инфекций, при функциональных нарушениях ритма сердца, в том числе дисфункции синусового узла, вегетососудистой дистонии у детей и подростков^{18–20}.

Показаниями к применению Тенотена детского служат невротические и неврозоподобные расстройства, сопровождающиеся повышенной возбудимостью, раздражительностью, тревогой, нарушением поведения и внимания, вегетативными расстройствами, а также гиперактивность и нарушение внимания (в составе синдрома дефицита внимания и гиперактивности).

При невротических расстройствах, сопровождающихся веге-

тативными симптомами, препарат Тенотен детский назначают внутрь по одной таблетке один – три раза в день (держать во рту до полного растворения не во время приема пищи). Рекомендуемая длительность приема препарата составляет один – три месяца, при необходимости можно продлить курс до шести месяцев или повторить его через один-два месяца. При синдроме дефицита внимания и гиперактивности препарат Тенотен детский принимают по две таблетки два раза в сутки, курс лечения составляет один – три месяца.

Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей становятся тяжелым испытанием для всей семьи. Так называемый диадный подход предполагает, что лечение назначается не только маленькому пациенту, но и его родителям (при наличии у них

тревожного расстройства). В этой связи удобно, что для взрослых выпускается препарат Тенотен. Согласно проведенным клиническим исследованиям, Тенотен позволяет эффективно снизить чувство тревоги, купировать головную боль напряжения и способствовать стойкому улучшению их эмоционального состояния. Так, по данным С.Н. Иллариошкина и соавт. (2018), препарат Тенотен снижает выраженность тревоги в два раза через четыре недели лечения с сохранением эффекта в течение четырех недель после отмены препарата²¹. В работе Н.П. Ванчаковой и соавт. (2007) продемонстрировано, что Тенотен способствует снижению тревоги (оценка по шкале тревоги Гамильтона) у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями – гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, оказывая выраженное анксиолитическое действие, сопоставимое по выраженности с тофизопамом²². Согласно результатам исследования профессора Г.Р. Табеевой (2016), Тенотен достоверно снижает частоту эпизодов головной боли напряжения²³.

«Комплекс мер, включающий адекватную медикаментозную поддержку, психотерапию, суггестивные методики, биологическую обратную связь, работу с родителями, позволяет эффективно помогать детям с психосоматическими и соматопсихическими расстройствами», – констатировал профессор Л.С. Чутко, подводя итоги симпозиума. *

¹⁸ Зубов Е.В., Еришова О.А., Лобанова Е.В., Андрианова Е.Н. Возможности терапевтической коррекции вегетативной дисфункции синусового узла у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89. № 3. С. 57–60.

¹⁹ Михайлова Е.В. Астеновегетативный синдром у детей после перенесенных инфекционных заболеваний // Лечащий врач. 2009. № 8. С. 68–71.

²⁰ Рачин А.П., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. и др. Дисфункциональные механизмы синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков: от патогенеза к терапии (материалы к дискуссии) // Лечащий врач. 2018. № 9. С. 60–64.

²¹ Иллариошкин С.Н., Домашенко М.А., Еришова М.В., Хачева К.К. Возможности лечения тревожных расстройств с использованием препарата Тенотен // Нервные болезни. 2018. № 3. С. 33–39.

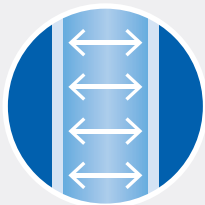
²² Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном // Поликлиника. 2007. № 2. С. 74–78.

²³ Табеева Г.Р., Фокина Н.М. Возможности превентивной терапии частой эпизодической головной боли напряжения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 1. С. 34–39.

Курантил® N

ДИПИРИДАМОЛ

Вазодилатирующее средство¹
Антиагрегант¹



Обладает
сосудорасширяющими
свойствами¹



Препятствует
агрегации
тромбоцитов¹



Улучшает
микроциркуляцию¹



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

Краткая информация по медицинскому применению препаратов Курантил®25, Курантил®N25, Курантил®N75 (МНН: дипиридамола). **Показания к применению:** Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции протезирования клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; в составе комплексной терапии при нарушениях микроциркуляции любого генеза; в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора для профилактики и лечения гриппа, ОРВИ (Курантил®25, Курантил®N25); первичная и вторичная профилактика ИБС, особенно при непереносимости ацетилсалициловой кислоты (Курантил®N75). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактазная мальабсорбция; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; субаортальный стеноз; декомпенсированная сердечная недостаточность; выраженная артериальная гипотензия, коллапс; тяжелая артериальная гипертензия; тяжелые нарушения сердечного ритма; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); декомпенсированная почечная недостаточность; печеночная недостаточность; геморрагические диатезы; заболевания со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); детский возраст до 12 лет. Побочное действие нечасто (> 1/1000; <1/100: тахикардия, «приливы» крови к лицу, снижение артериального давления (особенно при совместном применении с другими вазодилататорами), синдром коронарного обкрадывания (при использовании в дозе более 225 мг/сут), тошнота, рвота, диарея, эпигастральная боль, тромбоцитопения, изменение функциональных свойств тромбоцитов, кровотечения. Редко (> 1/10000<1/1000): аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница. Очень редко (<1/10000): повышенная кровоточивость после хирургических вмешательств. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: ксантиновые производные (кофе, чай, производные теofilлина) могут ослаблять сосудорасширяющее действие дипиридамола. Дипиридамола при одновременном применении может усиливать действие антикоагулянтов и ацетилсалициловой кислоты. Дипиридамола усиливает действие гипотензивных препаратов. Ослабляет свойства ингибиторов холинэстеразы. **Способ применения и дозы:** таблетки принимают внутрь, натощак, запивая небольшим количеством воды, не разламывая и не раскусывая. Доза препарата подбирается в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента на лечение. Длительность курса лечения определяется врачом. Для уменьшения агрегации тромбоцитов рекомендуется принимать препарат Курантил® в суточной дозе 75–225 мг. В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 600 мг. Для профилактики плацентарной недостаточности рекомендуется принимать препарат Курантил® в дозе 75–225 мг. Для профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения суточная доза дипиридамола составляет 225–450 мг. Для профилактики гриппа и других ОРВИ рекомендуется прием препарата Курантил®N25 по следующей схеме: 50 мг (2 таблетки) 1 раз в 7 дней в течение 4–5 недель. Для профилактики рецидивов у часто болеющих респираторными вирусными инфекциями пациентов рекомендуется прием препарата Курантил® N25 по следующей схеме: 100 мг (по 2 таблетки 2 раза в сутки с интервалом в 2 часа) 1 раз в неделю в течение 8–10 недель. Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Курантил® N25 (N016001/01-190112 и N016001/01-26092014), препарата Курантил® N25 (N013897/01-280312 и N013897/01-290514), препарата Курантил® N75 (N013899/01-280312 и N013899/01-040614). Отпускается по рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Курантил® 25 (N016001/01-190112 и N016001/01-26092014), Курантил® N25 (N013897/01-280312 и N013897/01-290514), Курантил® N75 (N013899/01-280312 и N013899/01-040614).

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

декскетопрофен Дексалгин®

Скорая помощь при острой боли*,¹

ЖНВЛП
2018⁵

**СНИЖЕНЫ
ЦЕНЫ**

ПОЧТИ В



**2
РАЗА⁶**
с января 2018 г!

Выраженный обезболивающий эффект³

Быстрое начало действия*,^{1, 2}

Хорошая переносимость⁴

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

Противопоказания: повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т. ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; бронхиальная астма (в т. ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; детский возраст; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невраксиального введения. С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

2. Barbanoj MJ, et al. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262.

3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133

4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р

6. Приказ МЗ РФ №16/20-18 от 24.01.2018

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11.

RU_Dex_Rx-3-2018-v1-press. Одобрено 06.02.2018

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**