

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

неврология и психиатрия №2, 2018



№

11

ТЕМА НОМЕРА

**«Терапия боли»**



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала

# декскетопрофен Дексалгин®

Скорая помощь при острой боли\*,<sup>1</sup>

ЖНВЛП  
2018<sup>5</sup>

**СНИЖЕНЫ  
ЦЕНЫ**

ПОЧТИ В



**2  
РАЗА<sup>6</sup>**  
с января 2018 г!

**Выраженный обезболивающий эффект<sup>3</sup>**

**Быстрое начало действия<sup>\*, 1, 2</sup>**

**Хорошая переносимость<sup>4</sup>**

**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**



MANAGE PAIN  
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

XI

M O S C O W

15-17 NOVEMBER  
НОЯБРЯ 2018

M O S C O W

International  
Interdisciplinary  
Congress

Международный  
междисциплинарный  
конгресс

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



**31** мая — **1** июня  
2018 г.

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

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

X Международный конгресс

**НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

2018

**«СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА И СЕРДЦА.  
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

Официальный сайт конгресса  
<http://www.congress-neuro.ru>

Реклама

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

# Содержание

## Тема номера «Терапия боли»

- Профессор О.В. ВОРОБЬЕВА: «Актуальность проблемы боли столь высока, что отчетливо наметилась тенденция выделения медицины боли в самостоятельный раздел клинической практики» 6
- Н.В. ВАХНИНА, Е.Ю. КАЛИМЕЕВА  
Понимание и лечение боли в нижней части спины: принципы эффективного и безопасного обезболивания 10
- Л.Т. АХМЕДЖАНОВА, А.Н. БАРИНОВ, И.А. СТРОКОВ  
Типичные и атипичные формы диабетических полиневропатий 16
- Д.О. РОЖКОВ, О.Е. ЗИНОВЬЕВА, А.Н. БАРИНОВ, И.М. ВИХЛЯНЦЕВ, А.Д. УЛАНОВА  
Состояние скелетных мышц при хронической неспецифической боли в нижней части спины и подходы к терапии 24
- В.А. ГОЛОВАЧЕВА  
Цервикогенная головная боль: как диагностировать и обезвредить 36
- П.Р. КАМЧАТНОВ, Ф.К. ДЗУГАЕВА, А.В. ЧУГУНОВ, А.Ю. КАЗАКОВ  
Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов с диабетической полиневропатией 46

## Клинические исследования

- Г.Н. БЕЛЬСКАЯ, М.А. СОКОЛОВ, И.А. ИЗМАЙЛОВ, С.В. ВЛАСЕНКО, Н.В. ЛАРИНА  
Эффективность препарата Целлекс при использовании с системным тромболизисом при ишемическом инсульте 54

## Медицинский форум

- Мудрость современной медицины в помощь практикующему неврологу 62
- Три возраста тревожности 70
- Эволюция представлений о безопасности НПВП 80
- Болевые и безболевые синдромы при дисфункции периферической нервной системы 86
- Трудный пациент с болью. Клинические разборы 94

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific Editor for Neurology and Psychiatry**

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

**Neurology**

A.V. AMELIN, A.N. BARINOV,

V.L. GOLUBEV, A.B. DANILOV,

G.Ye. IVANOVA, N.Ye. IVANOVA,

S.N. ILLARIOSHKIN, P.R. KAMCHATNOV,

S.V. KOTOV, M.L. KUKUSHKIN,

A.V. NAUMOV, O.S. LEVIN,

M.G. POLUEKTOV, V.A. SHIROKOV,

V.I. SHMYRYOV, A.A. SKOROMETS,

I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA,

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

**Psychiatry**

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS,

S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNANOV,

S.N. MOSOLOV, Yu.V. POPOV,

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

**© Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Head of Advertising Department**

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

# Contents

## Subject of the Issue 'Pain Management'

- Professor O.V. VOROB'EVA: 'Pain Problem Urgency is So High That Appeared a Clear Trend of Pain Medicine in the Independent Section of Clinical Practice' 6
- N.V. VAKHNINA, Ye.Yu. KALIMEYEVA  
Conception and Treatment of Pain in the Lower Back: Principles of Effective and Safe Analgesia 10
- L.T. AKHMEDZHANOVA, A.N. BARINOV, I.A. STROKOV  
Typical and Atypical Forms of Diabetic Polyneuropathies 16
- D.O. ROZHKOVA, O.Ye. ZINOVYEVA, A.N. BARINOV, I.M. VIKHLYANTCEV, A.D. ULANOVA  
Skeletal Muscle Condition in Chronic Non-Specific Pain in the Lower Back and Approaches to Therapy 24
- V.A. GOLOVACHEVA  
Cervicogenic Headache: How to Diagnose and Neutralize 36
- P.R. KAMCHATNOV, F.K. DZUGAYEVA, A.V. CHUGUNOV, A.Yu. KAZAKOV  
Use of Alpha Lipoic Acid in Patients with Diabetic Polyneuropathy 46

## Clinical Studies

- G.N. BELSKAYA, M.A. SOKOLOV, I.A. IZMAYLOV, S.V. VLASENKO, N.V. LARINA  
Effectiveness of the Drug Cellex in Use with Systemic Thrombolysis in Ischemic Stroke 54

## Medical Forum

- Modern Medicine Wisdom to Help a Practicing Neurologist 62
- Three Ages of Anxiety 70
- Evolution of Conceptions on the Safety of NSAIDs 80
- Pain and Pain-Free Syndromes in Peripheral Nervous System Dysfunction 86
- Difficult Patient with Pain. Clinical Reviews 94



СПб ГБУЗ ГОРОДСКАЯ  
БОЛЬНИЦА №38

им. Н.А. Семашко

Из века в век лечим людей

# Ежегодная IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Пушкинская осень» 19–20 октября 2018 года • Санкт-Петербург

## **Глубокоуважаемые коллеги!**

Приглашаем вас принять участие в ежегодной IV Всероссийской научно-практической конференции «Пушкинская осень» с международным участием, посвященной актуальным вопросам неврологии, кардиологии и реабилитологии.

**Данная конференция посвящена 20-летию службы реабилитации городской больницы № 38 им. Н.А. Семашко.**

## **МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ**

Санкт-Петербург, Дом ученых, Дворцовая набережная, 26.

В работе конференции примут участие врачи различных специальностей – неврологи, кардиологи, терапевты, реабилитологи из Санкт-Петербурга, Ленинградской области, Северо-Западного федерального округа, других федеральных округов РФ и зарубежных стран.

Научно-практическими целями данной конференции являются улучшение организации медицинской службы и повышение профессиональной подготовки врачей различных специальностей.

Научные лекции и доклады будут посвящены фундаментальным и прикладным аспектам клинической медицины и медицинских наук.

Для чтения лекций приглашены ведущие ученые Москвы, Санкт-Петербурга, Северо-Западного федерального округа и других федеральных округов РФ, а также зарубежных стран.

## **ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ**

Министерство здравоохранения РФ

Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

Комитет по науке и высшей школе Санкт-Петербурга

Всероссийское общество неврологов

Ассоциация неврологов и мануальных терапевтов Санкт-Петербурга

Российское общество реабилитации

Санкт-Петербургское региональное отделение Российского общества реабилитации

Ассоциация врачей амбулаторной реабилитации Санкт-Петербурга

Европейская ассоциация амбулаторной реабилитации – European Association of Ambulatory Rehabilitation (г. Таллинн, Эстония)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук»

Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва)

ФГБУ СПбНПЦ МСЭР им. Г.А. Альбрехта (Санкт-Петербург)

МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург)

Белорусский государственный медицинский университет (г. Минск, Беларусь)

Республиканский детский центр реабилитации (г. Астана, Казахстан)

ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»

Европейская академия естественных наук – Europäische Akademie der Naturwissenschaften (г. Ганновер, Германия)

СПбГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко» (Санкт-Петербург)

## **ОРГКОМИТЕТ**

### **Сопредседатели:**

**Дубина М.В.** – председатель Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

**Максимов А.С.** – председатель Комитета по науке и высшей школе Санкт-Петербурга

**Ардашев А.В.** – профессор, заведующий научным отделом аритмологии медицинского научно-образовательного центра МГУ

им. М.В. Ломоносова (Москва)

**Баранцевич Е.Р.** – профессор, главный внештатный специалист-невролог Северо-Западного федерального округа РФ, председатель

Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга

**Вознюк И.А.** – профессор, главный невролог Санкт-Петербурга, заместитель директора СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе

по научной работе

**Дидур М.Д.** – профессор, директор ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук»

**Засухина Т.Н.** – заместитель председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

**Зуева И.Б.** – профессор, главный врач СПбГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»

**Иванова Г.Е.** – профессор, главный специалист по медицинской реабилитации Минздрава России (Москва)

**Ковальчук В.В.** – профессор, руководитель службы медицинской реабилитации СПбГБУЗ «Городская больница № 38

им. Н.А. Семашко», председатель Общества реабилитологов Санкт-Петербурга

**Мелентьева Л.Н.** – начальник отдела медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения Комитета по здравоохранению

Санкт-Петербурга

**Минуллин Т.И.** – заместитель главного врача СПбГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко» по лечебной работе

**Сарана А.М.** – главный специалист по медицинской реабилитации Санкт-Петербурга

**Скоромец А.А.** – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой неврологии Первого Санкт-Петербургского государственного

медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

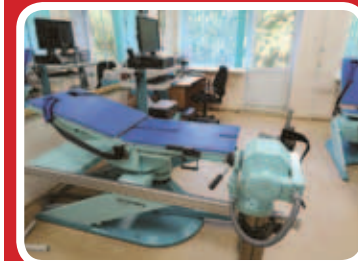
**Федин А.И.** – академик РАЕН, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФДПО Российского национального исследовательского

медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Москва)

**Вдохновитель и идейный организатор конференции – заслуженный врач России профессор В.В. Ковальчук**

В работе научной конференции примут участие 500 врачей (неврологи, кардиологи, терапевты, реабилитологи).

В рамках конференции будет организована выставка продукции фармацевтических компаний.



Подробную информацию о программе научных заседаний конференции и порядке оформления участия в ней вы можете получить, обратившись к нам по телефонам:  
+7(812)386 3831, 386 3832

Также вы можете направить запрос по электронной почте: [info@altaastra.com](mailto:info@altaastra.com)



## Профессор О.В. ВОРОБЬЕВА: «Актуальность проблемы боли столь высока, что отчетливо наметилась тенденция выделения медицины боли в самостоятельный раздел клинической практики»



*Боль – одна из самых насущных проблем в медицине в целом и неврологической практике в частности. По данным Всемирной организации здравоохранения, боль по масштабам распространения в развитых странах мира сопоставима с пандемией. Однако, несмотря на актуальность, фармакологические разработки, международные руководства и рекомендации по противоболевой терапии, проблема далека от решения и зачастую пациенты не получают адекватной помощи. О механизмах развития острой и хронической боли, возможностях лечения боли в спине, невропатической боли и мигрени – в интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Ольгой Владимировной ВОРОБЬЕВОЙ.*

**– Как часто пациенты обращаются к неврологу с жалобами на боль?**

– Боль занимает одно из ведущих мест среди причин обращаемости за специализированной помощью, именно боль существенно снижает качество жизни при широком спектре заболеваний. Около 1,5 млрд человек на Земле страдает от хронической боли. Приблизительно половина пациентов с хронической болью меняет врача как минимум дважды в течение полугода, что ярко свидетельствует о неудовлетворенности качеством лечения. Актуальность проблемы столь высока, что отчетливо наметилась тенденция выделения медицины боли в самостоятельный раздел клинической практики, требующий от врачей разных спе-

циальностей знаний о механизмах развития, особенностях интерпретации, методах терапии боли и практических навыков клинического и инструментального обследования.

**– Каковы, на ваш взгляд, сегодня главные проблемы в лечении болевых синдромов?**

– Во-первых, есть объективно трудно курабельные болевые синдромы. Так, у 30% пациентов с хронической болью, несмотря на лечение, состояние остается стабильным или даже ухудшается, а остальные 70% пациентов лишь частично отвечают на терапию. Во-вторых, врач может неверно оценить индивидуальные механизмы боли и как следствие назначить неадекватную

целевую терапию. По данным эпидемиологических исследований, в 66% случаев проводится нерациональное лечение анальгетиками, в 70% случаев врачи неверно объясняют пациентам происхождение их боли, в 60% случаев назначают необоснованные исследования. Безусловно, такое положение дел в некоторой степени обусловлено недостаточными знаниями врачей, особенно в области психологии боли. Неудовлетворенность лечением косвенно подтверждается растущим интересом российских интернет-пользователей к теме боли. Так, исследование компании Google показало, что в 2017 г. количество запросов, связанных с болью, в российском сегменте достигло 27 млн.





## Актуальное интервью

**– Насколько современная наука приблизилась к пониманию механизмов развития боли?**

– Наука о боли – алгология развивается быстрыми темпами. Мы все больше понимаем тонкие механизмы формирования различных болевых синдромов. Практическим результатом этих знаний стало появление специфических препаратов этиопатогенетической направленности, которые подходят для лечения определенного болевого синдрома как ключ к замку.

Активно изучается генетика острой и хронической боли. Достижения в области фармакогеномики анальгетиков позволят в обозримом будущем с высокой точностью индивидуально прогнозировать эффективность и безопасность терапии. Мы еще не можем в полной мере использовать новейшие результаты генетических и геномных исследований, но наших знаний уже достаточно для понимания главных отличий острой боли от хронической, что должно ориентировать практического врача на принципиально разные подходы к лечению этих состояний.

**– Как развиваются острая и хроническая боль?**

– Острая боль – послание в мозг о повреждающем факторе, угрожающем целостности ткани организма. Это важная сигнальная система, которая открывает путь к распознаванию и лечению многих заболеваний. В фокусе повреждения происходит синтез медиаторов воспаления, алгогенов. Алгогены активируют «спящие» болевые рецепторы (ноцицепторы), повышают их чувствительность к химическим и механическим стимулам, в результате снижается порог болевой чувствительности в зоне повреждения ткани (гипералгезия). Одними из ключевых медиаторов боли являются простагландины – модуляторы активности болевых рецепторов. Они облегчают проведение болевого стимула и усиливают продукцию других алгогенов: субстанции P, брадикинина, окиси азота. Поэтому основной патогенетичес-

кий принцип обезболивания при острой боли – ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в центральную нервную систему путем подавления синтеза и секреции алгогенов. Этому требованию наиболее отвечают ненаркотические анальгетики (класс нестероидных противовоспалительных препаратов).

Хроническая боль утрачивает полезную сигнальную функцию. Она существует вне зависимости от повреждения и сохраняется после заживления. Эта боль обеспечивается за счет сложных центральных механизмов, приобретая статус собственно заболевания. Продолжающаяся боль становится пугающей проблемой, разрушающей личность человека, повергающей его в полное бессилие. Она снижает качество жизни, нарушает психологическую адаптацию, ухудшает сон, редуцирует профессиональный потенциал человека. Известно, что нейрональная пластичность является одним из ключевых механизмов для развития и поддержания хронической боли. Нейрональная и глиальная ремоделиция приводит к нарушению баланса между ингибиторными и возбуждающими процессами в пользу последних. Аномальный по интенсивности ответ нейрональных пулов в спинном и головном мозге на пороговые стимулы, ответ на подпороговую стимуляцию вызывают распространение боли за пределы места первичного повреждения, а также влияют на эмоциональные и аффективные аспекты боли. Эти процессы получили название центральной сенситизации. Приоритет при хронической боли отдается препаратам, воздействующим на трансмиссию боли и активирующим ингибиторные (антиноцицептивные) системы.

**– Можно ли предупредить переход боли в хроническую форму?**

– Многие биологические и психосоциальные факторы связаны с хронизацией боли. Среди них – длительное действие повреждающего фактора, например хроническое воспаление, повреждение нервных

волокон с формированием нейрпатического механизма боли и, наконец, генетические особенности, определяющие индивидуальное восприятие болевых ощущений. Однако на сегодняшний день убедительно доказано, что характер, интенсивность, длительность болевых ощущений не только зависят от самого повреждения, но и во многом определяются неблагоприятными жизненными ситуациями, а также социальными и экономическими проблемами. Оценка индивидуальных психосоциальных рисков формирования хронической боли в дебюте болевого расстройства с целью активного воздействия на них может не допустить перехода боли в хроническую форму. Кроме того, лучшим методом предупреждения такого развития событий остается своевременное обезболивание, адекватное индивидуальным патогенетическим механизмам в острый период боли.

**– Преимущество в лечении боли с помощью медикаментозными или немедикаментозными методами?**

– Сегодня терапия боли основывается на биопсихосоциальном подходе, включающем как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, например физические и психологические. Их можно применять, чтобы повысить эффективность лечения, но не следует замещать ими медикаментозную терапию. К физическим методам относят кожную стимуляцию (теплом, холодом, массажем, вибрацией), чрескожную электрическую нейростимуляцию, рефлексотерапию, бесконтактный массаж, массаж биологически активных точек (акупунктуру). Психологические факторы неразрывно связаны с восприятием боли, а также с реагированием на различные способы лечения. Психологические методы помогают пациенту контролировать боль. Наиболее успешно используется когнитивно-поведенческая психотерапия. Медитация, релаксация, градуированное наращивание физической активности прекрасно дополняют прием лекарственных средств.

Неврология



## Актуальное интервью

**– Боль в спине – одна из наиболее частых причин обращения за врачебной помощью и нетрудоспособности. Что может скрываться за болью в спине?**

– Действительно, среди локализованных болевых синдромов боль в спине занимает первое место. Этиология боли в спине переменчива. Сложность диагностики обусловлена прежде всего тем, что боль – это все-таки симптом. Чаще всего она вызвана хроническими дегенеративными возрастными изменениями в позвоночнике и окружающих его структурах. Но иногда (в 1–2% случаев) за болью в спине может стоять специфический процесс: онкология, воспаление в органах малого таза, специфические суставные заболевания, например болезнь Бехтерева. Поскольку прогноз при этих заболеваниях может быть неблагоприятным, а зачастую фатальным (если речь идет об онкологии), врач должен в первую очередь исключить все причины специфической боли в спине. И только после этого можно переходить к следующему диагностическому этапу, направленному на выявление корешковой боли. Боль, ассоциированная с радикулопатией, может приводить к стойкой утрате трудоспособности. После исключения специфических причин боли в спине и радикулярной боли следует оценить прогноз болевого синдрома. Более чем в 85% случаев при персистирующей боли в спине невозможно установить конкретное заболевание или специфическое нарушение структур позвоночного столба. В настоящее время в отношении таких болевых феноменов принято использовать термин «неспецифические боли в спине». Первичным источником такой боли могут служить различные структуры позвоночного столба и окружающих его тканей, например капсулы суставов, связки и фасции, межпозвоночный диск (болевые рецепторы обнаружены в наружной трети кольца), позвонки (ноцицепторы обнаружены в надкостнице и кровеносных сосудах), мышцы. Определить конкретный

источник первичной боли в рутинной клинической практике весьма проблематично. К счастью, современные подходы к эффективной терапии боли в спине не требуют специфического морфологического диагноза. Следование строгому диагностическому алгоритму – залог дальнейшего успешного ведения пациента с болью в спине.

**– Каковы клинические особенности невропатической боли?**

– Боль невропатического происхождения – наиболее трудно купируемая составляющая в структуре хронического болевого расстройства. Распространенность болевого синдрома с невропатическими характеристиками среди взрослого населения составляет от 7 до 10%. Большинство пациентов с невропатическими болями симптомами наблюдаются в первичном звене медицинской помощи, и только меньшая часть направляется в специализированные центры для клинической оценки и подбора терапии. Это подчеркивает особую актуальность знания диагностики и общих принципов лечения невропатической боли врачами разных специальностей, в первую очередь общего профиля.

Невропатическая боль – особенно тяжелое хроническое болевое состояние, которое сопровождается повреждением нервной ткани. Клинические проявления невропатической боли, как правило, схожи и не зависят от причины и уровня поражения нервной системы. Это постоянные интенсивные жгучие или простреливающие боли, которые продолжаются в течение длительного времени, обычно нескольких месяцев. При описании боли пациенты используют такие слова, как «жжет», «горит», «ноет», «скребет», «дергает», «бьет током». Невропатическую боль отличает возникновение спонтанных, то есть не связанных с объективными провоцирующими факторами (движением, прикосновением к болевой зоне), болевых или других неприятных ощущений. Этот феномен называ-

ется дизестезия. Часто боль сопровождается набором чувствительных расстройств, таких как парестезия (покалывание, ползание мурашек), гипералгезия (избыточный ответ на обычный болевой стимул) и аллодиния (болевые ощущения в ответ на неболевые раздражения). Аллодиния – важнейший маркер невропатической боли.

**– Чем можно помочь пациенту с невропатической болью?**

– Прежде всего следует оценить возможность устранения или коррекции этиологического фактора. Однако лечение основного заболевания и даже его полное разрешение не всегда приводят к редукции болевого синдрома. Поэтому собственно боль должна рассматриваться клиницистом как целевая мишень для терапии, не зависящая от природы повреждения. Согласно международным стандартам, в качестве препаратов первой линии при невропатической боли любого происхождения, за исключением тригеминальной невралгии, рекомендуется применять амитриптилин, дулоксетин, габапентин или прегабалин в моно- или комбинированной терапии. Из перечисленных лекарственных средств наилучшей переносимостью обладают габапентиноиды (прегабалин, габапентин). Они характеризуются практически полным отсутствием лекарственных взаимодействий и сравнительно невысокой частотой развития нежелательных явлений. Пациентам с локализованной невропатической болью на старте лечения в качестве альтернативы можно рекомендовать средства для наружного применения (крем, мазь, пластырь), содержащие капсаицин. Если первоначальное лечение неэффективно или плохо переносится, следует перевести пациента на альтернативную монотерапию препаратом первого ряда или предложить комбинацию из двух препаратов разных классов. Кроме того, требуется консультация специалиста (невролога, алголога) для обсуждения вопроса о назначении препаратов второй линии (лаксо-



## Актуальное интервью

мида, ламотриджина, леветирацетам, окскарбазепина, топирамата, венлафаксина, трамадола). Однако даже при правильной программе лечения редко удается достичь полного обезболивания. Хорошим результатом считается снижение интенсивности боли на 30–50% от исходного уровня. Этот параметр следует иметь в виду при оценке эффективности проводимого лечения и принятия решения о переходе на другой препарат или присоединении нового лекарства к уже принимаемому препарату. Клиницист должен формировать адекватные ожидания пациента и его близких по поводу лечения еще до его начала. Неадаптивное болевое поведение является основным барьером к выздоровлению. Необходимо побуждать пациента к позитивному изменению образа жизни (отказ от курения, контроль веса, занятия лечебной физкультурой, ежегодные курсы массажа, освоение аутогенной тренировки с умением релаксировать мышцы).

**– Каков алгоритм оказания помощи пациентам с головной болью?**

– Головная боль имеет множество видов, каждый из которых требует особого лечения. Различают первичную и вторичную головную боль. Среди первичных болей лидируют мигрень и головные боли напряжения. Лечение головной боли напряжения зависит от течения заболевания. Пациенты с редкими эпизодическими приступами нуждаются только в купировании приступа. При частой эпизодической и хронической головной боли напряжения проводят ее профилактику. Лечение мигрени в большинстве случаев сводится к купированию приступов. При частых тяжелых приступах и/или присоединении сопутствующих заболеваний (тревоги, депрессии, лекарственного злоупотребления и др.) в межприступный период проводится профилактика, для того чтобы снизить частоту приступов и уменьшить их интенсивность. Полностью излечиться от мигрени невозможно в силу наследственной

природы заболевания. При выборе препарата для купирования приступа важно учитывать тяжесть и интенсивность головной боли. Если интенсивность мигренозной атаки умеренная или выраженная, лучше всего проводить специфическую терапию препаратом из группы триптанов. Следует иметь в виду, что триптаны назначают только для купирования мигренозной головной боли. При легких и умеренных приступах могут использоваться неспецифические препараты для лечения мигрени: ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, комбинированные анальгетики. Вспомогательная терапия (противорвотные средства метоклопрамид, домперидон) позволяет облегчить сопровождающие приступ тошноту и рвоту. Эти препараты могут применяться как самостоятельно, так и в виде дополнения к специфической или неспецифической терапии. Мы рекомендуем принимать противорвотное средство за несколько минут до обезболивающих препаратов.

Профилактика показана лицам, имеющим более двух тяжелых мигренозных атак в месяц, курс длится несколько месяцев. Препараты для профилактики следует назначать с лекарственными средствами, непосредственно купирующими мигренозную атаку. Превентивным эффектом обладают пять классов препаратов: бета-адреноблокаторы, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, антисеротонинергические средства и антиконвульсанты. Ни одно из этих лекарств не является специфичным для мигрени, и практическому врачу довольно сложно объяснить пациенту, почему при головной боли он должен получать противосудорожный препарат или лекарство от депрессии.

**– В настоящее время клинические испытания проходят новые препараты для лечения мигрени. В чем заключается механизм их действия?**

– Новые препараты воздействуют на кальцитонин ген-связанный пептид (Calcitonin Gene-Related Peptide – CGRP). Установлено, что инфузия CGRP может вызвать приступы мигрени. Уровень CGRP растет во время спонтанных приступов мигрени. Кроме того, он постоянно повышен у людей с хронической мигренью. Следовательно, препараты, блокирующие CGRP, теоретически могут быть эффективны как в купировании, так и в профилактике мигрени. В настоящее время разработаны два различных класса препаратов, блокирующих CGRP: антагонисты рецепторов малых молекул CGRP (гепанты) и моноклональные антитела, направленные либо на собственно пептид CGRP, либо на рецепторы CGRP. Гепанты – очень маленькие молекулы, которые быстро абсорбируются и выводятся за 24 часа, показали эффективность в купировании мигренозных атак. Моноклональные антитела высоко специфичны для мишеней и представляют собой потенциально более эффективный вариант для ингибирования CGRP. Они с успехом изучены в нескольких международных клинических исследованиях их возможностей в профилактике эпизодической и хронической мигрени. В настоящее время крупные фармацевтические компании продолжают исследовать множество моноклональных антител для ингибирования мигрени, в том числе galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab и erenumab. Сотрудники Первого МГМУ им. Сеченова принимают участие в международных клинических исследованиях инновационных препаратов для лечения различных болевых синдромов, в том числе fremanezumab (моноклонального антитела, блокирующего CGRP) в профилактике эпизодической и хронической мигрени. Несмотря на то что все еще остается много вопросов, касающихся долгосрочного влияния модуляции CGRP, мы оптимистично оцениваем будущее этих препаратов для специфической профилактики мигрени. \*

Неврология



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

# Понимание и лечение боли в нижней части спины: принципы эффективного и безопасного обезболивания

Н.В. Вахнина, Е.Ю. Калимеева

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

*Боль в нижней части спины (люмбалгия) – распространенная патология в амбулаторной практике врачей различных специальностей. В статье рассматриваются основные причины, принципы диагностики и лечения боли в нижней части спины. Отмечается большое значение безопасного и эффективного обезболивания в сочетании с немедикаментозными (образовательными, поведенческими) методами в составе комплексной терапии. Обсуждаются место нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии неспецифической боли в спине, их эффективность и безопасность применения.*

**Ключевые слова:** боль в нижней части спины, люмбалгия, нестероидные противовоспалительные препараты, декскетопрофен, нимесулид

На протяжении жизни боль в спине хотя бы однократно развивается у большинства людей (70–90% и более) [1–5], при этом частота возникновения боли в шее составляет 40–70%, в пояснице – до 84% [6, 7]. Боль в нижней части спины (люмбалгия) занимает одно из ведущих мест среди причин обращения за медицинской помощью лиц различного возраста [3, 8]. По данным большого эпидемиологического исследования, которое проводилось в 188 странах мира в период с 1990 по 2013 г., люмбалгия входит в первую десятку причин временной нетрудоспособности в каждой из этих стран [9]. Выделяют острую (до шести недель), подострую (6–12 недель) и хроническую (более 12 недель) боль. Боль в спине может существенно снизить качество жизни пациента, особенно если приобретет хроническое течение.

Согласно общепринятой классификации, выделяют [3, 10]:

- специфическую боль в спине – боль вследствие остеопороза, опухоли, формирования сириггомиелической полости, компрессионного перелома, инфекционного заболевания, аутоиммунного воспалительного процесса или миеломной болезни, патологии органов малого таза и др.;
- радикулопатию – компрессионно-ишемическое поражение спинномозгового корешка;
- неспецифическую боль – боль скелетно-мышечного происхождения.

Специфическая боль обуславливает от 1 до 3% болей в спине, радикулопатия – от 1 до 5%. Все остальные дорсалгии связаны с неспецифической болью. Именно боли скелетно-мышечного происхождения ответственны за не менее чем 85% случаев острой люмбалгии.

Неспецифическая (скелетно-мышечная) боль не связана с поражением корешков спинного мозга и специфическими заболеваниями позвоночника, а возникает вследствие патологии мышечно-суставно-связочного аппарата. Наиболее часто в ее основе лежит дисфункция крестцово-подвздошных сочленений, фасеточных суставов позвоночника, мышечно-тонический или миофасциальный болевой синдром.

Для выяснения причин боли у конкретного пациента врач проводит неврологический и невроортопедический осмотр: проверяет симметричность костных ориентиров, наличие сколиоза, гиперлордоза или кифоза. При пальпации и с помощью разных провокационных проб определяется болезненность в области крестцово-подвздошного сочленения и фасеточных суставов, а также выявляется локализация мышечно-тонического и/или миофасциального синдрома.

Для выяснения причин боли у конкретного пациента врач проводит неврологический и невроортопедический осмотр: проверяет симметричность костных ориентиров, наличие сколиоза, гиперлордоза или кифоза. При пальпации и с помощью разных провокационных проб определяется болезненность в области крестцово-подвздошного сочленения и фасеточных суставов, а также выявляется локализация мышечно-тонического и/или миофасциального синдрома. В последние 15 лет опубликовано несколько крупных руководств по лечению болей в спине различной локализации и различного происхождения [7, 11, 12]. В 2016 г. выпущены обновленные рекомендации Национального института здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) по ведению пациентов с неспецифической люмбалгией и радикулопатией [13]. Согласно указанным источникам, основная диагностическая задача врача при ведении



пациентов с жалобами на боли в нижней части спины – исключение специфических причин болевого синдрома и радикулопатии. Инструментальное (рентгенография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, электронейромиография и др.) и лабораторное обследование рекомендовано только при подозрении на специфическую природу боли в спине (рисунок) [7, 11–14]. Ведение пациентов со специфической болью в нижней части спины должно быть направлено прежде всего на терапию основного заболевания. Цель лечения неспецифической боли в нижней части спины и радикулопатии – скорейшее восстановление активности пациента. Эта цель достигается комплексом мер: эффективное обезболивание, информирование пациента о благоприятном прогнозе и доброкачественном характере заболевания, разумной физической активностью и нелекарственными методами реабилитации.

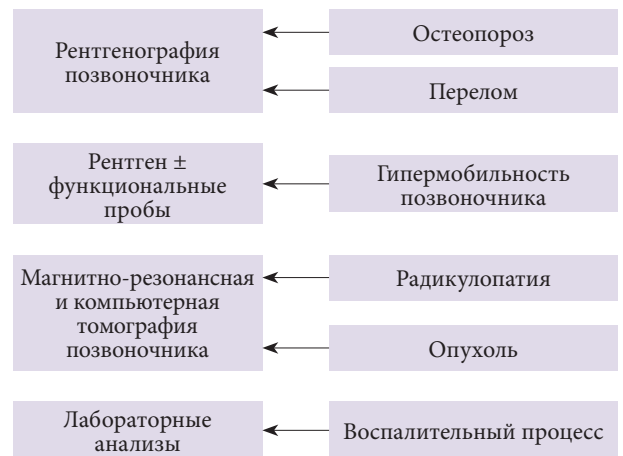
Эффективное обезболивание преследует несколько целей: улучшение самочувствия и качества жизни, скорейшее восстановление двигательной активности и предотвращение хронизации болевого синдрома. Для обезболивания оптимальным признано использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Выбор препарата в каждом конкретном случае определяется главным образом спектром ожидаемых побочных эффектов лечения [7, 11–13].

Монотерапия парацетамолом в настоящее время не рекомендуется при боли в спине [13]. Опиоидные анальгетики с парацетамолом или без него используются при неэффективности или непереносимости НПВП [7, 11, 13]. НПВП необходимо назначать на максимально короткий срок и в минимально эффективной дозировке, причем предпочтение следует отдавать пероральным формам [13]. Механизм действия НПВП заключается в подавлении активности

циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов. Существуют как минимум две изоформы ЦОГ: 1 и 2 [15]. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей, участвуя в регуляции физиологических процессов. ЦОГ-2 в норме в тканях не присутствует, но образуется в воспалительном очаге. Терапевтический противовоспалительный эффект НПВП связан с ингибированием ЦОГ-2, а развитие побочных эффектов – с подавлением ЦОГ-1 [16]. Наиболее селективны в отношении ЦОГ-2 препараты из группы коксибов. Они сохраняют специфичность в любых дозировках. Менее селективные ЦОГ-2-ингибиторы – мелоксикам и нимесулид показывают высокое сродство к ЦОГ-2 в низких дозах, а при повышении дозы утрачивают специфичность. Наконец, существуют неселективные ингибиторы ЦОГ, которые воздействуют на ЦОГ-2 и ЦОГ-1.

Наиболее частыми нежелательными эффектами НПВП считаются желудочно-кишечные осложнения, такие как диспепсия, эрозия и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение. Риск этих нежелательных явлений увеличивается с возрастом [15, 17]. Только желудочно-кишечные осложнения вследствие применения НПВП приводят к смерти большее число людей, чем рак шейки матки, бронхиальная астма или меланома [18]. Более селективные ЦОГ-2-ингибиторы в три-четыре раза реже вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, чем менее селективные [19–21]. Однако при повышении дозы и увеличении длительности приема, а также при комбинации с другими НПВП риск гастропатии возрастает и у этих относительно безопасных препаратов [16].

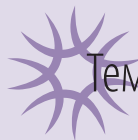
С целью предотвращения развития эрозивно-язвенных процессов пациентам с повышенным риском



*Выбор дополнительных методов обследования при боли в спине*

развития НПВП-гастропатии рекомендовано профилактическое назначение блокаторов протонной помпы параллельно с курсом НПВП [13, 16].

Еще одна группа нежелательных явлений при приеме НПВП – сердечно-сосудистые осложнения: повышение артериального давления, тромбоэмболические осложнения, отеки. Известно, что все НПВП подавляют биосинтез простаноидов. Было высказано предположение о том, что при селективном подавлении синтеза простаглицлина без сопутствующего ингибирования синтеза тромбоксана может возрасти риск указанных сердечно-сосудистых побочных эффектов. Простаглицлин связан с ЦОГ-2 и оказывает сосудорасширяющее и антитромбоцитарное действие, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Тромбоксан связан с ЦОГ-1 и, напротив, будучи сосудосуживающим фактором, способствует агрегации тромбоцитов и пролиферации сосудов [16, 22, 23]. Таким образом, пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений лучше назначать менее селективные НПВП. По данным исследований, некоторые НПВП (напроксен, ибупрофен) могут подавлять антитромбоцитарный эффект аспирина. В то же время препараты, умеренно или высоко-



ко селективные к ЦОГ-2 (мелоксикам, коксибы), не оказывают подобного воздействия [24, 25]. Можно сказать, что умеренно селективные НПВП имеют сбалансированный риск желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений [16].

НПВП могут снижать эффективность диуретиков и других антигипертензивных препаратов. У некоторых пациентов с нарушением функции почек одновременное применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или антагониста ангиотензина II и препаратов, ингибирующих ЦОГ, может приводить к дальнейшему нарастанию почечной недостаточности. При приеме различных НПВП также описаны гепатотоксические побочные эффекты [26]. В клинической практике хорошо зарекомендовал себя представитель класса НПВП нимесулид (Нимесил®). Нимесулид – первый избирательно селективный (умеренно селективный) НПВП, который широко применяется с 1985 г. К настоящему времени нимесулид зарегистрирован в более чем 50 странах мира [27]. В России он входит в число препаратов, которые чаще остальных выписываются для купирования болевого синдрома различной локализации [28].

После приема внутрь препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме крови через два-три часа, период полувыведения составляет от 3,2 до шести часов. Нимесулид связывается с белками плазмы на 97,5% и легко проникает через гистогематические барьеры, поэтому может накапливаться в очагах воспаления, имеющих кислую реакцию среды, в концентрации, превышающей концентрацию в плазме крови [15, 29]. Фармакокинетический профиль нимесулида у лиц пожилого возраста не изменяется при назначении однократных и многократных/повторных доз. Важно, что нимесулид имеет слабощелочную реакцию, из-за чего

он хуже проникает в слизистую оболочку верхних отделов пищеварительной системы, что в итоге снижает риск контактного повреждения [15, 29]. По результатам многоцентрового контролируемого исследования, риск кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта оказался минимальным на фоне использования нимесулида, ибупрофена и ацеклофенака по сравнению с другими НПВП [30]. Преимущество нимесулида было также показано в эпидемиологическом исследовании, проанализировавшем 10 608 сообщений о серьезных нежелательных явлениях при применении НПВП в период с 1988 по 2000 г. в одном из регионов Италии. Нимесулид оказался самым назначаемым НПВП. Кроме того, количество желудочно-кишечных осложнений на фоне приема нимесулида было приблизительно в два раза меньше (10,4%), чем при назначении диклофенака (21,2%), кетопрофена (21,7%) и пироксикама (18,6%). Кроме того, диклофенак и пироксикам продемонстрировали у пожилых пациентов большую токсичность по сравнению с нимесулидом и кетопрофеном [31]. Высокую степень безопасности нимесулида иллюстрируют исследования, посвященные длительному применению препарата при остеоартрозе. В 12-месячном отечественном исследовании сравнивались эффективность и безопасность нимесулида (Нимесила) и парацетамола у пациентов с остеоартрозом. В исследовании было включено 40 женщин с остеоартрозом коленных суставов и интенсивностью боли не менее 40 мм по Визуальной аналоговой шкале. После года наблюдения отмечалась более высокая эффективность нимесулида (Нимесила) по сравнению с парацетамолом [28].

K.D. Rainsford в систематическом обзоре отметил высокую анальгетическую, противовоспалительную и антипиретическую активность нимесулида, а также относительно низкую частоту

желудочно-кишечных осложнений на фоне его использования. По сравнению с коксибами нимесулид реже оказывал отрицательное влияние на сердечно-сосудистую систему [27]. Нимесулид (Нимесил®) подавляет секрецию гистамина, что делает возможным его использование у пациентов со склонностью к развитию аспириновой астмы.

Немаловажен экономический аспект назначения НПВП. Нимесил® выпускается по девять и 30 пакетиков в упаковке. При этом упаковка с 30 пакетиками может быть более выгодной для пациентов с ревматологическими заболеваниями, требующими длительной терапии. Самая маленькая пачка, содержащая девять пакетиков, может быть достаточной для купирования острого болевого синдрома, например при обострении неспецифической люмбагии, что соответствует принципу назначения НПВП на минимальный срок. Препарат в таком количестве также может использоваться в составе ступенчатой терапии: НПВП парентерально в течение одних-двух суток с последующим переходом на пероральный прием (например, в сочетании с декскетопрофеном).

Другими часто назначаемыми НПВП являются препараты кетопрофена. Кетопрофен применяют в клинической практике уже более 30 лет, и его эффективность была неоднократно доказана при различных болевых синдромах [32]. Кетопрофен представляет собой смесь двух стереоизомеров. Один из них (правовращающий) обладает сильно выраженным антиноцицептивным эффектом, а у другого (левовращающего) этот эффект выражен слабо. При этом второй значительно увеличивает частоту развития побочных явлений. Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и повышения безопасности из рацемической смеси был выделен правовращающий (S(+)) изомер. Его водорастворимая трометамоловая соль составляет основу оригинального препарата Дексалгин®.



Степень очистки препарата от левовращающего изомера составляет 99,9% [4, 32]. Использование активного изомера, короткий период полувыведения и быстрая элиминация декскетопрофена снижают риск развития серьезных побочных явлений [4, 32].

В ряде исследований была показана хорошая эффективность и переносимость декскетопрофена при лечении острых и хронических болей в поясничной области [33, 34]. В сравнительном исследовании эффективности декскетопрофена и диклофенака у 185 пациентов с хронической болью в нижней части спины декскетопрофен продемонстрировал явное превосходство в отношении не только интенсивности боли, но и степени инвалидизации по шкале Освестри с первой недели терапии и до конца наблюдения [33].

В систематическом обзоре 35 исследований по применению декскетопрофена при острых или хронических болях различной этиологии, включавших в общей сложности 6380 пациентов, отмечена сходная эффективность декскетопрофена с другими НПВП и комбинацией опиоида и парацетамола [35].

В нескольких исследованиях декскетопрофен назначался пациентам для уменьшения послеоперационной боли различной локализации, в том числе при микродискэктомии и в абдоминальной хирургии. С целью купирования болевого синдрома все пациенты могли принимать трамадол «по требованию». При добавлении декскетопрофена трамадол обеспечивал эффективное обезболивание в меньшей дозе [36–38].

Дексалгин в инъекционной форме (для внутримышечного и внутривенного введения) заслуженно вошел в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 г. [39]. Следует отметить возможность смешивания декскетопрофена в одном шприце с раствором гепарина, морфина, теофиллина или

лидокаина. Смешивание с лидокаином может повысить эффективность и сократить дозу препарата при введении в триггерные точки при миофасциальном болевом синдроме, тем самым снизив вероятность нежелательных явлений [17].

В одном сравнительном исследовании ( $n = 60$ ) наблюдалось достоверное повышение эффективности терапии при назначении Нимесила (в дозе 200 мг/сут в течение 14 дней) после короткого курса Дексалгина (в дозе 75 мг/сут в течение пяти дней) по сравнению с монотерапией Дексалгином. Авторы предлагают подобную схему назначения НПВП для купирования затянувшегося обострения. Назначение умеренно селективного НПВП в данной ситуации преследует цель уменьшить вероятность нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [40].

При недостаточном эффекте НПВП или его отсутствии при неспецифической боли, связанной с дисфункцией фасеточных суставов или крестцово-подвздошного сочленения, может проводиться радиочастотная денервация [13]. Помимо НПВП при признаках невропатической боли, связанной с радикулопатией, показано дополнительное назначение противосудорожных препаратов (прегабалина, габапентина), антидепрессантов (амитриптилина, дулоксетина), а также выполнение эпидуральных инъекций с глюкокортикостероидами [12, 13, 41].

Крайне важными и первоочередными составляющими лечения пациента с болью в нижней части спины являются немедикаментозные методы. При расспросе часто выясняется, что пациент имеет неправильные представления о причинах, механизмах и примерном прогнозе своего состояния. Информационный поток, окружающий человека с болью, чаще имеет негативную окраску, а негативная информация, преувеличивающая опасность симптомов, может способствовать ухудшению самочувствия пациента и хронизации боли [16].

Нередко пациент воспринимает назначение НПВП в качестве компенсации его «слабости», считает, что врачи выписывают обезболивающие препараты только для того, чтобы он не терпел боль. При избыточной настороженности больного по отношению к побочным эффектам лечения снижается приверженность лечению. Прием препарата в дозе ниже терапевтической может замедлить выздоровление. При проведении необоснованных обследований пациент акцентируется на обнаруженных дегенеративно-дистрофических изменениях («протрузии», «грыжи Шморля», «остеофиты»), воспринимает их в качестве причины боли и проводит параллели между степенью выявленных изменений и интенсивностью болевого синдрома [3].

Приведенные примеры свидетельствуют о важности беседы врача с пациентом, которая должна выходить за рамки выяснения жалоб и назначения лекарств. При острой неспецифической люмбагии в первую очередь необходимо информировать пациента о доброкачественном характере заболевания и благоприятном прогнозе. Нужно обоснованно мотивировать его сохранять умеренную двигательную активность и избегать избыточных физических нагрузок для скорейшего выздоровления. При нежелании пациента «лечиться анальгетиками» следует подчеркнуть важный противовоспалительный эффект лекарственного средства в очаге поражения (воспаленном суставе, растянутой связке и др.), а также необходимость обезболивания с целью увеличения подвижности и объема движений, что будет способствовать ускорению выздоровления. При хронизации болевого синдрома в нижней части спины нужно постараться оценить двигательный режим пациента (рабочее место, двигательные стереотипы и др.) и на основании этого рекомендовать увеличение физической активности и добавление лечебной гимнастики [7].

Неврология



При хронической боли в спине когнитивно-поведенческая терапия может стать основным методом лечения. Аргументом в пользу когнитивно-поведенческой терапии выступает теория о том, что у пациента с хронической болью в спине инвалидизация вызвана не только механическими изменениями, но и психологическими и социальными факторами (убеждениями пациента, психологическими расстройствами, «болевым» поведением). Основа когнитивно-поведенческой терапии состоит в выявлении и помощи в осознании пациентом неадаптивных (лож-

ных) мыслей и способов поведения, замена их на адаптивные (верные) стратегии управления болью [7, 42–44].

Таким образом, лечение пациента с болью в нижней части спины должно быть комплексным и индивидуальным в зависимости от генеза болевого синдрома. Больному необходимо назначать эффективные и безопасные препараты, которые влияют на интенсивность болевого синдрома, ускоряют выздоровление, при этом не ухудшают течение сопутствующих заболеваний. Кроме лекарственной терапии необходимо включение на раз-

ных этапах немедикаментозных компонентов: информирования, когнитивно-поведенческой терапии, лечебной гимнастики. Желательно проводить лечение в специализированном центре или отделении, в рамках амбулаторной помощи (возможно после непродолжительного стационарного этапа). Среди НПВП следует отметить нимесулид и декскетопрофен, которые хорошо справляются с задачами эффективного обезболивания при боли в спине, имеют несколько форм выпуска, позволяющих применять их в различных ситуациях. \*

## Литература

1. *Balagué F, Mannion A.F., Pellisé F, Cedraschi C.* Non-specific low back pain // *Lancet.* 2012. Vol. 379. № 9814. P. 482–491.
2. Prevalence and most common causes of disability among adults – United States, 2005 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2009. Vol. 58. № 16. P. 421–426.
3. *Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н.* Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
4. *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.
5. *Подчуфарова Е.В.* Боль в спине и ее лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009. № 2. С. 29–36.
6. *Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н.* Боли в спине и конечностях // *Болезни нервной системы / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана.* Т. 2. М.: Медицина, 2005. С. 306–331.
7. *Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al.* Chapter 4. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain // *Eur. Spine J.* 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S192–S300.
8. *Парфенов В.А.* Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009. № 1. С. 19–22.
9. 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.
10. *Вахнина Н.В.* Хроническая пояснично-крестцовая боль: диагностика и лечение // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010. № 3. С. 30–34.
11. *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. 169–191.
12. *Attal N., Cruccu G., Baron R.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–1188.
13. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline, No. 59. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016.
14. *Aoki Y., Sugiura S., Nakagawa K. et al.* Evaluation of non-specific 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.
15. *Рачин А.П., Логвинова А.А.* Возможности современной фармакотерапии дисфункциональных болевых синдромов // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. Вып. 32. Неврология и психиатрия. № 3. С. 6–11.
16. *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.
17. Pharmacological management of persistent pain in older persons / American geriatrics society panel on the pharmacological management of persistent pain in older persons // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. № 8. P. 1331–1346.
18. *Singh G.* Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory gastropathy // *Am. J. Med.* 1998. Vol. 105. № 1B. P. 31S–38S.
19. *Brooks P., Emery P., Evans J.E. et al.* Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 // *Rheumatol.* 1999. Vol. 38. № 8. P. 779–788.
20. *Feldman M., McMachon A.T.* Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132. № 2. P. 134–143.
21. *Birbara C.A., Puopolo A.D., Munoz D.R. et al.* Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial // *J. Pain.* 2003. Vol. 4. № 6. P. 307–315.
22. *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.





23. 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.
24. 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.
25. 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. 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.
27. 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.
28. Алексеева Л.И., Карамеев 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.
29. Рябинкина Т.С. Роль нимесулида в практике врачей хирургического профиля // Consilium Medicum. Приложение «Хирургия». 2009. № 2. С. 3–5.
30. 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.
31. 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.
32. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Иваноков А.Н., Джутова Э.Д. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. № 5. С. 36–40.
33. Brzeziński K., Wordliczek J. Comparison of the efficacy of dexketoprofen and diclofenac in treatment of non-specific low back pain // Ann. Agric. Environ. Med. 2013. Spec. No 1. P. 52–56.
34. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain // Clin. Drug Investig. 2007. Vol. 27. № 8. P. 533–543.
35. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain // BMC Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 8. ID 11.
36. Kılıçkaya R., Güleç E., Ünlügenç H. et al. A comparative study of the efficacy of iv dexketoprofen, 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.
37. Kelsaka E., Güldoğan F., Cetinoğlu E. Effect of intravenous dexketoprofen use on postoperative analgesic consumption in patients with lumbar disc surgery // Agri. 2014. Vol. 26. № 2. P. 82–86.
38. Шавловская О.А. Декскетопрофена трометамол в терапии дорсалгии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 9. С. 88–92.
39. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р.
40. Соловьева Э., Карнеев А., Федин А. Сочетанное применение Дексалгина и Нимесила в стадии обострения дорсопатии // Врач. 2007. № 3. С. 67–71.
41. Подчуфарова Е.В. Дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 3. С. 22–29.
42. Мелкумова К.А. Когнитивно-поведенческая психотерапия при лечении хронической боли // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 1. С. 9–13.
43. Chou R., Huffman L.H. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 147. № 7. P. 492–504.
44. Sveinsdottir V., Eriksen H.R., Reme S.E. Assessing the role of cognitive behavioral therapy in the management of chronic nonspecific back pain // J. Pain Res. 2012. Vol. 5. P. 371–380.

Неврология

## Conception and Treatment of Pain in the Lower Back: Principles of Effective and Safe Analgesia

N.V. Vakhnina, Ye.Yu. Kalimeyeva

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)*

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

*Low back pain (lumbar pain) is a prevalent condition in outpatients practice. This article covers main reasons, approaches to diagnosis and treatment of patients with low back pain. It is noted that safe and effective anesthesia for patients has a great effect if applied in combination with education and behavioral therapy as a complex management. The article shows the place of non-steroidal anti-inflammatory drugs in non-specific pain therapy usage, provides data on efficiency and safety of these medications.*

**Key words:** low back pain, lumbar pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, dexketoprofen, nimesulid



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

# Типичные и атипичные формы диабетических полиневропатий

Л.Т. Ахмеджанова, А.Н. Баринов, И.А. Строков

Адрес для переписки: Луиза Талгатовна Ахмеджанова, luiziana78@mail.ru

*Диабетическая полиневропатия, одно из частых осложнений сахарного диабета, проявляется поражением различных отделов периферической нервной системы. Выделяют типичные и атипичные формы диабетических полиневропатий, имеющие различные патогенез, симптомы, течение и прогноз. В статье обсуждаются клинические особенности, современные методы диагностики и подходы к лечению генерализованных и атипичных полиневропатий.*

**Ключевые слова:** диабетическая полиневропатия, проксимальная диабетическая амиотрофия, диабетические мононевропатии, Тиогаμμα, Мильгамма

**С**ахарный диабет (СД) – распространенное заболевание, частота которого с каждым годом неуклонно растет. По результатам российского эпидемиологического исследования, СД 2 типа страдают 6 млн человек. Каждый пятый житель России находится в состоянии преддиабета [1]. Самое частое хроническое осложнение СД – диабетическая полиневропатия (ДПН) характеризуется симптомами и признаками нарушения функции периферических нервов при исключении других причин полиневропатии. В зависимости от выраженности симптомов ДПН может существенно снижать качество жизни. ДПН развивается в среднем через пять лет после начала СД 1 типа и определяется в 20% случаев при вновь диагностированном СД 2 типа. ДПН может иметь место и на стадии преддиабета. Так, нарушение толерантности к глюкозе наблюдалось у 25–62% пациентов с «идиопатической» полиневропатией [2]. У пациентов с нарушением

толерантности к глюкозе симптомы ДПН обнаруживались в 11–25% случаев, а невропатическая боль – в 13–26% случаев.

## Классификация

Выделяют различные варианты полиневропатий с разнообразными клиническими проявлениями, течением и патогенезом. Американская диабетическая ассоциация предлагает следующую классификацию ДПН (2017) [3].

1. Генерализованные полиневропатии.

А. Дистальные симметричные ДПН:

- преимущественное поражение тонких нервных волокон;
- преимущественное поражение толстых нервных волокон;
- поражение и тонких, и толстых нервных волокон (комбинированное поражение, смешанные полиневропатии).

Б. Автономные невропатии:

- кардиальная – снижение вариабельности сердечного ритма,

тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, внезапная смерть (злокачественная аритмия);

- гастроинтестинальная – диабетическая гастропатия, диабетическая энтеропатия, снижение моторики толстого кишечника (запоры);
- урогенитальная – нейрогенный мочевого пузыря, эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция у женщин;
- нарушение потоотделения – дистальный гипогидроз (ангидроз), повышенное потоотделение после еды;
- нарушение зрачковых реакций;
- нераспознаваемая (пациентом) гипогликемия.

2. Мононевропатии (множественные мононевропатии): невропатия краниальных нервов, нервов верхних и нижних конечностей и множественные мононевропатии.

3. Радиклопатии и радикулоплексопатии: шейная и пояснично-крестцовая радикулоплексопатия, грудная радикулопатия.

При СД также часто встречаются и недиабетические полиневропатии: параличи от сдавления, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия, радикулоплексопатия, острая болевая невропатия с поражением тонких нервных волокон (на фоне лечения).

## Генерализованные формы

Наиболее частый вариант ДПН (около 75% всех ДПН) – дистальная симметричная сенсорно-моторная ДПН [4]. В зависимости



от типа пораженных нервных волокон клинические симптомы могут существенно варьироваться. Например, пациентов с преимущественным поражением тонких нервных волокон в основном беспокоит невропатическая боль, проявляющаяся жжением, покалыванием, стреляющими болями. Болевая форма наблюдается не менее чем в 25% случаев [5]. При неврологическом осмотре обнаруживаются «позитивные» чувствительные симптомы: гипералгезия, аллодиния, гиперпатия. Сухожильные рефлексы могут оставаться сохранными. По мере прогрессирования ДПН и дегенерации нервных волокон болевые феномены уменьшаются. При ДПН с преимущественным поражением толстых нервных волокон отмечаются онемение, покалывание, сенситивная атаксия, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов. В отдельных случаях может отмечаться слабость в мышцах-разгибателях стоп, однако в целом мышечная слабость – нехарактерный симптом для дистальной симметричной сенсорно-моторной ДПН. Автономная ДПН встречается у 60% пациентов с длительностью СД более пяти лет [6]. Поражение вегетативных волокон чаще соче-

тается с поражением тонких нервных волокон. При автономной ДПН могут затрагиваться любые органы и системы: сердечно-сосудистая, гастроинтестинальная, мочеполовая. Самый частый и серьезный тип автономной ДПН – кардиальная автономная невропатия. Она характеризуется такими симптомами, как тахикардия покоя, фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, аритмии, внезапная остановка сердца во время оперативного вмешательства, синдром обструктивного апноэ сна. Следует отметить, что кардиальная автономная невропатия может длительное время протекать бессимптомно, но при этом увеличивать риск внезапной смерти, развития инфарктов и инсультов – ее можно назвать «тихим убийцей» пациента с СД [7]. Именно поэтому так важно регулярно проводить скрининговые тесты с целью своевременной диагностики и лечения кардиальной автономной невропатии.

Для генерализованной ДПН не характерны следующие симптомы:

1) выраженная мышечная слабость, множественные мононевропатии, поражение черепных нервов;

- 2) выраженная асимметрия чувствительных и двигательных нарушений;
- 3) острое начало и быстрое развитие неврологических расстройств;
- 4) преобладание неврологических симптомов в верхних конечностях.

Если подобные симптомы наблюдаются у пациента с СД и исключены другие причины поражения периферических нервов (таблица [8] с изменениями), то следует заподозрить атипичную форму ДПН.

### Атипичные формы

#### Мононевропатии верхних конечностей

Наиболее часто среди атипичных форм ДПН встречаются невропатии нервов верхних конечностей, которые представляют собой туннельную невропатию вследствие сдавления нервов в местах, типичных для компрессии (невропатия срединного нерва на уровне запястного канала, невропатия локтевого нерва на уровне кубитального канала). При СД в результате гипергликемии происходит нарушение аксонального транспорта в нервном волокне и другие биохимические изменения в аксоне [9]. Нервы становятся более уязвимыми в ана-

#### Дифференциальная диагностика ДПН при атипичных симптомах и дополнительные методы исследования

Клинические паттерны	Возможный диагноз	Необходимые обследования
Острое начало (1–4 недели)	Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия с острым началом Полиневропатия при порфирии Полиневропатия при васкулитах	Электронейромиография Исследование спинномозговой жидкости Анализ мочи на порфирию Анализ крови для исключения васкулитов
Подострое начало (4–12 недель)	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия	Электронейромиография Исследование спинномозговой жидкости
Асимметричное распределение симптомов	Полиневропатия при васкулитах Атипичная форма хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии	Электронейромиография Исследование спинномозговой жидкости Анализ крови для исключения васкулитов
Преобладание двигательных нарушений	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Парапротеинемические полиневропатии	Электронейромиография Исследование спинномозговой жидкости Иммуноэлектрофорез сыворотки крови и мочи Компьютерная томография
Преобладание поражения толстых нервных волокон над тонкими	Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Парапротеинемические полиневропатии В <sub>12</sub> -дефицитная полиневропатия	Электронейромиография Исследование спинномозговой жидкости Иммуноэлектрофорез сыворотки крови и мочи Определение уровня витамина В <sub>12</sub> в крови Компьютерная томография



томически узких местах, и даже небольшое внешнее воздействие (сдавление, натяжение) может привести к их субклиническому или клиническому повреждению. Мононевропатии начинаются постепенно, могут протекать бессимптомно и обнаруживаться только при электронейромиографии (ЭНМГ). Нередко туннельные невропатии верхних конечностей предшествуют развитию генерализованной ДПН и могут быть первыми симптомами СД. Так, синдром запястного канала – раннее осложнение СД, развивающееся в первые пять лет. Описаны туннельные невропатии и у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [10].

Наиболее распространенная туннельная ДПН – невропатия срединного нерва с компрессией на уровне запястного канала – синдром запястного канала. Частота синдрома запястного канала возрастает по мере увеличения продолжительности СД: 28% в дебюте СД и 63% при длительности заболевания 14,5 года [10, 11]. Как и идиопатической формой синдрома запястного канала, данной патологией чаще страдают женщины. К типичным клиническим симптомам относятся онемение, покалывание и боли в кисти (в зоне иннервации срединного нерва), усиливающиеся по ночам. По мере прогрессирования присоединяются неловкость и мышечная слабость в сгибателях пальцев. Для диагностики синдрома запястного канала используют тесты Тинеля, Фалена, элеваторный тест. Диагноз подтверждается при ЭНМГ-исследовании.

Туннельная невропатия локтевого нерва на уровне кубитального канала была диагностирована в 34% случаев у пациентов с СД. Если сдавление нерва локализовано в позадинадмышцелковой борозде (76%), то наблюдается демиелинизация нерва, а если в области плечелоктевой апоневротической аркады (17%) – то аксонопатия [9]. Клинически невропатия локтевого нерва проявляется болезненными парестезиями в четвертом и пятом

пальцах кисти и/или слабостью мышц гипотенара и межкостных мышц. Часто невропатия локтевого нерва протекает субклинически и сочетается с синдромом запястного канала.

#### Мононевропатии краниальных нервов

У пациентов с СД нередко имеет место поражение глазодвигательных и лицевого нервов. Среди факторов риска развития краниальных невропатий – продолжительность СД и возраст пациента. Чаще всего встречается парез отводящего нерва, реже глазодвигательного и еще реже – блокового нерва.

Глазодвигательные нервы поражаются, как правило, у лиц пожилого возраста (старше 50 лет). Начало заболевания острое. При поражении III пары глазодвигательных нервов, в отличие от пареза VI и IV пар, часто наблюдается болевой синдром в ретроорбитальной области, который нередко предшествует парезу глазодвигательных мышц. Прогноз благоприятный: глазодвигательные функции полностью восстанавливаются в сроки от трех до шести месяцев [8]. Отличительная особенность пареза глазодвигательного нерва – сохранность зрачковых реакций на свет. Это связано с тем, что при ишемии поражаются в первую очередь двигательные волокна в центральной части нерва. В то же время у трети пациентов с СД изменялся размер зрачка – в таких случаях рекомендовано проведение магнитно-резонансной ангиографии для исключения аневризмы задней соединительной артерии.

Распространенность пареза лицевого нерва у пациентов с СД варьируется в широких пределах. В целом, невропатия лицевого нерва и СД считаются коморбидными заболеваниями, и невропатия лицевого нерва не является показанием к обследованию, исключая СД при отсутствии других показателей, например сопутствующей артериальной гипертензии (уровень доказательности С).

#### Проксимальная диабетическая радикулоплексопатия

Еще одна форма атипичной ДПН – проксимальная диабетическая амиотрофия (проксимальная диабетическая радикулоплексопатия, синдром Брунса – Гарланда). Это аутоиммунное заболевание, вызванное ишемическим поражением нервов и нервных корешков вследствие микроваскулита и последующей дегенерации нервных волокон. Чаще при этой форме поражается пояснично-крестцовое сплетение, но также могут вовлекаться шейное и плечевое сплетения. Проксимальная диабетическая амиотрофия несколько чаще встречается у мужчин, страдающих СД 2 типа.

Начало заболевания острое или подострое в виде интенсивных невропатических болей в пояснице и по передней поверхности бедра, усиливающихся в ночное время. Боли по характеру могут быть стреляющими, глубинными ноющими, жгучими, напоминающими электрический ток и часто сопровождаются аллодинией. В большинстве случаев боль односторонняя и локальная, но постепенно она распространяется на дистальные отделы и противоположную сторону. В среднем симптомы у большинства пациентов переходят на другую сторону в течение трех месяцев и поражение становится двусторонним, но с сохранением асимметричности. С течением времени (от нескольких дней до нескольких недель) в пораженной конечности развивается мышечная слабость и атрофия. Мышечная слабость нередко достигает тяжелой степени. Почти половина пациентов в связи с тяжелыми парезами нуждалась во вспомогательном снаряжении [8].

В зависимости от пораженных корешков может наблюдаться и дистальная мышечная слабость, которую следует отличать от дистальной ДПН. Отмечается снижение или выпадение коленных рефлексов. Ахилловы рефлексы также могут быть снижены вследствие вовлечения дистальных



мышц или сопутствующей ДПН. Чувствительные нарушения непостоянны и представлены гипестезией на передней поверхности бедра или в дистальных отделах ног вследствие сопутствующей ДПН. Характерно снижение массы тела. Нередко имеет место автономная дисфункция. Описано развитие ортостатической гипотензии, сексуальных нарушений, гастропареза, диареи, запоров и нарушения потоотделения. Иногда наблюдается двустороннее поражение корешков и сплетений с развитием «диабетической параплегии». Может повышаться уровень белка в спинномозговой жидкости – более 1 г/л.

Наряду с болевыми формами изредка встречаются и безболевы формы проксимальной диабетической амиотрофии. Безболевая форма, особенно при двусторонней симптоматике, клинически может напоминать хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию (ХВДП) в классическом или атипичном варианте. ХВДП – самая частая (от 4,3 до 30%) недиабетическая полиневропатия у пациентов с СД [8, 11, 12]. Классический вариант ХВДП характеризуется преимущественно проксимальной симметричной мышечной слабостью, снижением рефлексов и чувствительными расстройствами с преобладанием нарушений глубокой чувствительности, прогрессирующими дольше двух месяцев. К атипичным вариантам ХВДП относятся изолированные сенсорная и моторная формы, мультифокальная сенсорно-моторная форма, изолированное поражение сплетения или нервов одной конечности [13]. Принципиальное отличие проксимальной диабетической амиотрофии от ХВДП – монофазное течение с хорошим восстановлением даже без иммуносупрессивной терапии. При ХВДП чаще наблюдается рецидивирующее или прогрессирующее течение, самостоятельное излечение нехарактерно. Дифференциальный

диагноз также основывается на ЭНМГ-исследовании. Признаки сегментарной демиелинизации в виде значительно снижения скорости распространения возбуждения, блоков проведения возбуждения или выпадения F-волн нехарактерны для ДПН. При обеих формах полиневропатии может повышаться уровень белка в спинномозговой жидкости, но при ХВДП повышено (1,5–2 г/л и выше), а при проксимальной диабетической амиотрофии – незначительно (до 1,2 г/л) [8].

Для подтверждения диагноза проксимальной диабетической амиотрофии рекомендуется проводить следующие обследования:

- 1) магнитно-резонансную томографию пояснично-крестцового отдела позвоночника (для исключения грыжи межпозвоночного диска или объемного образования малого таза);
- 2) ЭНМГ/электромиографию (обнаруживаются признаки денервации в параспинальных мышцах, а также проксимальных и дистальных мышцах ног, аксональное поражение периферических нервов);
- 3) исследование спинномозговой жидкости (повышение уровня белка более 1 г/л, отсутствие клеточно-белковой диссоциации);
- 4) биопсию нерва (нерутинное исследование, показанное только в атипичных случаях).

#### Грудная радикулопатия

Редкая форма атипичной ДПН – грудная радикулопатия, которая встречается в среднем и пожилом возрасте и чаще среди мужчин. Заболевание начинается внезапно, со жгучих болей в грудной области или области живота, усиливающихся в ночное время. В зоне поражения отмечается аллодиния, сопровождающаяся неприятными ощущениями от прикосновения одежды. При клиническом обследовании выявляются гиперпатия и другие симптомы нарушения чувстви-

тельности, а также слабость мышц брюшной стенки и изредка потеря веса. Спонтанное восстановление наблюдается в течение нескольких месяцев. Если за этот период состояние не улучшается, следует выполнить магнитно-резонансную томографию грудного и поясничного отделов позвоночника для исключения патологии спинного мозга или межпозвоночных дисков.

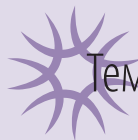
Все атипичные формы ДПН могут сопровождаться генерализованными формами ДПН (дистальной симметричной диабетической и/или автономной полиневропатией).

#### Диагностика

На сегодняшний день в инструментальной диагностике ДПН в основном применяется ЭНМГ – объективный, чувствительный, воспроизводимый и стандартизированный метод. При ДПН необходимо установить состояние двигательных и чувствительных волокон на руках и ногах (например, икроножный, малоберцовый и большеберцовый нервы на ногах и срединный нерв на руках). При симметричной ДПН достаточно провести исследование с одной стороны.

Наиболее ранний ЭНМГ-признак ДПН – аксональное поражение икроножного нерва с последующим снижением скорости распространения возбуждения по мере прогрессирования полиневропатии. Некоторые авторы предлагают в качестве наиболее чувствительного ЭНМГ-маркера ДПН использовать скорость распространения возбуждения, особенно на субклинической стадии [4]. При ЭНМГ-исследовании туннельных невропатий выявляются признаки локального поражения нервов в виде увеличения дистальной (резидуальной) латенции или локального снижения скорости распространения возбуждения. При ультразвуковом исследовании обнаруживается увеличение площади поперечного сечения нерва как в типичных для компрессии местах, так и в других местах без кли-

Неврология



нических симптомов. Полученные результаты подтверждают морфологические изменения в периферических нервах у пациентов с СД, что делает их чувствительными к компрессии [11].

Однако при ЭНМГ-исследовании можно оценить функцию только толстых миелинизированных нервных волокон (А-альфа и А-бета-типы). При ДПН с преимущественным поражением тонких нервных волокон показатели ЭНМГ будут в пределах нормальных значений. В этих случаях следует использовать методики, разработанные специально для диагностики невропатий тонких нервных волокон: количественное сенсорное тестирование, биопсия кожи, конфокальная микроскопия роговицы.

Метод количественного сенсорного тестирования основан на определении пороговых величин тепловой (С-волокна) и холодовой (А-гамма-волокна) чувствительности, тепловой и холодовой боли (С-волокна). Этот чувствительный и неинвазивный метод исследования позволяет получить информацию о функции тонких и толстых нервных волокон. Однако в то же время этот метод не стандартизирован, зависит от внимания и настроения пациента, его готовности к сотрудничеству, антропометрических данных и отличается вариабельностью результатов.

В ряде стран широкое распространение получила биопсия кожи. Этот метод подразумевает исследование участка кожи диаметром 3 мм на латеральной части голени ближе к дистальному отделу и оценку плотности внутриэпидермальных нервных волокон. У пациентов с ДПН отмечается достоверное снижение плотности внутриэпидермальных нервных волокон, причем на ранних стадиях болевой формы ДПН с преимущественным поражением тонких волокон показатели ниже по сравнению с безболевого формой, что свидетельствует о большем вовлечении тонких нервных волокон при болевой форме ДПН. Биопсия кожи имеет уровень доказатель-

ности А в диагностике невропатий тонких нервных волокон. Однако это инвазивный метод, и в России он используется только в научных работах.

Перспективным методом диагностики невропатии тонких нервных волокон представляется конфокальная микроскопия роговицы, быстрая и неинвазивная методика, которая имеет довольно высокую чувствительность. При этой методике оценивают длину и плотность нервных волокон роговицы, которые у пациентов с ДПН достоверно ниже в сравнении со здоровой популяцией.

### Лечение

Лечение ДПН включает в себя контроль гликемии, активный образ жизни, коррекцию факторов риска. Однако, согласно результатам исследования, оптимизация контроля уровня глюкозы в крови позволяет предотвратить или замедлить прогрессирование СД только 1 типа, но не 2 типа. В этой связи обоснованно и оправданно назначение лекарственных препаратов, непосредственно влияющих на патогенетические механизмы развития и прогрессирования ДПН.

Гипергликемия запускает каскад метаболических и сосудистых нарушений, приводящих к ДПН. Окислительный стресс, усиленное образование конечных продуктов гликозилирования, активация перекисного окисления липидов, индуцибельной NO-синтазы приводят к избыточному образованию свободных радикалов – молекул, обладающих повышенной реактивной способностью. Свободные радикалы нарушают целостность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и как следствие развитие невропатии. Активность антиоксидантной системы организма (в частности, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона) у пациентов с ДПН снижена. Для преодоления окислительного стресса необходимы экзогенные антиоксидан-

тов и препаратов, использующихся для патогенетического лечения ДПН, занимает альфа-липовая (тиоктовая) кислота.

Эффективность внутривенного введения альфа-липоевой кислоты в течение 15 дней в лечении ДПН показана в клинических плацебоконтролируемых исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY I и NATHAN II), одном метаанализе и имеет степень рекомендации А в европейских руководствах [5, 14, 15]. При назначении альфа-липоевой кислоты улучшение отмечено в отношении позитивных симптомов (боль, жжение, онемение, парестезии) согласно Общей шкале симптомов ДПН (Total Symptom Score – TSS), негативных симптомов (снижение чувствительности всех модальностей, рефлексов на ногах и силы мышц ног), а также данных ЭНМГ-исследования. Для пероральной терапии ДПН наиболее оптимальной считается доза 600 мг/сут [14]. Один из представителей альфа-липоевой кислоты – препарат Тиогамма (Верваг, Германия). Тиогамма назначается в дозе 600 мг в виде готового раствора объемом 50 мл в течение 15 дней с последующим приемом 600 мг перорально один раз в день за 30–40 минут до еды в течение 2–12 месяцев в зависимости от исходной степени тяжести ДПН.

Витамин В<sub>1</sub> (тиамин) участвует в функционировании нейронов, обеспечении аксонального транспорта, проведении нервных импульсов, регенерации нервов. У пациентов с СД 1 и 2 типов уровень тиамин в плазме достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Бенфотиамин – жирорастворимая форма тиамин обеспечивает гораздо более высокую концентрацию тиамин в тканях, чем водорастворимая форма. Назначение бенфотиамин пациентам с СД в дозе 300 и 600 мг/сут в течение шести недель приводило к уменьшению выраженности симптомов ДПН по TSS [16]. Бенфотиамин содержат такие препараты, как Мильгамма компози-

# ЗАЩИТА

# ТЕРАПИЯ

## ТИОГАММА®

### АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН<sup>1</sup>

- Содержит 600 мг тиоктовой кислоты – оптимальная суточная дозировка<sup>1,2</sup>
- Входит в стандарты лечения диабетической полиневропатии<sup>3</sup>
- Форма выпуска для внутривенного введения не требует предварительного разведения<sup>1</sup>



РЕКЛАМА

П N013424/01, П N011140/01

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИОГАММА®

**Регистрационный номер:** П N011140/01. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: действующее вещество: тиоктовая кислота — 600 мг, вспомогательные вещества. **Регистрационный номер:** П N013424/01. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий. Состав: 1 флакон 50 мл раствора для инфузий 12 мг/мл содержит активное вещество: мелгилиновую соль тиоктовой кислоты — 1167,70 мг (что эквивалентно 600 мг тиоктовой кислоты), вспомогательные вещества. **Показания к применению:** Диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность и период грудного вскармливания. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактозы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы:** В начале терапии препарат Тиогамма® раствор для инфузий вводят внутривенно в дозе 600 мг (1 флакон) в сутки в течение 2–4 недель. Флакон с препаратом вынимают из коробки и немедленно накрывают прилегаемым светозащитным футляром, т. к. тиоктовая кислота чувствительна к свету. Инфузию производят непосредственно из флакона. Вводят медленно, около 1,7 мл/мин, в течение 30 мин. Затем можно продолжить прием пероральной формы тиоктовой кислоты. Тиогамма®, таблетки покрытые пленочной оболочкой, назначают внутрь в дозе 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Таблетки принимают натощак, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Длительность курса составляет 30–60 дней в зависимости от степени тяжести заболевания. **Побочное действие:** отмечаются очень редко — менее, чем у 1 из 1000, включая отдельные случаи, в соответствии с классификацией ВОЗ. См. полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** см полную инструкцию. **Особые указания:** У больных сахарным диабетом необходим постоянный контроль концентрации глюкозы крови, особенно на начальной стадии терапии. В некоторых случаях необходимо уменьшить дозу инсулина или перорального гипогликемического препарата. Следует воздержаться от употребления алкоголя. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 600 мг. По 10 табл в блистере, по 3, 6, 10 блистеров в пачке. Раствор для инфузий 12мг/мл. По 50 мл во флакон. По 1 флакону или 10 флаконов с подвесными солнцезащитными футлярами в пачке. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска:** Отпускают по рецепту.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению!



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство фирмы «Вёрваг Фарма ГмБХ и Ко. КГ»:  
117587, Москва, Варшавское ш., 125ж, корп. 6.  
Тел.: (495) 382-85-56, факс: (495) 382-28-01  
[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Тиогамма® (РУ: П N011140/01, П N013424/01)
2. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. — 2006 — Vol. 29 — P. 2365–237
3. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при диабетической полиневропатии (Приказ МЗ РФ N°1577н). Стандарт специализированной медико-санитарной помощи при диабетической полиневропатии (Приказ МЗ РФ N°1544н). [Электронный ресурс]: URL: <http://rosminzdrav.ru> [дата обращения 29.03.2018]



тум (100 мг бенфотиамина + 100 мг пиридоксина) и Бенфогамма (150 мг бенфотиамина) (Верваг, Германия).

Терапия препаратами альфа-липоевой кислоты и бенфотиамина также имеет большое значение в лечении диабетических туннельных невропатий. Эффективность внутривенного введения Тиогаммы продемонстрирована в работе И.А. Строкова и соавт. [17]. Помимо патогенетических средств лечение может включать в себя лечебные блокады с анестетиком в места сдавления нервов. Важно изменение двигательных стереотипов (уменьшение движений в кисти, ношения тяжестей). Возможна иммобилизация конечности в месте компрессии нерва. При неэффективности лечения и прогрессирующей показан хирургическое вмешательство. Исход операции по поводу туннельной невропатии у пациентов с СД менее успешный, чем у пациентов без СД [8].

Проксимальная диабетическая амиотрофия имеет монофазное течение, и регресс симптомов может наблюдаться даже в отсутствие лечения. Однако в группе пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию, скорость восстановления была выше, а прогноз – лучше [8]. Исходя из аутоиммунного механизма развития диабетических радикулопатий, в лечении последних установлена эффективность иммуномодулирующей терапии (глюкокортикостероиды, внутривенный иммуноглобулин G, плазмаферез), особенно в начале заболевания и без выраженной аксональной дегенерации. Наиболее безопасный метод лечения – внутривенное введение иммуноглобулина G в суммарной дозе 2 г/кг массы тела, но применение этого метода ограничивает высокая стоимость. Хороший эффект был описан при введении глюкокортикостероидов внутривенно в дозе 1000 мг в течение пяти дней под контролем уровня глюкозы в крови [8, 18]. В комплексную терапию проксимальной диабетической

амиотрофии также следует включать препараты альфа-липоевой кислоты и бенфотиамин. Конкретных клинических рекомендаций лечения проксимальной диабетической амиотрофии на сегодняшний день нет.

Лечение невропатической боли рекомендуют начинать, если выраженность болевого синдрома выше 4 баллов по Визуальной аналоговой шкале. Для купирования невропатической боли показано применение прегабалина, габапентина, дулоксетина. Лучший профиль переносимости отмечен у габапентиноидов: габапентина (Габагаммы) и прегабалина – жирорастворимых аминокислот, по химическому строению схожих с эндогенным тормозным медиатором гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), нейротрансммиттером, участвующим в передаче и модуляции боли. Наши собственные клинические наблюдения эффективности и безопасности габапентина (Габагаммы) в лечении невропатического болевого синдрома при дистальной сенсомоторной полиневропатии подтверждают его эффективность в отношении всех видов спонтанных и стимулзависимых невропатических болей. Преимуществом Габагаммы по сравнению с остальными габапентиноидами является гибкая линейка дозировок: промежуточная дозировка 400 мг позволяет индивидуально подбирать терапию в зависимости от клинических особенностей пациента и его болевого синдрома. Начальная рекомендованная доза габапентина составляет 300 мг в первый день, 600 мг (в два приема) во второй день и 900 мг (в три приема) в третий день. В дальнейшем суточная доза увеличивается последовательным прибавлением 300 мг до оптимальной дозы 1800 мг/сут. Для достижения максимального эффекта возможно дальнейшее увеличение суточной дозы до 2400 мг при нормальной переносимости начиная с 15-го дня применения и до 3600 мг – начиная с 21-го дня. Однако,

по нашим наблюдениям, у крупных (выше среднего роста и/или страдающих ожирением) пациентов лучше начинать прием Габагаммы с 400 мг, прибавляя соответственно по 400 мг в сутки. Так, в первую неделю титрования доза доводится до 1200 мг/сут и при недостаточной эффективности терапии – до 2400 мг/сут во вторую и до 3600 мг/сут в третью неделю приема Габагаммы. Это позволяет быстрее достичь максимально эффективной суточной дозы препарата, не теряя комплаентности и не вызывая выраженных побочных эффектов. Габапентин (Габагамма) не приводит к лекарственной зависимости и не входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, поэтому назначение этого препарата для лечения невропатической боли в настоящий момент оптимально. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (сертралин, флуоксетин, пароксетин и т.п.) реже вызывают выраженные побочные эффекты, но и анальгетическая активность большинства препаратов этого класса при хронических болевых синдромах не превышает эффективность плацебо [19, 20].

## Заключение

При дистальной сенсорной или сенсорно-моторной полиневропатии необходимо назначить тест на толерантность к глюкозе или определить уровень гликированного гемоглобина для выявления СД или преддиабета как наиболее частых причин полиневропатии. При клинических симптомах, нетипичных для ДПН, следует провести мероприятия для диагностики недиабетических полиневропатий (см. таблицу). В лечении ДПН, особенно у пациентов с СД 2 типа, ведущее место занимает патогенетическая терапия: альфа-липоевая кислота (Тиогамма) и бенфотиамин (Мильгамма композитум, Бенфогамма). \*





## Литература

1. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного СД 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 1. С. 24–29.
2. Ziegler D., Paranas N., Vinic A. et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 126. P. 3–22.
3. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
4. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity diabetes // Metab. Res. Rev. 2011. Vol. 27. № 7. P. 620–628.
5. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
6. Баринов А.Н. Вегетативная невропатия при сахарном диабете и метаболическом синдроме: клинические проявления, диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 29. Эндокринология. № 2. С. 40–52.
7. Maffi P., Secchi A. The burden of diabetes: emerging data // Dev. Ophthalmol. 2017. Vol. 60. P. 1–5.
8. Llewelyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K. Diabetic neuropathies // Peripheral Neuropathy. 4<sup>th</sup> ed. / ed. by P.J. Dyck, P.K. Thomas. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. P. 1951–1991.
9. Rota E., Morelli N. Entrapment neuropathies in diabetes mellitus // World J. Diabetes. 2016. Vol. 7. № 17. P. 342–353.
10. Horinouchi S., Deguchi T., Arimura K. et al. Median neuropathy at the wrist as an early manifestation of diabetic neuropathy // J. Diabetes Investig. 2014. Vol. 5. № 6. P. 709–713.
11. Lozeron P., Nahum L., Lacroix C. et al. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients // J. Neurol. 2002. Vol. 249. № 5. P. 569–575.
12. Rajabally Y.A., Stettner M., Kieseier B.C. et al. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management // Nat. Rev. Neurol. 2017. Vol. 13. № 10. P. 599–611.
13. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 3. P. 356–363.
14. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
15. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
16. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.
17. Афонина Ж.А., Строчков И.А., Аметов А.С. Лечение тоннельных невропатий рук у больных сахарным диабетом // РМЖ. 2008. Т. 16. № 12. С. 1621–1625.
18. Исайкин А.И., Кавелина А.В., Зиновьева О.Е., Ахмеджанова Л.Т. Диабетическая проксимальная амиотрофия (клинический случай) // Медицинский совет. 2014. № 2. С. 46–51.
19. Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т., Махинов К.А. Алгоритмы диагностики и лечения невропатической боли при поражении периферической нервной системы // РМЖ «Медицинское обозрение». 2016. № 3. С. 154–162.
20. Махинов К.А., Баринов А.Н. Патогенетическая терапия невропатической боли при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2015. Т. 20. № 2. С. 4–13.

## Typical and Atypical Forms of Diabetic Polyneuropathies

L.T. Akhmedzhanova, A.N. Barinov, I.A. Strokov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Luiza Talgatovna Akhmedzhanova, luiziana78@mail.ru

*Diabetic polyneuropathy is manifested by lesions of various departments of the peripheral nervous system and is one of the common complications of diabetes. There are typical and atypical forms of diabetic polyneuropathies with different pathogenesis, clinical symptoms, course and prognosis. The article discusses clinical features of atypical polyneuropathies, modern methods of diagnosis and approaches to treatment.*

**Key words:** *diabetic polyneuropathy, proximal diabetic amyotrophy, diabetic mononeuropathy, Thiogamma, Milgamma*

Неврология



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский  
Университет)

<sup>2</sup> Межрегиональная  
ассоциация  
специалистов  
паллиативной  
и интервенционной  
медицины

<sup>3</sup> Институт  
теоретической  
и экспериментальной  
биофизики РАН

## Состояние скелетных мышц при хронической неспецифической боли в нижней части спины и подходы к терапии

Д.О. Рожков<sup>1, 2</sup>, О.Е. Зиновьева<sup>1</sup>, А.Н. Баринов<sup>1, 2</sup>, И.М. Вихлянцев<sup>3</sup>,  
А.Д. Уланова<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Алексей Николаевич Баринов, mmom-mc@mail.ru

*В статье приведены причины и патогенетические механизмы неспецифической боли в спине. Особый акцент сделан на роли в развитии миофасциального болевого синдрома мышцы, миофасциальных триггерных точек, периферической и центральной сенситизации. Рассмотрены методы диагностики и лечения. Отмечается, что наибольшей эффективностью в преодолении боли обладает мультидисциплинарный подход, когда методы психотерапии, физической активизации и реабилитации, рационального обезболивания, включая локальные инъекционные способы, назначенные вместе или последовательно в одном комплексе, потенцируют друг друга.*

**Ключевые слова:** хроническая неспецифическая боль в нижней части спины, миофасциальная триггерная точка, сенситизация, методы диагностики и лечения

### Эпидемиология и причины неспецифической боли в спине

Проблема распространенности неспецифической боли в спине и поиска эффективных средств ее преодоления, согласно аналитическим данным зарубежных источников, по-прежнему остается одной из ведущих в мире. Метаанализ данных 165 клинических исследований, проведенных в разных странах в период с 1980 по 2009 г., показал, что частота острой скелетно-мышечной боли в спине в популяции составляет в среднем 31%, при этом хронический характер она приобретает у 38% пациентов. Следует отметить, что в 40% случаев не удается купировать хронический болевой синдром [1].

На хронизацию болевого синдрома влияют такие медицинские факторы, как интенсивность и длительность боли, количество источников боли и их распространенность, тяжесть структурных повреждений, нерациональная терапия, отягощенный соматический анамнез пациента, злоупотребление психоактивными средствами, курение, ожирение и инсомния. К социокультурным факторам, способствующим пролонгации болевого синдрома, относятся низкий уровень образования, неудовлетворенность работой и уровнем дохода, низкий уровень социальной поддержки и недостаточная физическая активность. Среди психологических факторов риска перехода острой

боли в хроническую – высокий уровень стресса, тревоги и депрессия, неоптимальная стратегия преодоления (избегание) и катастрофизация, а также низкая самооценка [2].

Источником боли в спине может быть любая структура, содержащая ноцицепторы: мышцы, фасции, связки, межпозвонковые суставы, надкостница, внешняя треть фиброзного кольца межпозвонкового диска и др. Установлено, что к наиболее частым причинам боли в спине относятся миогенные нарушения, остеоартроз, дисфункция фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений. Только в 5% случаев боль имеет дискогенную природу (без сопутствующей радикулопатии) [2]. Следует отметить, что острая и хроническая боль в спине в этих случаях – «доброкачественное» состояние, не требующее, кроме физического обследования, дополнительной диагностики и визуализации.

Мышечная боль вследствие чрезмерной физической нагрузки, перерастяжения мышцы при резком неподготовленном движении встречается у трети населения. Такая боль хорошо купируется в течение нескольких дней или недель независимо от применяемого лечения. Однако в ряде случаев продолжительность болевого синдрома превышает сроки восстановления тканей, отмечается вовлечение в патологический



процесс других анатомических структур, не только прилегающих к первичному источнику боли, но и отдаленных. Такое течение болевого синдрома свидетельствует о развитии сенситизации как одного из признаков формирования хронического болевого расстройства (при длительности боли свыше 12 недель). В этих случаях боль рассматривается как самостоятельное заболевание – болевое расстройство. Развитие хронической мышечной боли связывают с формированием миофасциального болевого синдрома (МФБС) как основного патогенетического механизма миогенной боли невоспалительного генеза. В течение многих десятилетий остаются дискуссионными вопросы, касающиеся распространенности, патогенетических механизмов, подходов к терапии МФБС. Следует отметить, что диагностические критерии и их значение претерпевали изменения со временем. Многие авторы считают, что обнаружения одной миофасциальной триггерной точки (МТТ) или более достаточно для постановки диагноза МФБС. Клинически МТТ – обособленный болезненный узелок в напряженной скелетной мышце, определяющийся при физикальном обследовании. Спонтанная боль клинически связана с активной МТТ, она возникает в непосредственно прилегающих или отдаленных регионах и формирует специфический болевой паттерн. Глубокая пальпация активной МТТ усиливает боль, воспроизводя типичный, узнаваемый пациентом болевой паттерн. Выявляемая при осмотре МТТ, не связанная со спонтанной болезненностью, классифицируется как латентная, при этом боль возникает только в проекции узелка. И активные, и латентные МТТ могут быть обусловлены дисфункцией мышцы, мышечной слабостью, ограничением движения. Диагностическая ценность выявления миофасциального триггера как критерия диагноза МФБС подвергается критическому переосмыслению [3].

### Патогенетические механизмы миофасциального болевого синдрома

Патогенетические механизмы миогенных болевых синдромов в середине XX в. независимо друг от друга активно исследовали сразу несколько ученых: М. Gutstein в Германии, М. Kelly в Австрии, J.H. Kellgren в Великобритании. J.H. Kellgren картировал зону отраженной боли от различных скелетно-мышечных структур, вводя в фасции, сухожилия и мышцы гипертонический раствор. Американские исследователи J. Travell и S. Rinzler предложили термин «миофасциальная триггерная точка», подчеркнув, что патофизиология миофасциального узелка отражает изменения как в мышце, так и в окружающей ее фасции [4]. Монография «Миофасциальные боли и дисфункции: руководство по триггерным точкам», опубликованная J. Travell в соавторстве с D. Simons, – фундаментальный труд, содержащий обобщение клинических исследований и глубокий анализ механизмов МФБС и МТТ. В настоящее время термин МФБС подразумевает отдельную нозологическую единицу, которая отличается от других заболеваний, связанных с болевым синдромом мягких тканей, таких как фибромиалгия, тендинит или бурсит [5]. МФБС может быть локальным или региональным, иногда сочетаться с зоной отраженной боли. Указанному состоянию часто сопутствует усиление напряжения и снижение эластичности мышцы. МФБС может развиваться на фоне других заболеваний или синдромов, ассоциируемых с болью, например ревматических заболеваний и фибромиалгии [6]. МФБС формируется у пациентов с радикулопатией, суставной дисфункцией, патологией межпозвонкового диска, тендинитом, краниомандибулярной дисфункцией, мигренью, головной болью напряжения, синдромом карпального канала, вертеброгенной миелопатией, комплексным региональным болевым синдромом и другими расстройствами

[7]. Важное значение имеет факт вовлеченности мышцы и фасции в генез болевого синдрома.

### Роль мышц

Каждая скелетная мышца предназначена для выполнения конкретных функций, определенных ее анатомо-топографическим расположением, морфологическими, гистохимическими и биохимическими особенностями [8]. В соответствии с морфофункциональными свойствами волокна, входящие в состав скелетных мышц, принято подразделять на две категории: I и II типа.

Волокна I типа (тонические, медленные оксидативные) имеют относительно небольшую площадь поперечного сечения и содержат большое количество митохондрий. Они имеют большой объем саркоплазмы, в ней в свою очередь находится большое количество миоглобина, кислородсвязывающего белка, что определяет красный цвет этих волокон. Работа волокон I типа связана с непрерывным сокращением, энергия для него выделяется путем окислительного фосфорилирования жирных кислот.

Волокна II типа (быстроконтрактирующие фазические) отвечают за быстрое интенсивное, но непродолжительное мышечное сокращение. В них содержится мало миоглобина, что определяет их бледно-розовый цвет. Основным биоэнергетическим процессом в волокнах II типа является гликолиз. В свою очередь быстрые волокна делятся на два типа: быстрые оксидативные волокна (тип IIa) и быстрые гликолитические волокна (тип IIb). Волокна IIa типа по характеристикам занимают промежуточное положение: в них содержится достаточно много миоглобина, а синтез аденозинтрифосфата (АТФ), наряду с окислительным фосфорилированием, происходит в результате процесса окисления глюкозы. Волокна IIa типа имеют большое количество ферментов гликолиза, в них выше, чем в волокнах I типа, содержание гликогена, высокий

Неврология



уровень активности АТФазы, что характеризует физические свойства этого типа волокон: достаточно высокую скорость сокращения и относительно медленную скорость утомления [9]. Сводные характеристики мышечных волокон приведены в таблице [10]. Согласно одной из гипотез формирования МФБС, сформулированной в работе D. Simons, развитие МТТ требует чрезмерного мышечного перенапряжения и перегрузки [11]. Хотя D. Simons в разработке этой гипотезы использовал в качестве экспериментальной модели лабораторных кроликов, выводы были подтверждены в дальнейших клинических исследованиях [12]. «Гипотеза Золушки» предлагает возможное объяснение роли мышц в развитии МТТ [13]. Суть гипотезы состоит в том, что во время субмаксимального уровня напряжения при умеренной и небольшой нагрузке происходит чрезмерное рекрутирование мышечных волокон. Эти виды долгой статической нагрузки специфичны для таких профессиональных групп, как офисные

сотрудники, музыканты, стоматологи, часто предъявляющих жалобы на скелетно-мышечные боли [14]. В соответствии с «принципом величины» Э. Хеннемана, во время статической нагрузки меньшие мышечные волокна I типа включаются в работу первыми, а выходят из работы последними. Предполагается, что эти волокна «золушки» постоянно активированы и метаболически перегружены, в результате чего волокно более подвержено травматизации, происходит дисрегуляция кальция, нарушается механизм мышечной релаксации, что является ключевым фактором в формировании МТТ [15]. «Гипотезу Золушки» подтвердили D. Treaster и соавт., определив формирование МТТ у офисных сотрудников в течение 30 минут низкоинтенсивного продолжительного сокращения мышцы (длительное удержание позы при наборе текста) [14]. В результате длительных низкоинтенсивных сокращений отмечается снижение внутримышечной перфузии. Таким образом, вполне возможно, что ишемия, гипоксия и недостаточный

синтез АТФ в волокнах моторных единиц I типа могут запускать механизмы и поддерживать повышенный уровень кислотности, накопления ионов  $Ca^{2+}$ , что в последующем формирует контрактуры саркомеров. В свою очередь длительная контрактура саркомера может стать причиной снижения внутримышечной перфузии, соответственно, усиления ишемии и гипоксии. Так образуются порочный круг, который, многократно повторяясь, вероятно, обуславливает развитие МТТ. Формируется несколько сенситизированных структур, ведущих к местным и отраженным болям в дополнение к болезненности мышц, которые являются клиническими маркерами МФБС.

#### Роль миофасциальной триггерной точки

В настоящий момент общепринятым золотым стандартом диагностики МФБС является физикальное обследование, включающее пальпацию напряженного тяжа, обнаружение в нем отдельного болезненного узелка (МТТ), воспроизведение типичного паттерна боли при усиленном надавливании [11]. Несмотря на вполне четкие критерии, точный диагноз зависит от клинического опыта врача, его мышечной силы, уровня подготовки и навыков пальпации. Таким образом, хотя пальпация и является золотым стандартом, она имеет ряд ограничений из-за низкой специфичности и зависимости от целого ряда субъективных факторов. Зачастую бывает сложно классифицировать боль как типичную, например, пациент не предъявляет жалобы на боль в покое, а при движении испытывает значительный дискомфорт. Необходим достаточный клинический опыт, чтобы выявить МТТ в глубоких мышечных слоях. В целом изучение МТТ связано с серьезными объективными трудностями. Один из важнейших клинических симптомов, подтверждающий наличие активной МТТ, – это локальная реакция вздрагивания

#### Характеристика типов волокон скелетных мышц

Показатель	Медленные оксидативные волокна	Быстрые оксидативные волокна	Быстрые гликолитические волокна
Главный источник образования АТФ	Окислительное фосфорилирование	Окислительное фосфорилирование	Гликолиз
Митохондрии	Много	Много	Мало
Капилляры	Много	Много	Мало
Содержание миоглобина	Высокое (красные мышцы)	Высокое (красные мышцы)	Низкое (белые мышцы)
Активность ферментов гликолиза	Низкая	Промежуточная	Высокая
Содержание гликогена	Низкое	Промежуточное	Высокое
Скорость утомления	Медленная	Промежуточная	Быстрая
Активность АТФазы миозина	Низкая	Высокая	Высокая
Скорость укорочения	Медленная	Быстрая	Быстрая
Диаметр волокна	Малый	Промежуточный	Большой
Размер двигательной единицы	Малый	Промежуточный	Большой
Диаметр двигательного аксона	Малый	Промежуточный	Большой



(«феномен прыжка»). Короткое открытое раздражение напряженного пучка в направлении, перпендикулярном мышечным волокнам, вызывает быстрое сокращение мышечных волокон напряженного пучка, в результате чего палец выталкивается из толщи мышцы, а сам узелок ускользает от пальпации. Происхождение «феномена прыжка» еще не полностью изучено, возможно, такая ответная реакция является следствием нарушения сенсорной обработки на сегментарном спинальном уровне из-за сенситизации периферических механорецепторов [16].

Электромиографические исследования обнаруживают спонтанную электрическую активность, образующуюся в локусе МТТ, которая не определяется в окружающих тканях. Первоначально приписываемая дисфункциональным мышечным веретенам избыточная электрическая активность на электромиограмме позднее была определена как возрастание потенциалов концевой пластинки и чрезмерного вброса ацетилхолина [17]. Однако нейрофизиологи могут по-разному трактовать значение потенциала действия концевой пластинки и «шума концевой пластины», расценивая ее не как аномалию, а как вариант нормы [18]. Трудоемкость метода игольчатой электромиографии при отсутствии специфических для МФБС изменений ограничивает его применение в клинической практике.

A. Stecco и соавт. для объяснения симптомокомплекса и физических данных исследовали ближайшее окружение МТТ (окружающую фасцию), где выделили три анатомических слоя: глубокую фасцию, слой рыхлой соединительной ткани (в котором находится самая высокая концентрация гиалуроновой кислоты) и нижележащий слой эпимизия [19]. Авторы акцентировали внимание именно на свойствах гиалуроновой кислоты – анионного несulfатированного гликозаминогликана,

одного из основных компонентов внеклеточного матрикса в различных тканях. Гиалуроновая кислота действует как смазка, которая, способствуя скольжению, дает возможность мышечным волокнам и фасциям скользить без трения друг относительно друга. Однако A. Stecco и соавт. предположили, что в результате травмы или физической перегрузки мышцы в скользящих слоях начинается гиперпродукция избыточного количества гиалуроновой кислоты и/или увеличение ее молекулярной массы. Гиалуроновая кислота откладывается в надмолекулярных структурах, изменяя их конфигурацию, упругость и вязкость. Из-за увеличения вязкости гиалуроновая кислота теряет свойства эластичности и перестает функционировать в качестве надежной смазки, увеличивая трение в соприкасающихся слоях [19], вследствие чего уплотняются фасции и нарушается скольжение в мышечных волокнах. Ограничение взаимного скольжения приводит к уменьшению объема движений и растяжимости мышцы, тугоподвижности (ригидности), нарушению паттерна движения. Дальнейшее прогрессирование трения становится причиной гиперстимуляции (возбуждения) нейронов, что в свою очередь сенситизирует механорецепторы и болевые рецепторы, расположенные в уплотняющейся фасции. Сенситизация коррелирует с длительностью болевого синдрома, аллодинией, парестезиями, нарушением проприоцепции и развитием патологического паттерна движения. Низкая воспроизводимость исследований снижает объективность и уровень доказательности, что определяет необходимость дальнейших исследований этой концепции.

J. Quintner и M. Cohen предлагают не рассматривать формирование МТТ в качестве ведущего механизма в патогенезе МФБС, считая эти процессы вторичными на фоне основного заболевания [20]. Они выдвинули концепцию внемышечного формирования

МФБС. Поскольку клинические характеристики МФБС ничем не отличаются от периферической невропатической боли, наиболее вероятным объяснением причины МФБС, по мнению ученых, является процесс сенситизации интраневральных волокон (*nervi nervorum*). Они предположили, что феномен МТТ, который является важнейшим компонентом МФБС, лучше рассматривать как область вторичной гипералгезии периферического неврогенного происхождения. D. Butler поддержал эту идею, предложив концепцию формирования МТТ вследствие эктопической генерации импульсов в периферических сенсорных нервах и последующих сенситизационных процессов [21]. По мнению J. Srbely, включающий в себя локальный мышечный феномен напряженного болезненного узелка МФБС – сложная форма нейромышечной дисфункции, вовлекающая мягкие ткани, чувствительные окончания, периферическую и центральную нервную систему. Возможно, нейрогенное воспаление, включение нейронов широкого динамического диапазона, структуры лимбической системы играют ведущую роль в мышечной сенситизации, хронизации боли, соматовисцеральном взаимодействии, а также в формировании объективных физикальных данных – аллодинии, гипералгезии, иррадиации болевого паттерна [15, 22].

С помощью ультразвуковой диагностики и эластографии S. Sikdar и соавт. впервые продемонстрировали изменение строения мышц, содержащих пальпируемую МТТ [23]. Для исследования механических свойств мышцы при ультразвуковой локализации триггера одновременно используется внешний источник вибрации, передающий колебания на мышцу, при этом на экране производится визуализация распределения амплитуд колебаний. При нативном ультразвуковом исследовании триггеры представлены гипоэхогенными образо-

Неврология

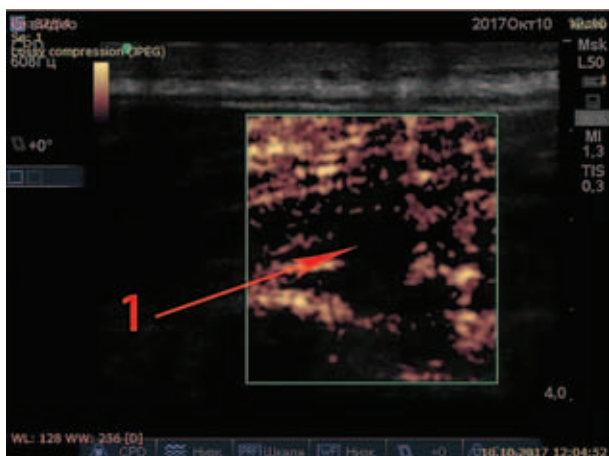
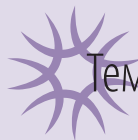


Рис. 1. Ультразвуковая визуализация триггерной точки:  
1 – анохогенный участок в мышце, соответствующий МТТ

ваниями (рис. 1). Показано, что МТТ имеют меньшую амплитуду колебаний от внешней вибрации в участке мышцы, соответствующем локализации пальпируемых тяжей в ткани. Ультразвуковые данные можно использовать для документирования МТТ, отслеживания их эволюции с течением времени, оценивать эффективность лечения. Механические свойства содержащих МТТ мышц количественно оцениваются путем отслеживания скорости распространения внешней вибрации при прохождении через ткани. Этот метод называется эластографией сдвиговой волны. Использование эластографии сдвиговых волн показывает, что пораженные мышцы у больных с активными МТТ более жесткие по сравнению с пальпаторно нормальными мышцами [24]. Цветовое доплеровское картирование и спектральная доплерометрия показывают, что в окружении МТТ имеются признаки ремоделирования сосудов, что особенно выражено у пациентов с острой болью [25]. Полученные данные в полной мере не раскрывают причин и механизмов возникновения МФБС, однако приподнимают завесу тайны над ним, открывая возможности для новых исследований, направленных на выявление этиопатогенетических механизмов прогрессирования и персистенции боли.

### Роль боли: периферическая и центральная сенситизация

В настоящий момент наиболее всеобъемлющей является гипотеза D. Simons о периферической сенситизации при МТТ, согласно которой патологическая активность замыкательной пластинки усугубляется локальными изменениями в самой структуре мышцы. D. Simons предложил следующую концепцию: во время патологической активности замыкательной пластинки высвобождается повышенный уровень ацетилхолина, который транспортируется в саркоплазматический ретикулум и открывает кальциевые каналы. Когда кальций связывается с тропонином на мышечных волокнах, последние сокращаются. Чтобы остановить сокращение, необходим АТФ, который изменяет конфигурацию мышечных волокон и приводит к активному всасыванию кальция обратно в саркоплазматический ретикулум. Таким образом, недостаток АТФ пролонгирует устойчивое сокращение вблизи аномальной замыкательной пластинки, что способствует повышению метаболических потребностей, пережатию капиллярного кровотока (результатом уменьшения притока крови становится локальная гипоксия) и поляризации мембранного потенциала [12]. Повышенное потребление АТФ при сниженном поступлении ведет к энергетическому кризису, который может вызвать выброс нейроактивных веществ (нейропептидов) и побочных продуктов метаболизма (например, брадикинина, субстанции Р и серотонина), которые могут сенситилизовать периферические ноцицепторы [26]. Хотя гипотеза D. Simons объясняет, как сенситилирующие нейропептиды приводят к ассоциированной с активной МТТ боли, и является на сегодняшний день наиболее достоверной теорией, она остается не более чем догадкой. Удивительно, что ключевые позиции всеобъемлющей гипотезы триггерной точки D. Simons совпадают с самоподдерживающимся циклом «гипотезы Золушки».

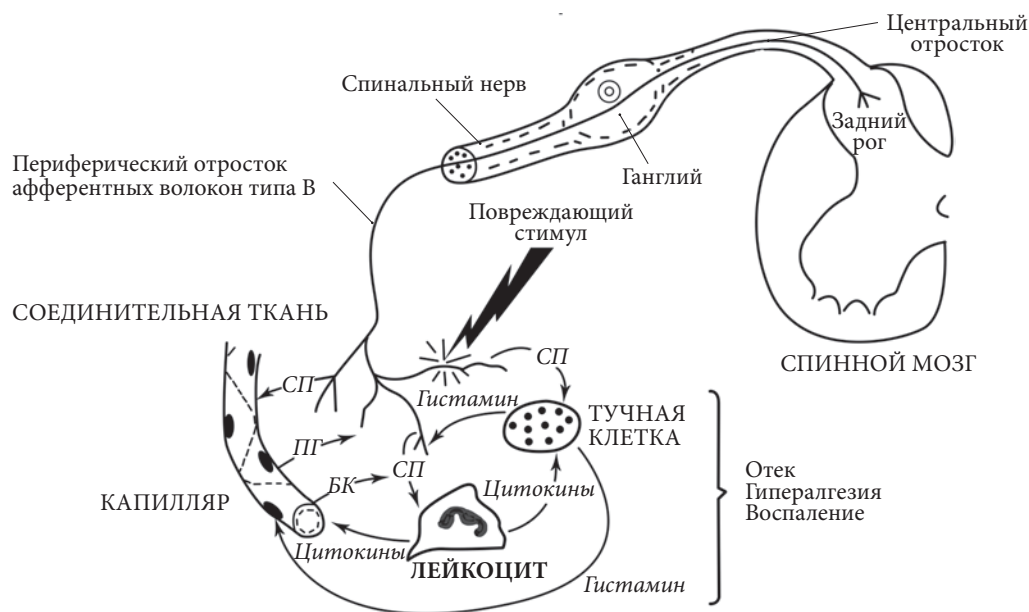
Развивая гипотезу D. Simons, исследователи работают над представлением объективных доказательств и основополагающей роли периферической и центральной сенситизации с помощью различных исследований, включая гистологический, нейрофизиологический, биохимический и соматосенсорный методы. Например, J.P. Shah и соавт. предположили, что локальная травматизация ткани (с сопутствующим повышением различных воспалительных медиаторов, катехоламинов, нейрогенных пептидов и цитокинов) приводит к сенситилизации терминали ноцицептора (то есть периферической сенситизации) [27]. Обнаружено, что тонкие немиелинизированные афферентные волокна проявляют ретроградные, нейросекреторные свойства, схожие с симпатическими волокнами, запускающими процесс нейрогенного воспаления (рис. 2) [28]. Таким образом, в условиях стойкой ноцицептивной бомбардировки (например, из активной МТТ) спинномозговой ганглий будет антидромно секретировать в периферическую ткань субстанцию Р и пептид, ассоциированный с геном кальцитонина. Периферическая секреция этих веществ может привести к каскаду реакций, в том числе дегрануляции тучных клеток, локальной вазодилатации, экстравазации плазмы и развитию сенситилирующей биохимической смеси, которая может лежать в основе клинических данных активных МТТ [27]. Процесс нейрогенного воспаления является причиной усиленного выброса эндогенных веществ: брадикинина, серотонина, норадреналина, фактора роста нервов и аденозина. Это приводит к локальной аллодинии и гипералгезии, а также усугубляет локальную болезненность ткани, дополнительно активизируя МТТ, чувствительность которой продолжает усиливаться. Непрерывающаяся бомбардировка первичными афферентными стимулами с течением времени может привести к нарушению



функции и структурным изменениям в спинномозговом ганглии и нейронах заднего рога. Это состояние получило название центральной сенситизации, и ее клинические проявления включают аллодинию, гипералгезию, временную суммацию боли и расширение рецепторного поля боли [15].

Существует биохимическая основа, объясняющая развитие периферической и центральной сенситизации при мышечной боли. Непрерывная активация мышечных ноцицепторов ведет к сопутствующему высвобождению L-глутамата и субстанции P в пресинаптическом окончании заднего рога. Это приводит к максимальному открытию кальций-зависимых ионных каналов, которые чрезмерно возбуждают ноцицептивные нейроны и вызывают апоптоз тормозных интернейронов [29]. Следовательно, продолжительный патологический шквал от периферии может создать длительные изменения в центральной нервной системе. Метаболический сдвиг и запуск воспалительных изменений, таких как индукция циклооксигеназы 2 в нейронах заднего рога, достигает максимума за несколько часов после первоначальной патологической стимуляции и потенцируют функциональные изменения после травмы периферических тканей [30].

Сенситизация первичных афферентов – причина перехода от нормального к аномальному (дольше патологического периферического стимула) восприятию боли в центральной нервной системе. Иррадиация болевого паттерна, возможно, объясняется увеличением синаптической активности за счет активизации ранее молчаливых (неактивных) синапсов в заднем роге. Эта концепция открытия ранее неактивных соединений продемонстрирована в модели миозита на крысах. Экспериментально индуцированным воспалением определены рецепторные поля, удаленные от оригинальных рецепторных полей. Это свиде-



Примечание. БК – брадикинин; ПГ – простагландин; СП – субстанция P.

Рис. 2. Схема нейрогенного воспаления

тельствует о том, что задний рог способен образовывать связи за пределами первоначальных нейронов, участвующих в ноцицептивной передаче [31].

Развитию центральной сенситизации также могут способствовать дополнительные ответы от других рецепторных полей в результате конвергенции соматических и висцеральных импульсов в заднем роге через нейроны широкого динамического диапазона [32]. Более того, афферентные волокна имеют способность прорасти в новые спинальные терминалы (спраутинг), которые расширяют синаптические контакты в заднем роге и также могут способствовать расширению рецепторных болевых полей. Такой сдвиг функциональных свойств к взаимодействию может произойти в течение нескольких часов еще до метаболических и воспалительных изменений в нейронах заднего рога [33]. После активации нейронов широкого динамического диапазона входные афферентные импульсы из активных МТТ по спиноталамическому тракту достигают высших мозговых центров. В дополнение к активации таламуса мышечные афферент-

ные импульсы преимущественно активируют лимбическую систему (переднюю поясную извилину, островок и миндалевидное тело), которая играет ключевую роль в модуляции мышечной боли и эмоциональном или аффективном компоненте стойкого болевого синдрома [34]. Повышенная активность в лимбической системе приводит к усилению страха, тревоги и стрессу. Например, D.M. Niddam и соавт. продемонстрировали увеличение активности лимбической системы у пациентов с МФБС [35].

### Диагностика миофасциального болевого синдрома

В каждом случае обращения пациента с болью в спине следует определить основной патогенетический механизм боли: является ли боль скелетно-мышечной или вызвана какой-либо специфической причиной (травмой, инфекционным заболеванием позвоночника, новообразованием и др.). При первичном осмотре для этого разработана система «красных флажков», определяющих объем дообследования [36].

Симптомами опасности считаются возраст дебюта боли (до 20 и стар-



ше 55 лет), онкология, ВИЧ-инфекция, в/в наркомания, прием иммунодепрессантов в анамнезе (например, глюкокортикостероидов), некинезиогенные боли и отсутствие облегчения боли в покое, значимая травма в недавнем анамнезе, беспричинное снижение веса, лихорадка, потливость (особенно ночная), отсутствие улучшения через месяц оптимального лечения, болезненность при пальпации, перкуссии остистых отростков, дефицитарная неврологическая симптоматика (нарушения чувствительности, мышечная слабость, тазовые расстройства, синдром «конского хвоста»). В каждом из вышеперечисленных случаев необходимо проведение тщательного соматического и неврологического дообследования, включая методы нейровизуализации (магнитно-резонансную и компьютерную томографию). В действующих клинических рекомендациях при отсутствии «красных флажков» дообследование не рекомендуется [37].

Эксперты Международной ассоциации по изучению боли (2017) предложили три минимально необходимых (1–3) и шесть дополнительных (4–9) диагностических клинических критериев МФБС [38]:

- 1) наличие пальпируемого «тугого» тяжа в мышце;
- 2) наличие участков повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа;
- 3) воспроизведение отраженной боли при стимуляции участков повышенной чувствительности;
- 4) локальное мышечное сокращение при прерывистой пальпации или перкуссии мышечного тяжа;
- 5) наличие «симптома прыжка»;
- 6) «узнаваемость» пациентом боли при стимуляции активной МТТ;
- 7) предсказуемый паттерн отраженной боли;
- 8) слабость или напряжение вовлеченных мышц;
- 9) боль при сжатии или растяжении вовлеченных мышц.

Для каждой мышцы описан специфический МФБС с определенной картиной отраженной боли. Вовлекаться могут практически все мышцы, как паравертебральные, так и экстравертебральные (например, грушевидная мышца). Для вовлеченных мышц характерно ограничение объема движений, при этом не наблюдается их атрофия.

Пальпация является золотым стандартом диагностического поиска МТТ, но обладает невысокой чувствительностью и специфичностью. Конституция, выраженная толщина подкожной жировой клетчатки, глубина залегания мышц вызывают особые затруднения в диагностике, в связи с чем достаточно трудно проводить клиническую диагностику и оценивать эффективность терапии. Сенситизация периферической и центральной нервной системы, когда боль иррадирует в конечности по ходу склеротомов и митомов, формирует псевдорадикалярную симптоматику. В то же время мышцы участвуют в формировании естественных физиологических тоннелей для сосудисто-нервных пучков, и при стойком спазме возможно развитие миогенных невралгических компрессий, например синдрома грушевидной мышцы. Блокады местных анестетиков имеют как диагностическое, так и лечебное значение [39].

В практике помимо физикального осмотра и оценки вертебро-неврологического статуса мы используем методы ультразвуковой верификации. Такая методика позволяет визуализировать мышцу, поперечные отростки, дугоотростчатые (фасеточные) суставы. Дополнением служит методика оценки распространения внешней вибрации по тканям. При возникновении сомнений и дифференциальном диагнозе первичного источника боли мы селективно вводим 1–2 мл анестезирующего вещества (новокаин 0,5% или лидокаин 2,0%) либо в мышцу, либо в фасеточный сустав.

На кафедре нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова при участии лаборатории структуры и функции мышечных белков Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и материальной поддержке АНО «Академия интервенционной медицины» проводится исследование надмолекулярной структуры саркомера в норме и при патологии. Целью нашей работы является изучение состояния матричных белков скелетной мышцы у пациентов с МФБС. Топическое расположение МТТ для взятия материала определяется при помощи методики сдвиговой волны на ультразвуковом исследовании. Известно, что мышцы способны перестраиваться, но остается неясным, до какого уровня происходит перестройка саркомера. При МФБС основное значение приобретают хроническая перегрузка и перенапряжение мышцы, что сказывается на состоянии полифункциональных белков, участвующих в поддержании высокоупорядоченной саркомерной структуры и регуляции мышечного сокращения [40].

Нами проведено исследование содержания гигантских белков саркомерного цитоскелета титина и небулина у пациентов, длительно страдающих болью в спине, и пациентов с синдромом «ригидного человека». Титин – гигантский эластичный белок саркомера, являющийся матрицей для правильной сборки белков. Молекулярная масса изоформ титина составляет 3000–3700 кДа. Небулин – нерастяжимый актин-связывающий белок тонких нитей, регулирующий их длину во время сборки саркомера, с молекулярной массой 890 кДа. Снижение содержания титина и небулина в мышце при развитии патологии происходит вследствие увеличения их протеолиза. Тонус мышц повышается как у пациентов с МФБС, так и у больных синдромом «ригидного человека», но происходит это по разным причинам. При синдроме «ригидного человека» отмечается дефицит нисходящих тормозных влияний в сегментарном аппарате спинного мозга и как





следствие – растормаживание спинальных мотонейронов. У пациентов с МФБС при проведении ДСН-гель-электрофореза белков скелетной мышцы нами было выявлено снижение (от 20 до 40%) содержания титина и небулина (рис. 3). Интерпретация полученных данных и оценка клинической значимости пластических изменений мышечной ткани будут возможны после завершения набора и статистической обработки материала. Мы рассчитываем на то, что полученные сведения будут полезны в создании алгоритма стратификации диагностики и лечения МФБС.

### Лечение миофасциального болевого синдрома

Независимо от этиологических факторов, вызвавших боль в спине, в первую очередь пациенты нуждаются в адекватном обезболивании [41]. Следует учитывать патогенетические механизмы МФБС: воспалительный процесс (в том числе протекающий субклинически), стойкое напряжение мышц и вследствие этого нарушение биомеханики, недостаточность нисходящих антиноцицептивных механизмов и признаки периферической и центральной сенситизации. Эти процессы определяют единый спектр лекарственных средств, используемых для лечения скелетно-мышечной боли независимо от ее этиологии: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и средства, снижающие проявления центральной сенситизации, – миорелаксанты, SNEPCO (флупиртин), в крайнем случае трамадол.

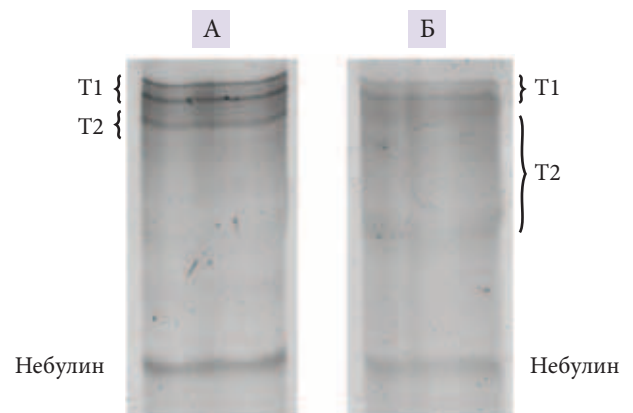
Базовым в анальгетической терапии является назначение современных НПВП, блокирующих выработку медиаторов воспаления – простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы. Простагландины сенситизируют (повышают чувствительность к раздражению) или, иначе говоря, снижают порог активации первичных афферентных нейронов. Предполагается,

что эффект простагландинов реализуется через воздействие как на пресинаптические, так и на постсинаптические мембраны первичного афферентного сигнала желатинозной субстанции спинного мозга. Следует помнить, что НПВП особенно эффективны на ранних стадиях развития боли в спине. Именно на этом раннем этапе с помощью традиционных НПВП можно влиять на выработку периферических медиаторов воспаления.

При включении в процесс центральных патофизиологических механизмов боли монотерапия обычными НПВП, не обладающими центральным действием, перестает быть эффективной. Центральное антиноцицептивное действие НПВП обусловлено подавлением синтеза простагландинов в центральной нервной системе, что подтверждается выраженной диссоциацией между противовоспалительным и антиноцицептивным эффектами. При назначении НПВП следует учитывать возможность проникновения действующего вещества через гематоэнцефалический барьер, которое осуществляется в основном за счет пассивной диффузии молекул НПВП, не связанных с белковыми комплексами плазмы. Этот показатель неодинаков у разных препаратов, но он отвечает за способность подавлять синтез простагландинов в центральной нервной системе и оказывать центральное действие при острых и хронических болевых синдромах [42].

Если монотерапия НПВП не купирует болевой синдром, следует пересмотреть тактику лечения и выяснить причины неэффективности НПВП в каждом конкретном случае [34]. Необходимо учитывать патогенетические механизмы НПВП и воздействовать непосредственно на стойкий спазм мышц. Для этого применяются миорелаксанты (баклосан 10–30 мг/сут, тизанидин 6–12 мг/сут, толперизон 150–450 мг/сут).

Комплексный подход включает подбор фармакологических препаратов, физическую и пси-



Примечание. T1 – интактный титин; T2 – протеолитические фрагменты интактного титина.

Рис. 3. ДСН-гель-электрофорез белков скелетной мышцы (2,2%-ный полиакриламидный гель, укрепленный агарозой (8,0 × 10,0 × 0,10 см)): содержание титина и небулина в *musculus erector spinae* – нормальное в контрольной группе (А), сниженное при МФБС (Б)

хологическую реабилитацию с применением когнитивно-поведенческой терапии. Следует выявить представления пациента о причинах болевого синдрома, оценить возможные неадаптивные стратегии преодоления боли, коморбидные психосоциальные нарушения. Из полученных данных формируется индивидуальная программа, проводятся индивидуальные или групповые сеансы. Эффективны различные виды физической реабилитации, способствующей увеличению объема движения, преодолению кинезиофобии.

В случае неэффективности неинвазивных методов лечения боли свыше двух недель возможно применение интервенционных методов лечения боли, таких как локальное введение глюкокортикоидов в очаг воспаления или устойчивого мышечного спазма (блокада) [41]. Блокады по назначению подразделяют на диагностические, прогностические и лечебные. С помощью диагностических блокад уточняется диагноз *ex juvantibus*: если блокада визуализированного миофасциального триггера, а не фасеточного сустава позволяет временно купировать болевой синдром, то основной механизм развития



неспецифической боли у данного пациента – миофасциальный, а не спондилоартропатический. Соответственно, диагностическая блокада фасеточного сустава или крестцово-подвздошного сочленения раствором местного анестетика позволяет не только определить источник боли в спине, но и предсказать эффективность малоинвазивной нейрохирургической процедуры – высокочастотной денервации сустава [43].

Учитывая большой арсенал средств для проведения лечебных блокад, при выборе препарата, с одной стороны, следует понимать фармакодинамику и механизм его действия, с другой – этиопатогенетические особенности развития боли. Требования к препаратам для интервенционной терапии предъявляются по трем основным характеристикам:

- эффективность (быстрота наступления анальгезии, продолжительность обезболивающего действия, доказанная эффективность локального введения);
- безопасность (отсутствие системных побочных эффектов, серьезно ухудшающих состояние здоровья пациента, локальной нейротоксичности, некроза ткани в месте введения);
- хорошая переносимость процедуры введения препарата (отсутствие непереносимого усиления боли во время и после блокады).

Основа малоинвазивной терапии – местные анестетики, обеспечивающие быстрый анальгетический эффект. Однако продолжительность действия местных анестетиков составляет от нескольких десятков минут до нескольких часов, что не позволяет добиться стойкой ремиссии болевого синдрома. Кроме того, анестетики не обладают противовоспалительной и противовоспалительной активностью, поэтому дополнительными препаратами, применяющимися для малоинвазивного лечения боли в спине с 1952 г., являются гормональные средства – глюкокортикостероиды. Их использование основано

на противовоспалительном, десенсибилизирующем и противовоспалительном действии как локально в тканях, так и системно в организме [44, 45].

Помимо циклооксигеназного и липооксигеназного путей воспаления рассматривают также влияние окислительного стресса на ткани при хронической боли и воспалении опорно-двигательного аппарата [46]. Поэтому в качестве альтернативы для локальной инъекционной терапии боли с принципиально иным механизмом действия, а также более безопасным профилем применения рассматриваются комбинированные препараты на основе модифицированных солей гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения (Хондропарант® Гиалрипайер®) [47]. Хондропаранты имеют две формы выпуска (для внутрисуставного и внутрисуставного введения) и два варианта состава взаимодополняющего действия: Хондропарант® Гиалрипайер®-10 содержит антиоксидантные компоненты аскорбилфосфат, цистеин и глутатион, а Хондропарант® Гиалрипайер®-02 состоит из протеиногенных аминокислот пролина, лизина и глицина. Гиалуроновая кислота способствует снижению уровня простагландина E<sub>2</sub>, уменьшению экспрессии интерлейкина 1, фактора некроза опухоли альфа, снижению синтеза металлопротеиназы и уровня NO. Антиоксидантные комплексы потенциально способны подавлять оксидативный путь воспаления, облегчая болевой синдром, а протеиногенные аминокислоты могут способствовать восстановлению внесуставных тканей [48].

Описанные выше механизмы формирования МТТ (теория нарушения скольжения нитей, изменение саркомеров, нарушенное типирование мышечных белков) при длительном МФБС приводят к структурным изменениям мышечной ткани, поэтому цель интервенционной терапии – достичь не только противовоспалительного эффекта, но и репа-

ративного действия. В практике для пациентов с интенсивностью острого болевого синдрома (или обострением хронического) 5–6 баллов по Визуальной аналоговой шкале (максимум 8 баллов) мы применяем Гиалрипайер®-10. За счет входящих в состав формулы компонентов блокада оказывает противовоспалительный и анальгетический эффект. При хроническом болевом синдроме, для которого характерна структурная перестройка как мышцы, так и входящих в состав саркомера сократительных белков, и на этапе реабилитации для стимулирования репаративных процессов нашел свое место Хондропарант® Гиалрипайер®-02. Хотя использование гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения патогенетически обосновано, требуются дальнейшие исследования для формирования доказательной базы.

Целесообразность интервенционного лечения боли должен определять лечащий врач для каждого пациента индивидуально. Но окончательное решение о проведении малоинвазивного лечения все равно остается за больным, что подтверждается официально подписанием информированного согласия. Осознанное желание пациента провести блокаду, его убежденность в эффективности и пользе этого метода – немаловажный фактор достижения положительного результата, но при условии, что врач предоставил полную информацию о побочных явлениях. Положительное отношение пациента к проведению инвазивных процедур, особенно если психосоциальные или экономические факторы требуют более быстрого восстановления, оправдывает применение интервенционного лечения.

## Заключение

Анализ литературных данных, касающихся диагностики и лечения МФБС, а также собственный клинический опыт показывают, что наибольшей эффективностью

# ВЕРНЕТ ГАРМОНИЮ ДВИЖЕНИЙ ХОНДРОРЕПАРАНТ®

ГИАЛРИПАЙЕР®



**УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ  
ТВЕРДОФАЗНО СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ,  
ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ И АНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА**



Реклама

**ОБЕСПЕЧИВАЕТ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ  
И РЕПАРАТИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ  
ПРИ ВНУТРИ- И ВНЕСУСТАВНОМ ВВЕДЕНИИ**

**ХОНДРОРЕПАРАНТ® ГИАЛРИПАЙЕР®-02  
ЗАПУСКАЕТ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ,  
АКТИВИРУЯ ОБРАЗОВАНИЕ КАРКАСНЫХ БЕЛКОВ**

**ХОНДРОРЕПАРАНТ® ГИАЛРИПАЙЕР®-10  
ОБЛАДАЕТ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ  
И БЛОКИРУЕТ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК**



Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСР 2010/06572 от 14.12.2012.

[chondroreparant.ru](http://chondroreparant.ru)  
[хондрорепарат.рф](http://хондрорепарат.рф)

**MARTINEX**  
MEDICAL TECHNOLOGIES

Продукция представлена во всех регионах РФ  
Найти ближайшее представительство и узнать подробную информацию  
вы сможете на сайте [www.martinex.ru](http://www.martinex.ru)  
Москва: +7 (499) 280 00 15, [alo@martinex.ru](mailto:alo@martinex.ru)





в преодолении боли обладает мультидисциплинарный подход, когда методы психотерапии, физической активизации и реабилитации, рационального обезболивания, включая локальные инъекционные способы, назначенные вместе или последовательно в одном комплексе, потенцируют друг друга. Когнитивно-поведенческая психотерапия корректирует неправильные, препятствующие выздоровлению представления пациента о природе заболевания, помогает изменить социальное подкрепление болевого поведе-

ния, обучает пациента методам управления болью. Методики лечебной физкультуры (кинезиотерапия) восстанавливают нормальный стереотип движения, оптимизируют идеомоторику, помогают преодолеть кинезиофобию, увеличивают уровень повседневной активности. Фармакотерапия НПВП и миорелаксантами, а также интервенционные методы лечения боли выполняют важную роль – обеспечивают достаточную аналгезию для проведения двигательной реабилитации. Использование

препаратов гиалуроновой кислоты для внесуставного введения (Хондрорепарант® Гиалрипейер®), предоставляющих возможность репарации тканей, вероятно, можно рассматривать как новый, патогенетически обоснованный этап в лечении пациентов с хроническими скелетно-мышечными болевыми синдромами. Необходимы дальнейшие качественные исследования патоморфологии МТТ как важного механизма патофизиологии МФБС у пациентов с хронической неспецифической болью в спине. \*

## Литература

1. Brevik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
2. Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 1. С. 19–22.
3. Shah J.P., Thaker N., Heimur J. et al. Myofascial trigger points then and now: a historical and scientific perspective // PM R. 2015. Vol. 7. № 7. P. 746–761.
4. Travell J.G., Rinzler S.H. The myofascial genesis of pain // Postgrad. Med. 1952. Vol. 11. № 5. P. 434–452.
5. Bennett R. Myofascial pain syndromes and their evaluation // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2007. Vol. 21. № 3. P. 427–445.
6. Saltin B., Gollnick P. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance // Handbook of physiology, section 10: skeletal muscle. Baltimore: Williams & Wilkins, 2011. P. 555–631.
7. Mannion A.F. Fibre type characteristics and function of the human paraspinal muscles: normal values and changes in association with low back pain // J. Electromyogr. Kinesiol. 1999. Vol. 9. № 6. P. 363–377.
8. Danneels L.A., Vanderstraeten G.G., Cambier D.C. et al. A functional subdivision of hip, abdominal, and back muscles during asymmetric lifting // Spine (Phila Pa 1976). 2001. Vol. 26. № 6. P. E114–121.
9. Simons D.G., Travell J.G., Simons L.S. Travell & Simons' myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
10. Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А.Г. Камкина, А.А. Каменского. М.: ИЦ «Академия», 2004.
11. Travell J.G., Simons D.G. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983.
12. Hagg G.M. Static workload and occupational myalgia – a new explanation model // Electromyographical Kinesiology / ed. by P. Anderson, D. Hobard, J. Danoff. Amsterdam: Elsevier, 1991. P. 141–144.
13. Treaster D., Marras W.S., Burr D. et al. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work // J. Electromyogr. Kinesiol. 2006. Vol. 16. № 2. P. 115–124.
14. Shah J.P., Gilliams E.A. Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome // J. Bodyw. Mov. Ther. 2008. Vol. 12. № 4. P. 371–384.
15. Mense S., Simons D., Russell I. Muscle pain: understanding its nature, diagnosis and treatment. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
16. Hubbard D.R., Berkoff G.M. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity // Spine (Phila Pa 1976). 1993. Vol. 18. № 13. P. 1803–1807.
17. Wiederholt W.C. “End-plate noise” in electromyography // Neurology. 1970. Vol. 20. № 3. P. 214–224.
18. Stecco A., Gesi M., Stecco C., Stern R. Fascial components of the myofascial pain syndrome // Curr. Pain Headache Rep. 2013. Vol. 17. № 8. ID 352.
19. Stecco C., Stern R., Porzionato A. et al. Hyaluronan within fascia in the etiology of myofascial pain // Surg. Radiol. Anat. 2011. Vol. 33. № 10. P. 891–896.
20. Quintner J.L., Cohen M.L. Referred pain of peripheral nerve origin: an alternative to the ‘myofascial pain’ construct // Clin. J. Pain. 1994. Vol. 10. № 3. P. 243–251.
21. Butler D. The sensitive nervous system. Australia: Noigroup Publications, 2006.
22. Srbely J.Z., Dickey J.P., Bent L.R. et al. Capsaicin-induced central sensitization evokes segmental increases in trigger point sensitivity in humans // J. Pain. 2010. Vol. 11. № 7. P. 636–643.
23. Sikdar S., Shah J.P., Gebreab T. et al. Novel applications of ultrasound technology to visualize and characterize myofascial trigger points and surrounding soft tissue // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2009. Vol. 90. № 11. P. 1829–1838.
24. Ballyns J.J., Turo D., Otto P. et al. Office-based elastographic technique for quantifying mechanical properties of skeletal muscle // J. Ultrasound Med. 2012. Vol. 31. № 8. P. 1209–1219.
25. Sikdar S., Ortiz R., Gebreab T. et al. Understanding the vascular environment of myofascial trigger points using ultrasonic



- imaging and computational modeling // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2010. Vol. 2010. P. 5302–5305.
26. Huguenin L. Myofascial trigger points: the current evidence // Phys. Ther. Sport. 2004. Vol. 5. P. 2–12.
  27. Shah J.P., Phillips T.M., Danoff J.V., Gerber L.H. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle // J. Appl. Physiol. (1985). 2005. Vol. 99. № 5. P. 1977–1984.
  28. Everett T., Dennis M., Ricketts E. et al. Physiotherapy in mental health: a practical approach. Oxford, UK: Butterworth/Heinemann, 1995.
  29. Mense S. The pathogenesis of muscle pain // Curr. Pain Headache Rep. 2003. Vol. 7. № 6. P. 419–425.
  30. Woolf C.J. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity // Anesthesiology. 2007. Vol. 106. № 4. P. 864–867.
  31. Hoheisel U., Koch K., Mense S. Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis // Pain. 1994. Vol. 59. P. 111–118.
  32. Sato A. Somatovisceral reflexes // J. Manipul. Physiol. Ther. 1995. Vol. 18. № 9. P. 597–602.
  33. Mense S., Hoheisel U. Central nervous sequelae of local muscle pain // J. Musculoskel. Pain. 2004. Vol. 12. P. 101–109.
  34. Svensson P., Minoshima S., Beydoun A. et al. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans // J. Neurophysiol. 1997. Vol. 78. № 1. P. 450–460.
  35. Niddam D.M., Chan R.C., Lee S.H. et al. Central modulation of pain evoked from myofascial trigger point // Clin. J. Pain. 2007. Vol. 23. № 5. P. 440–448.
  36. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МедПресс, 2009.
  37. 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.
  38. Musculoskeletal pain fact sheets. Fact sheet No. 14. Myofascial pain / International Association for the Study of Pain, 2017 // www.iasp-pain.org.
  39. Jankovic D., Peng P., van Zundert A. Brief review: piriformis syndrome: etiology, diagnosis, and management // Can. J. Anaesth. 2013. Vol. 60. № 10. P. 1003–1012.
  40. Vikhlyantsev I.M., Podlubnaya Z.A. New titin (connectin) isoforms and their functional role in striated muscles of mammals: facts and suppositions // Biochemistry (Mosc.). 2012. Vol. 77. № 13. P. 1515–1535.
  41. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.
  42. Burian M., Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites // Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 107. № 2. P. 139–154.
  43. 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.
  44. Boswell M.V., Colson J.D., Sehgal N. et al. A systematic review of therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain // Pain Physician. 2007. Vol. 10. № 1. P. 229–253.
  45. Robecchi A., Capra R. Idrocortisone (composto F). Prime esperienze cliniche in campo reumatologico // Minerva Med. 1952. Vol. 98. P. 1259–1263.
  46. Алексеенко Е.Ю., Говорин А.В. Оценка маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 54–58.
  47. Баринов А.Н., Рожков Д.О., Махинов К.А. Лечение неспецифической боли в спине // РМЖ. 2017. Т. 25. № 21. С. 1553–1560.
  48. Хабаров В.Н., Бойко П.Я., Колосов В.А. и др. Гиалуронан в артрологии. Комплексы гиалуроновой кислоты с низкомолекулярными биорегуляторами – новая страница в лечении суставных патологий. М.: Адвансед солюшнз, 2014.

### Skeletal Muscle Condition in Chronic Non-Specific Pain in the Lower Back and Approaches to Therapy

D.O. Rozhkov<sup>1,2</sup>, O.Ye. Zinovyeva<sup>1</sup>, A.N. Barinov<sup>1,2</sup>, I.M. Vikhlyantcev<sup>3</sup>, A.D. Ulanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

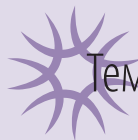
<sup>2</sup> Interregional Association of Specialists in Palliative and Interventional Medicine

<sup>3</sup> Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS

Contact person: Aleksey Nikolayevich Barinov, mmom-mc@mail.ru

*The article provides the causes and pathogenetic mechanisms of non-specific back pain. Particular emphasis is made: on the role in the development of muscle myofascial pain syndrome, myofascial trigger points, peripheral and central sensitization. Methods of diagnostics and treatment are considered. Noted that in pain overcoming the multidisciplinary approach is the most effective one as the methods of psychotherapy, physical activation and rehabilitation as well as rational anesthesia, including local injection methods, assigned together or consequently in one complex, potentiate each other.*

**Key words:** chronic non-specific lower back pain, myofascial trigger point, sensitization, diagnostic and treatment methods



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

# Цервикогенная головная боль: как диагностировать и обезвредить

В.А. Головачева

Адрес для переписки: Вероника Александровна Головачева, xoho.veronicka@gmail.com

*Цервикогенная головная боль (ЦГБ) – вторичная форма головной боли, которая возникает вследствие повреждения/травмы костных структур или мягких тканей шеи. В практической деятельности диагностика ЦГБ может вызывать значительные трудности. Известно, что частота ошибочных диагнозов при ЦГБ достигает 50%. Своевременная диагностика ЦГБ и назначение эффективного лечения – социально значимые задачи, поскольку данная форма головной боли распространена в популяции (до 13,8%), приводит к значимому ухудшению качества жизни, выраженному снижению физической активности. В статье описана история становления современных представлений о патофизиологии ЦГБ, приведены современные рекомендации по диагностике ЦГБ, в том числе рассмотрены ключевые аспекты дифференциальной диагностики, представлены эффективные методы лечения ЦГБ (фармакотерапия, нелекарственные методы, инвазивные манипуляции, хирургические методы). В качестве фармакотерапии ЦГБ чаще всего применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Учитывая современное многообразие НПВС, выбор конкретного препарата может быть затруднителен. К оригинальным НПВС, имеющим собственную доказательную базу эффективности и безопасности, относится Мовалис (мелоксикам). Рассмотрены преимущества назначения мелоксикама в сравнении с другими НПВС.*

**Ключевые слова:** цервикогенная головная боль, патофизиология, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение, нестероидные противовоспалительные средства, мелоксикам, Мовалис

Цервикогенная головная боль (ЦГБ) – одна из самых распространенных вторичных (симптоматических) форм головной боли [1]. В соответствии с общепринятым определением, ЦГБ – боль, возникающая в области головы вследствие патологии костных структур или мягких тканей шеи [2]. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность ЦГБ варьируется от 0,4 до 13,8% в общей популяции [3]. В специализированных клиниках по лечению

боли пациенты с ЦГБ составляют 20% от всех пациентов с головной болью [4]. Среди хронических головных болей, а также головных болей с частыми, затяжными обострениями ЦГБ встречается в 15–20% случаев [2, 5, 6]. Под руководством ведущего специалиста по изучению ЦГБ О. Sjaastad в Норвегии было проведено крупное эпидемиологическое исследование, включавшее 1838 граждан в возрасте от 18 до 65 лет [7]. Авторы заключили, что распространенность ЦГБ в общей популяции составляет 4,1%.

Вариабельность показателей распространенности ЦГБ в различных исследованиях связана с трудностями диагностики данного заболевания [8]. В практической деятельности более чем в 50% случаев пациентам с ЦГБ ставятся ошибочные диагнозы, среди которых наиболее часто встречаются «головная боль напряжения», «мигрень», «гемикрания континуа» [5, 8]. Вероятность развития ЦГБ увеличивается с возрастом, особенно после 40 лет [6]. Считается, что средний возраст пациентов с ЦГБ составляет 42,9 года [4]. Женщины болеют ЦГБ в четыре раза чаще, чем мужчины [9]. У пациентов с ЦГБ наблюдается значимое снижение качества жизни, сопоставимое с таковым у пациентов с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения. При этом ЦГБ приводит к большему снижению физической активности пациентов, чем указанные состояния [10].

## Исторические аспекты цервикогенной головной боли: от первых описаний до наших дней

Первое клиническое описание головной боли, связанной с патологией шеи, появилось в 1853 г. и принадлежит профессору Schützenberger [11]. Позже, в 1913 г., профессор G. Holmes более подробно описал клиническую картину этого состояния [12]. Автор обнаружил болезненные участки в задней группе мышц шеи и обозначил данный феномен как «фиброзит», что послужило основой для обозначения головной боли, вызванной с патологией шеи, как «ревматическая головная боль». В дальнейшем было выполнено множество описаний пациентов с данной головной болью [13, 14].



Новое название головной боли, связанной с патологией шеи, появилось в 1926 г. [15]. М. Barre описал интенсивную головную боль в затылочной области, которая сочеталась с головокружением, нарушениями слуха и зрения, и ввел термин «задний цервикальный симпатический синдром». С 1940-х гг. использовался термин «затылочная невралгия», обсуждалась роль большого и малого затылочных нервов в патогенезе головной боли, рекомендовалось проведение терапевтических блокад с прокаинамидом или алкоголем в области повышенной чувствительности [16–18]. Отмечают важность исследований B.S. Ray и H.G. Wolff. Ученые показали, что стимуляция чувствительных нервных окончаний над и под верхней поверхностью намета мозжечка вызывает головную боль, локализирующуюся в теменной или лобной области [19]. В дальнейшем проводились исследования по изучению афферентных связей верхних шейных спинномозговых корешков [20].

Большой вклад в понимание происхождения этого типа головной боли внесли исследователи С.Р. Hunter и F.H. Mayfield в 1949 г. [21]. Они наблюдали 11 пациентов с головной болью, вызванной патологией шеи. Была подробно описана клиническая картина заболевания, оценена эффективность диагностических блокад нервных структур и хирургических методов лечения. Авторы пришли к заключению, что для головной боли, связанной с патологией шеи, характерны высокая интенсивность, односторонняя локализация боли, начало болевого приступа с затылочной области с последующим распространением на теменную, височную, окологлазничную область. По мере прогрессирования приступа головная боль часто становилась двусторонней. В части случаев во время приступа головной боли на одноименной стороне наблюдались вегетативные симптомы (слезотечение, инъектирование конъюнктивы, покраснение лица, потоотделение на лице, заложенность носа). У многих пациентов отмечались травмы шеи в анамнезе. Блокада шейного спинномозгового нерва С2

с использованием анестетика купировала головную боль, связанную с патологией шеи. Блокада большого затылочного нерва с анестетиком также оказывала обезболивающий эффект, но в меньшей степени. Всем пациентам было проведено хирургическое лечение – авульсия большого затылочного нерва с интраспинальным пересечением чувствительных корешков С2 или С2 и С3 с положительным эффектом.

В работах W. Bärtschi-Rochaix's на основании результатов радиологического исследования была обозначена вероятная патогенетическая роль повреждения шейных унковертебральных фасеточных суставов в развитии головной боли, связанной с патологией шеи [11, 22, 23]. Автор предложил новое название для такого типа боли – «цервикальная мигрень», поскольку головная боль высокой интенсивности, часто мигреноподобная, иногда сочетается с вегетативными симптомами, тошнотой. Интересно, что в тот период классическая мигрень называлась «каротидная мигрень».

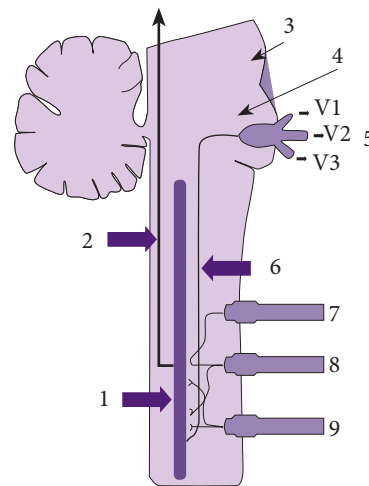
В 1955 г. Pentecost и Adriani первыми продемонстрировали достаточно высокую эффективность блокад спинномозговых нервов С2 и С3 с помощью анестетика и незначительную эффективность блокад большого и малого затылочных нервов в купировании головной боли, связанной с патологией шеи [24].

Современный термин ЦГБ предложили О. Sjaastad и соавт. в 1983 г. [25]. Определение «цервикогенная» подчеркивает этиопатогенетическую связь патологии шеи и боли в области головы. Однако в первой Международной классификации головных болей (МКГБ) от 1988 г. использовался термин «цервикальная головная боль» [26], который в дальнейшем признали неоптимальным и уже во второй редакции МКГБ заменили на ЦГБ [27]. В 1987 г. во Флоренции О. Sjaastad создал Международную группу по изучению цервикогенной головной боли (МГЦГБ) [2]. Съезды экспертов данной группы продолжают проводиться ежегодно. Диагностические критерии ЦГБ были разработаны экспертами

МГЦГБ в 1990 г. [28], пересмотрены в 1998 г. [29] и 2000 г. [30].

### Патофизиология

В практической деятельности трудности диагностики ЦГБ во многом обусловлены недостаточным пониманием ее патофизиологии. Механизмы развития и поддержания ЦГБ продолжают изучаться, но на сегодняшний день есть определенная патофизиологическая концепция. Считается, что нейронатомологической основой формирования ЦГБ служит тригемино-цервикальное ядро, располагающееся в сером веществе головного мозга на уровне шейных С1–С3 сегментов [31]. Тригемино-цервикальное ядро состоит из ноцицептивных нейронов второго порядка, которые получают аксоны и от тройничного нерва, и от трех верхних спинномозговых корешков (рисунк). Шейные спинномозговые корешки С1–С3 иннервируют



Примечание. 1 – тригемино-цервикальное ядро; 2 – тригемино-таламический тракт; 3 – средний мозг; 4 – мост; 5 – ветви тройничного нерва (V1–V3); 6 – спинальный тракт тройничного нерва; 7 – спинномозговой корешок С1; 8 – спинномозговой корешок С2; 9 – спинномозговой корешок С3.

### Патофизиологические механизмы цервикогенной головной боли.

*Передача болевых импульсов от поврежденных структур шеи через корешки С1–С3, конвергенция болевых импульсов между тройничным нервом и корешками С1–С3 в тригемино-цервикальном ядре*

Неврология



межпозвоночные суставы, мышцы и связки шеи, межпозвоночный диск C2–C3, позвоночные и внутренние сонные артерии, твердую мозговую оболочку задней черепной ямки и верхнего отдела спинного мозга. Повреждение или травма перечисленных структур может стать причиной ЦГБ (табл. 1) [32]. Болевые импульсы идут по шейным корешкам C1–C3 от поврежденных структур шеи, поступают в тригемино-цервикальное ядро, конвертируются на нейронах второго порядка цервикальной и тригеминальной системы, а затем распространяются к таламусу и постцентральной извилине [31]. В сравнительном нейрофизиологическом исследовании, включавшем пациентов с ЦГБ и пациентов с дисфункцией в области шеи, но без головной боли, у первых обнаружен феномен центральной сенситизации [33]. Центральная сенситизация у пациентов с ЦГБ – основа формирования и поддержания персистирующей головной боли при повреждениях в области шеи. Ряд авторов сообщают об отдельной патофизиологической роли большого и малого затылочных нервов в формировании ЦГБ, но в меньшей степени, чем верхние шейные спинномозговые нервы [34].

### Клиническая картина

В клинической картине ЦГБ нет патогномоничных симптомов, что

создает трудности ее диагностики [35]. Однако выделяется ряд клинических особенностей ЦГБ [36]:

- ✓ односторонняя боль в области головы или лица, без смены стороны боли, в редких случаях боль может быть двусторонней;
- ✓ боль локализуется в затылочной, лобной, височной или орбитальной области;
- ✓ интенсивность боли – от умеренной до сильной;
- ✓ периодически повторяющиеся приступы боли, которые длятся часами в течение дня, постоянная боль или постоянная боль с эпизодами усиления боли;
- ✓ обычно боль «глубинная» и непугливающая, пульсирующая боль может возникать при наличии у пациента с ЦГБ приступов мигрени;
- ✓ головная боль провоцируется движениями шеи, неудобным положением шеи, давлением пальцев на области выхода подзатылочного нерва (спинномозгового корешка C1), спинномозговых корешков C2, C3 и C4 или на область выхода большого затылочного нерва, проба Вальсальвы, кашель или насморк могут также провоцировать боль;
- ✓ ограничение объема активных и пассивных движений в шее, «скованность» шеи;
- ✓ сопутствующие симптомы могут напоминать классические симптомы мигрени:

- тошнота;
- рвота;
- фотофобия, фонофобия, головное окружение;
- ипсилатеральное нарушение зрения, слезотечение и инъектирование конъюнктивы или ипсилатеральная боль в шее, плече или руке.

Продолжительность приступов/обострений ЦГБ варьируется в широких пределах: от нескольких часов до нескольких недель. Приступ ЦГБ начинается с затылочной области или шеи и распространяется на лобно-височно-периорбитальные отделы головы. Боль односторонняя. Вегетативные симптомы на стороне боли встречаются редко. Обычно в начале заболевания наблюдаются нечастые эпизоды головной боли. При этом ЦГБ имеет высокую тенденцию к хронизации [37].

### Современные рекомендации по диагностике

Диагноз ЦГБ устанавливается на основании данных анамнеза, объективного осмотра, официальных диагностических критериев и при исключении «красных флажков» [31, 34]. На сегодняшний день для постановки диагноза ЦГБ рекомендуется использовать диагностические критерии МКГБ-3 (табл. 2) [38] или МГЦГБ от 2000 г. (табл. 3) [30].

Важный клинический признак ЦГБ – снижение подвижности в атланта-аксиальном (C1–C2) суставе [39]. Для выявления данного признака применяется специальный мануальный тест – цервикальное сгибание – ротация [34]. Тест позволяет определить «блок» атланта-аксиального сустава с точностью до 85–91% [40, 41].

Считается, что при объективном исследовании скелетно-мышечных структур шеи (их пальпации, определении объема движений) должна воспроизводиться типичная для пациента боль, распространяющаяся от шеи к голове. Если данный феномен не наблюдается, то диагноз ЦГБ сомнителен [35].

Пациентам с подозрением на ЦГБ рекомендуется проведение визуализационных методов исследования

Таблица 1. Возможные первичные источники цервикогенной головной боли, иннервируемые спинномозговыми нервами C1–C3

Структура	Иннервация		
	C1	C2	C3
Суставы	Атланта-затылочный	Срединный атланта-аксиальный	
		Латеральный атланта-аксиальный	Фасеточный сустав C2–C3
			Межпозвоночный диск C2–C3
Мышцы	Группа подзатылочных мышц	Группа превертебральных мышц; грудино-ключично-сосцевидная, трапецевидная	Полуостистая, ременные
			Полуостистая, многораздельные
Связки	Поперечная, атланта-аксиальная, алярная; текториальная мембрана		
Артерии	Позвоночная, внутренняя сонная		
Твердая мозговая оболочка	Верхний отдел спинного мозга; задняя черепная ямка		





шеи (рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии). Однако данные методы диагностики не повышают достоверность диагноза ЦГБ, так как оказываются малоинформативными [34]. По результатам магнитно-резонансной томографии, протрузии межпозвонковых дисков на шейном уровне у пациентов с ЦГБ встречаются так же часто (в 45,4% случаев), как и у клинически здоровых людей (в 45% случаев) [42]. Достоверные визуальные различия шейного отдела позвоночника у пациентов с ЦГБ и другими видами головной боли отсутствуют [34]. Так, по результатам магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника, состояние алярных и поперечных связок, межпозвонковых дисков, краниовертебрального перехода, межпозвонковых суставов схоже при ЦГБ, головной боли, вызванной хлыстовой травмой, и мигрени [43]. И только при мануальном исследовании у пациентов с ЦГБ обнаруживается заинтересованность связок и суставов шеи. Спондилез и остеохондроз шейного отдела позвоночника также не являются причинами развития ЦГБ [38]. Наиболее достоверное инструментальное подтверждение ЦГБ – разрешение головной боли в ответ на блокаду анестетиком структур шеи (вероятных источников боли) под рентгенологическим или ультразвуковым контролем [35, 36]. При ЦГБ диагностическая блокада может выполняться в область нескольких анатомических структур: большой затылочный нерв (дорсальная ветвь спинномозгового нерва С2), малый затылочный нерв, спинномозговой нерв С2 или С3, третий затылочный нерв (дорсальная ветвь спинномозгового корешка С3), фасеточный сустав, атланта-затылочный сустав, атланта-аксиальный сустав или межпозвонковый диск [44]. Структура шеи, в область которой будет проводиться диагностическая блокада, определяется по результатам объективного осмотра: локальная болезненность, воспроизводимость головной боли при пальпации, область распространения отраженной боли [36].

В диагностическом поиске к «красным флажкам» принято относить симптомы, которые могут свидетельствовать о каком-либо серьезном органическом заболевании

как причине головной боли и боли в шее [8, 34]:

- 1) прогрессивное ухудшение головной боли во времени при отсутствии предрасполагающих факторов;

Таблица 2. Диагностические критерии цервикогенной головной боли МКГБ-3

Критерий	Описание
A	Головная боль, удовлетворяющая критерию C
B	Клинические, лабораторные и визуализационные признаки заболевания или повреждения шейного отдела позвоночника или мягких тканей шеи, которые могут привести к развитию головной боли
C	Причинно-следственная связь головной боли с патологией в области шеи подтверждается двумя или более критериями: 1) головная боль развилась после дебюта заболевания шеи или после повреждения шеи; 2) головная боль значительно уменьшилась или регрессировала после уменьшения выраженности или регресса заболевания шеи или повреждения шеи; 3) объем движений в шее уменьшен, и головная боль значительно усиливается при проведении провокационного маневра; 4) головная боль разрешается после проведения диагностической блокады структур шеи или нервов, иннервирующих область шеи
D	Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу по МКГБ-3

Таблица 3. Диагностические критерии цервикогенной головной боли МГЦГБ (2000)

Критерий	Описание
Большие критерии	Пункт I. Симптомы и знаки, свидетельствующие о вовлечении шеи (обязательно наличие одного или более феноменов) 1. Типичная боль в области головы провоцируется следующими факторами (достаточно наличие одного положительного критерия)*: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ движение в шее и/или неудобное положение шеи;</li> <li>■ внешнее давление на верхнюю шейную область или затылочную область на симптоматической стороне</li> </ul> 2. Ограничение объема движений в шее* 3. Ипсилатеральная боль в шее, плече или руке неопределенного, нерадикалярного характера или редкое возникновение боли в руке радикалярного характера* <i>Наличие всех трех критериев, обозначенных знаком «*», свидетельствует о высокой вероятности диагноза ЦГБ</i>
Характеристики головной боли	Пункт II. Подтвержденная эффективность диагностической блокады с анестетиком <i>Наличие данного критерия обязательно для научных исследований</i>
	Пункт III. Односторонняя головная боль, без смены сторон <i>Наличие данного критерия предпочтительно при проведении научных исследований</i>
Характеристики головной боли	Пункт IV 1. Интенсивность головной боли от умеренной до сильной, характер боли непугливающий, нестреляющий, боль обычно начинается с области шеи 2. Эпизоды боли имеют различную продолжительность 3. Боль флюктуирующая, длительная <i>Наличие перечисленных характеристик необязательно</i>
Другие важные характеристики	Пункт V 1. Незначительный эффект или отсутствие эффекта от индометацина 2. Незначительный эффект или отсутствие эффекта от эрготамина или суматриптана 3. Женский пол 4. Нечастые травмы головы или непрямая травма шеи выше средней степени тяжести в анамнезе <i>Наличие перечисленных характеристик необязательно</i>
Другие менее важные характеристики	Пункт VI. Различные симптомы, которые иногда присутствуют во время приступа боли: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ тошнота;</li> <li>■ фонофобия и фотофобия;</li> <li>■ головокружение;</li> <li>■ «расплывчатое зрение» на ипсилатеральной стороне;</li> <li>■ затруднения при глотании;</li> <li>■ ипсилатеральный отек, в большей степени выраженный в окологлазничной области</li> </ul>



- 2) внезапное начало сильной головной боли;
- 3) очаговая неврологическая симптоматика при осмотре;
- 4) высокая температура тела, ригидность мышц шеи или кожная сыпь, сопровождающие головную боль;
- 5) начало головной боли после травмы головы;
- 6) ухудшение зрения или появление выраженного головокружения;
- 7) онкологическое заболевание в анамнезе, системное заболевание, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека;
- 8) провоцирование умеренной или сильной головной боли кашлем, напряжением, наугуживанием.

При наличии «красных флажков» выполняются дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования, которые позволяют выявить основное заболевание, объясняющее головную боль, и установить симптоматическую форму головной боли [8, 34]. Дифференциальную диагностику ЦГБ следует проводить с первичными формами головной боли: головной болью напряжения, мигренью, тригеминальными вегетативными цефалгиями (кластерной головной болью, пароксизмальной гемикранией) [8].

В практической деятельности наиболее дискуссионным дифференциальный диагноз головной боли напряжения и ЦГБ [45, 46]. Для головной боли напряжения характерна двусторонняя локализация с самого начала приступа [38]. ЦГБ односторонняя, без смены стороны боли, и только в редких случаях по мере прогрессирования приступа головная боль становится двусторонней [36]. Высокая интенсивность боли типична для ЦГБ и не характерна для головной боли напряжения [38]. Движения в шее (сгибания, ротация), пальцевое давление на структуры шеи вызывают типичный приступ головной боли у пациентов с ЦГБ, что не наблюдается у пациентов с головной болью напряжения [35]. Диагностическая блокада с анестетиком в области межпозвоночных суставов шеи или верхних шейных спинномозговых корешков не купирует головную боль

напряжения, а при ЦГБ оказывается эффективной [30, 38]. Если при пальпации перикраниальных мышц выявлены миофасциальные болевые точки и установлена их причинно-следственная связь с головной болью, то следует думать о головной боли напряжения [38]. К отличительным признакам мигрени относятся:

- дебют с детского или подросткового возраста;
- пульсирующий или распирающий характер боли;
- типичные провоцирующие факторы (недостаток или избыток сна, менструация, голод, прием алкоголя);
- сочетание головной боли с тошнотой или рвотой, фото-, фоно- и/или осмофобией;
- облегчение головной боли после сна;
- купирование или значимое уменьшение головной боли после приема триптанов;
- отсутствие приступов головной боли во время беременности (часто);
- наличие мигрени у ближайших родственников [38, 47–49].

Для тригеминальных вегетативных цефалгий характерно обязательное сочетание односторонней головной боли с ипсилатеральными вегетативными симптомами (инъекционное конъюнктивит, слезотечение, заложенность носа, ринорея, птоз, миоз, отечность века, потливость лица), кратковременная продолжительность приступа головной боли (15–180 минут для кластерной головной боли, 2–30 минут для пучковой головной боли), несколько приступов в день, эффективность триптана или индометацина в купировании головной боли [38].

### Лечение

На сегодняшний день официальные руководства по лечению пациентов с ЦГБ отсутствуют, поскольку проведено недостаточное количество контролируемых исследований [34]. Современные принципы лечения пациентов с ЦГБ основываются на результатах отдельных клинических контролируемых исследований, рекомендациях экспертов и профессиональных сообществ.

Например, рекомендации по лечению ЦГБ создали два канадских профессиональных сообщества: Институт экономики здоровья [50] и Федерация хиропрактики [51]. Существует несколько направлений в лечении пациентов с ЦГБ: фармакотерапия, нелекарственная терапия, инвазивные методы [34–36]. Наиболее перспективным считается комбинированное лечение. При неэффективности консервативных и малоинвазивных методов возможно хирургическое лечение [36]. Известно, что несколько факторов могут повышать вероятность благоприятного прогноза в разрешении ЦГБ: пожилой возраст, провокация или облегчение головной боли движением, хорошо оплачиваемая работа [52].

### Фармакотерапия

Лекарственная терапия ЦГБ продолжает изучаться [36]. Для лечения ЦГБ могут применяться препараты нескольких фармакологических групп: антидепрессанты, антиконвульсанты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), миорелаксанты [36, 50]. При хронической форме ЦГБ, сочетанных депрессивных и тревожных расстройствах возможно назначение антидепрессантов (амитриптилина, миртазапина, венлафаксина, дулоксетина), антиконвульсантов (карбамазепина, габапентина, прегабалина, топирамата) [36]. Миорелаксанты с центральным механизмом действия (tizанидин, баклофен) могут оказывать некоторое обезболивающее действие [36]. Назначение опиоидных анальгетиков при ЦГБ не рекомендуется [13]. Ботулотоксин типа А неэффективен в лечении ЦГБ [42, 50].

Нестероидные противовоспалительные средства НПВС могут использоваться как при эпизодическом, так и хроническом течении ЦГБ [36]. При обострении/рецидиве ЦГБ рекомендуется назначать препараты НПВС кратким курсом (семь – десять дней) в средних терапевтических дозах. У пациентов с хронической ЦГБ терапия НПВС облегчает болевой синдром и повы-



шает их приверженность к ключевым реабилитационным программам (лечебной гимнастике, постизометрической релаксации), позволяет поддерживать повседневную активность [36]. Терапия НПВС при ЦГБ патогенетически обоснована, так как первичные источники боли – межпозвонокковые суставы и связки. Однако пациентам с ЦГБ следует избегать чрезмерного употребления обезболивающих препаратов, в том числе НПВС. Целесообразность данной рекомендации обусловлена тем, что у пациентов с уже имеющейся головной болью, в частности ЦГБ, при регулярном продолжительном (более трех месяцев), избыточном приеме обезболивающих препаратов может сформироваться лекарственно-индуцированная головная боль [38]. Чтобы не допустить развития этого осложнения, пациентам с ЦГБ рекомендуется принимать не более десяти терапевтических доз НПВС в месяц.

В российских аптеках представлено большое количество препаратов из группы НПВС. Только некоторые из них являются оригинальными препаратами и имеют собственную базу клинических исследований по безопасности и эффективности применения. Все препараты НПВС делятся на несколько групп: неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 (диклофенак, кетопрофен, напроксен, ибупрофен, индометацин), преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид, этодолак), высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы – целекоксиб, эторикоксиб).

Выбор препарата НПВС индивидуален для каждого пациента и во многом определяется профилем возможных нежелательных эффектов [36]. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 противопоказаны пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, так как повышают риск обострения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, развития желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 не рекомендуется при-

мать при сердечно-сосудистой патологии, так как они повышают риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 не оказывают выраженного влияния на желудочно-кишечную и сердечно-сосудистую системы. К преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2 относится мелоксикам [51].

Мовалис – оригинальный препарат мелоксикама, имеет большую базу контролируемых исследований по безопасности и эффективности в лечении суставных и скелетно-мышечных болей. По профилю безопасности и эффективности Мовалис (мелоксикам) можно отнести к золотой середине терапии НПВС. Мелоксикам имеет такой же низкий риск желудочно-кишечных осложнений, как целекоксиб. К данному заключению пришли авторы крупного метаанализа, включавшего 1561 случай серьезных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема коксибов и традиционных НПВС [52]. В сравнении с другими НПВС мелоксикам имеет самый низкий риск развития сердечно-сосудистых событий. На это указывают результаты метаанализа, в котором обобщены результаты лечения 92 163 пациентов, принимавших НПВС более 14 дней и госпитализированных из-за сердечной недостаточности [53]. Изучали профиль безопасности 27 препаратов НПВС. Самый низкий риск развития сердечной недостаточности отмечался у мелоксикама – 1,02 (95%-ный доверительный интервал 1,17–1,22), самый высокий – у кеторолака (1,83, 95%-ный доверительный интервал 1,66–2,02), эторикоксиба (1,51, 95%-ный доверительный интервал 1,41–1,62), индометацина (1,51, 95%-ный доверительный интервал 1,33–1,71). Авторы других крупных метаанализов по сердечно-сосудистой безопасности различных НПВС заключили, что мелоксикам имеет очень низкие риски развития инфаркта миокарда и инсульта в сравнении с коксибами и другими традиционными НПВС [54]. Следует отметить, что риск развития нежелательных

явлений обычно возникает при длительном приеме НПВС.

Наряду с высокой безопасностью мелоксикам обладает выраженным обезболивающим эффектом при скелетно-мышечных, суставных болях, который сопоставим с обезболивающим эффектом неселективного ингибитора ЦОГ-1 и ЦОГ-2 диклофенака [55–57]. При этом диклофенак обладает высоким риском развития желудочно-кишечных осложнений. Высокую эффективность мелоксикама связывают с тем, что подавление синтеза простагландина  $E_2$  происходит не только за счет ингибирования ЦОГ-2, но и за счет ингибирования микросомальной простагландин  $E_2$  синтетазы 1 [51].

#### Нелекарственные методы лечения

Учитывая природу происхождения ЦГБ (патологию межпозвонокковых суставов и связок шейного отдела позвоночника после повреждения или травмы), большое внимание уделяется изучению эффективности мануальной терапии [34]. Результаты систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований подтвердили, что мануальная терапия при ЦГБ достоверно эффективнее, чем отсутствие лечения [58]. У пациентов с ЦГБ часто диагностируется напряжение перикраниальных мышц и мышц плечевого пояса, поэтому им рекомендуется выполнять упражнения по постизометрической релаксации [34]. Данные нескольких контролируемых исследований продемонстрировали эффективность упражнений лечебной гимнастики для мышц головы, шеи и плечевого пояса при ЦГБ [59]. Эксперты заключили, что в лечении ЦГБ наиболее эффективно сочетанное применение мануальной терапии, лечебной гимнастики и постизометрической релаксации [34, 36, 50, 60]. Данный подход повышает вероятность благоприятного прогноза в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

#### Инвазивные

##### и хирургические методы лечения

В лечении ЦГБ используются блокады с анестетиками, которые выполняют в область атланта-аксиальных

Неврология



суставов, фасеточных суставов С1–С2 или С3–С4, спинномозговых нервов С2 или С3, большого затылочного нерва или малого затылочного нерва [36]. По заключению экспертов, блокада большого затылочного нерва может приводить к временному, но выраженному обезболивающему эффекту [61]. Согласно результатам сравнительных исследований, эффективность повторных блокад большого затылочного нерва схожа с блокадами спинномозговых нервов С2 и С3 [62]. Если у пациентов с ЦГБ обнаруживаются болезненные точки в области мышц шеи, плечевого пояса, то выполнение блокады в данные точки может значимо уменьшить локальное напряжение мышц и облегчить боль [36]. Если результатом блокады межпозвонковых суставов или нервных структур стало значимое облегчение ЦГБ или полное купирование боли, то можно рассмотреть вопрос о радиочастотной денервации/абляции [63]. Данная процедура дает более длительный обезболивающий эффект – до пяти-шести месяцев [64].

После блокад и радиочастотной денервации всем пациентам рекомендуется реабилитационная программа: лечебная гимнастика, постизометрическая релаксация, мануальная терапия, пешие прогулки, повседневная активность [34, 36]. Данный подход повышает эффективность лечения и увеличивает длительность безболевого периода [36].

Хирургические методы лечения ЦГБ применяются редко, при отсутствии эффекта от консерва-

тивного инвазивного лечения [36, 65]. Проводится «высвобождение» большого затылочного нерва из-под трапецевидной мышцы и окружающей соединительной ткани, то есть декомпрессия большого затылочного нерва. Другой хирургический подход – поперечное пересечение большого затылочного нерва. Если есть нейровизуализационное подтверждение микроваскулярного конфликта, то выполняется соответствующая декомпрессия нерва или спинномозгового корешка.

#### Междисциплинарный подход

При хронической ЦГБ, сочетанных эмоциональных расстройствах, катастрофизации боли, формировании «болевого» («избегающего») поведения рекомендуется междисциплинарный подход: образовательные беседы с пациентом, назначение оптимальной фармакотерапии, блокады, лечебная гимнастика, постизометрическая релаксация, мануальная терапия, когнитивно-поведенческая терапия [34, 36]. Возможно добавление к терапии биологической обратной связи.

#### Заключение

ЦГБ – одна из самых дискутабельных вторичных форм головной боли. ЦГБ развивается вследствие повреждения/травмы костных структур или мягких тканей шеи. По данным эпидемиологических исследований, распространенность ЦГБ варьируется в широких пределах, что вызвано трудностями ее диагностики. На сегодняшний день разработаны диагностические критерии ЦГБ и рекоменда-

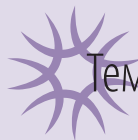
ции по дифференциальной диагностике. Методы визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, рентгенография) малоинформативны. Диагностическую ценность представляет блокада с анестетиком в область межпозвонковых суставов, периферических или спинномозговых нервов шеи, а также мануальное обследование, специальные мануальные тесты. ЦГБ – один из немногих видов головных болей, при которых эффективна мануальная терапия. Лечение ЦГБ должно быть комплексным и включать оптимальную фармакотерапию, лечебные блокады с анестетиком, лечебную гимнастику, постизометрическую релаксацию, мануальную терапию. В случае эффективности блокад с анестетиком рассматривается возможность проведения радиочастотной денервации структур шеи. В качестве фармакотерапии ЦГБ широко применяются препараты НПВС. Мовалис (мелоксикам) – преимущественно селективный ингибитор ЦОГ-2, который обладает выраженным обезболивающим действием и высоким профилем безопасности для сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем. Мелоксикам может использоваться как при обострении, так и при хроническом течении ЦГБ. При ЦГБ также могут назначаться миорелаксанты, антидепрессанты, антиконвульсанты. При хронической ЦГБ рекомендуется междисциплинарный подход, включающий психотерапию. Хирургические методы при ЦГБ применяются редко. \*

#### Литература

1. Hong J.P., Lai C.H., Lin Y.C., Chou S.W. Clinical assessment of patients with cervicogenic headache: a preliminary study // *Chang Gung Med. J.* 2010. Vol. 33. № 1. P. 58–66.
2. Antonaci F., Bono G., Mauri M. et al. Concepts leading to the definition of the term cervicogenic headache: a historical overview // *J. Headache Pain.* 2005. Vol. 6. № 6. P. 462–466.
3. Martelletti P., van Suijlekom H. Cervicogenic headache: practical approaches to therapy // *CNS Drugs.* 2004. Vol. 18. № 12. P. 793–805.
4. Haldeman S., Dagenais S. Cervicogenic headaches: a critical review // *Spine J.* 2001. Vol. 1. № 1. P. 31–46.
5. Pfaffenrath V., Kaube H. Diagnostic of cervicogenic headache // *Funct. Neurol.* 1990. Vol. 5. № 2. P. 159–164.
6. Nilsson N. The prevalence of cervicogenic headache in random population sample of 20-59 year olds // *Spine.* 1995. Vol. 20. № 17. P. 1884–1888.
7. Sjaastad O., Bakketeig L.S. Prevalence of cervicogenic headache: Vaga study of headache epidemiology // *Acta Neurol. Scand.* 2008. Vol. 117. № 3. P. 173–180.
8. Hall T., Briffa K., Hopper D. Clinical evaluation of cervicogenic headache: a clinical perspective // *J. Man. Manip. Ther.* 2008. Vol. 16. № 2. P. 73–80.
9. Hagen K., Einarsen C., Zwart J.A. et al. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51050 adults in Norway // *Eur. J. Neurol.* 2002. Vol. 9. № 5. P. 527–533.



10. Van Suijlekom H.A., Lame I., Stomp-van den Berg S.G. et al. Quality of life of patients with cervicogenic headache: a comparison with control subjects and patients with migraine or tension-type headache // *Headache*. 2003. Vol. 43. № 10. P. 1034–1041.
11. Bärtschi-Rochaix W. Headaches of cervical origin // *Handbook of clinical neurology* / ed. by P.J. Vinken, W. Bruyn. Vol. 5: Headache and cranial neuralgia. North Holland, Amsterdam, 1969. P. 192–203.
12. Holmes G. Headaches of organic origin // *Practitioner*. 1913. Vol. 1. P. 968–984.
13. Patrick H.T. Indurative or rheumatic headache // *JAMA*. 1913. Vol. 7. P. 81–86.
14. Luff A.P. The various forms of fibrositis and their treatment // *BMJ*. 1913. Vol. 1. № 2728. P. 756–760.
15. Barré M. Sur un syndrome sympathique cervical postérieur et sa cause fréquente: l'arthrite cervicale // *Rev. Neurol.* 1926. Vol. 33. P. 1246–1248.
16. Haddon S.B. Neuralgic headache and facial pain // *Arch. Neurol.* 1940. Vol. 43. P. 405–408.
17. Perelson H.N. Occipital nerve tenderness: a sign of headache // *South Med. J.* 1947. Vol. 40. P. 653–656.
18. Campbell D., Parsons C. Referred head pain and its concomitants. Report of preliminary experimental investigation with implications for the post-traumatic head syndrome // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1944. Vol. 99. P. 544–551.
19. Ray B.S., Wolff H.G. Experimental study of headache // *Arch. Surg.* 1940. Vol. 41. P. 813–856.
20. Escobar J. The afferent connection of the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> cervical nerves in the cat // *J. Comp. Neurol.* 1948. Vol. 89. № 2. P. 79–92.
21. Hunter C.R., Mayfield F.H. Role of the upper cervical roots in the production of pain in the head // *Am. J. Surg.* 1949. Vol. 78. № 5. P. 743–751.
22. Bärtschi-Rochaix W. Migraine cervicale, das encephale syndrome nach Halswirbeltrauma. Bern, 1949.
23. Travell J. Mechanical headache // *Headache*. 1962. Vol. 7. № 1. P. 23–29.
24. Pentecost P.S., Adriani J. The use of cervical plexus block in the diagnosis and management of atypical cephalalgia of cervical origin // *Anesthesiology*. 1955. Vol. 16. № 5. P. 726–732.
25. Sjaastad O., Saunte C., Hovdal H. et al. "Cervicogenic" headache. An hypothesis // *Cephalalgia*. 1983. Vol. 3. № 4. P. 249–256.
26. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society // *Cephalalgia*. 1988. Vol. 8. Suppl. 7. P. 1–96.
27. The International Classification of Headache Disorders. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. 2<sup>nd</sup> ed. // *Cephalalgia*. 2004. Vol. 24. Suppl. 1. P. 1–155.
28. Sjaastad O., Fredriksen T.A., Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria // *Headache*. 1990. Vol. 30. № 11. P. 725–726.
29. Sjaastad O., Fredriksen T.A., Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group // *Headache*. 1998. Vol. 38. № 6. P. 442–445.
30. Biondi D.M. Cervicogenic headache: mechanisms, evaluation, and treatment strategies // *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2000. Vol. 100. № 9. Suppl. P. S7–14.
31. Inan N., Ateş Y. Cervicogenic headache: pathophysiology, diagnostic criteria and treatment // *Agri*. 2005. Vol. 17. № 4. P. 23–30.
32. Bogduk N. Cervicogenic headache: anatomic basis and pathologic mechanisms // *Curr. Pain Headache Rep.* 2001. Vol. 5. № 4. P. 382–386.
33. Chua N.H., van Suijlekom H.A., Vissers K.C. et al. Differences in sensory processing between chronic cervical zygapophysial joint pain patients with and without cervicogenic headache // *Cephalalgia*. 2011. Vol. 31. № 8. P. 953–963.
34. Page P. Cervicogenic headaches: an evidence-led approach to clinical management // *Int. J. Sports Phys. Ther.* 2011. Vol. 6. № 3. P. 254–266.
35. Jensen S. Neck related causes of headache // *Aust. Fam. Physician*. 2005. Vol. 34. № 8. P. 635–639.
36. Biondi D.M. Cervicogenic headache: a review of diagnostic and treatment strategies // *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2005. Vol. 105. № 4. Suppl. 2. P. 16–22.
37. Antonaci F., Bono G., Chimento P. Diagnosing cervicogenic headache // *J. Headache Pain*. 2006. Vol. 7. № 3. P. 145–148.
38. The international classification of headache disorders, 3<sup>rd</sup> edition (beta version) // *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33. № 9. P. 629–808.
39. Sjaastad O., Fredriksen T.A., Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. The Cervicogenic Headache International Study Group // *Headache*. 1998. Vol. 38. № 6. P. 442–445.
40. Hall T.M., Briffa K., Hopper D., Robinson K. Comparative analysis and diagnostic accuracy of the cervical flexion-rotation test // *J. Headache Pain*. 2010. Vol. 11. № 5. P. 391–397.
41. Ogince M., Hall T., Robinson K., Blackmore A.M. The diagnostic validity of the cervical flexion-rotation test in C1/2-related cervicogenic headache // *Man. Ther.* 2007. Vol. 12. № 3. P. 256–262.
42. Coskun O., Ucler S., Karakurum B. et al. Magnetic resonance imaging of patients with cervicogenic headache // *Cephalalgia*. 2003. Vol. 23. № 8. P. 842–845.
43. Knackstedt H., Kråkenes J., Bansevicius D., Russell M.B. Magnetic resonance imaging of craniovertebral structures: clinical significance in cervicogenic headaches // *J. Headache Pain*. 2012. Vol. 13. № 1. P. 39–44.
44. van Suijlekom J.A., Weber W.E., van Kleef M. Cervicogenic headache: techniques of diagnostic nerve blocks // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000. Vol. 18. Suppl. 19. P. 39–44.
45. Chen W., Yu S., Zhu J. et al. Personality characteristics of male sufferers of chronic tension-type and cervicogenic headache // *J. Clin. Neurol.* 2012. Vol. 8. № 1. P. 69–74.
46. Сергеев А.В. Цервикогенная головная боль и цервикогенный фактор при первичных головных болях: противоречия в диагностике и терапии // *РМЖ*. 2017. Т. 25. № 24. С. 1785–1788.
47. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.



48. Сергеев А.В. Мигрень: от правильной диагностики к эффективным стратегиям терапии // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 18–23.
49. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли. Практическое руководство. М.: ПАГРИ-Принт, 2007.
50. Primary care management of headache in adults: clinical practice guideline: 2<sup>nd</sup> edition. Edmonton AB: Toward Optimized Practice // [www.topalbertadoctors.org/cpgs/10065](http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/10065).
51. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxycams, a class of non-steroidal anti-inflammatory drugs and beyond // IUBMB Life. 2014. Vol. 66. № 12. P. 803–811.
52. García Rodríguez L.A., Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population // Gastroenterology. 2007. Vol. 132. № 2. P. 498–506.
53. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study // BMJ. 2016. Vol. 354. ID i4857.
54. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // PLoS Med. 2011. Vol. 8. № 9. ID e1001098.
55. Dreiser R.L., Le Parc J.M., Vélicitat P. et al. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac // Inflamm. Res. 2001. Vol. 50. Suppl. 1. P. S17–23.
56. Colberg K., Hettich M., Sigmund R. et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. German Meloxicam Ampoule Study Group // Curr. Med. Res. Opin. 1996. Vol. 13. № 7. P. 363–367.
57. Goei Thè H.S., Lund B., Distel M.R., Bluhmki E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee // Osteoarthritis Cartilage. 1997. Vol. 5. № 4. P. 283–288.
58. D'Sylva J., Miller J., Gross A. et al. Manual therapy with or without physical medicine modalities for neck pain: a systematic review // Man. Ther. 2010. Vol. 15. № 5. P. 415–433.
59. Jull G., Trott P., Potter H. et al. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache // Spine. 2002. Vol. 27. № 17. P. 1835–1843.
60. Clinical Practice Guideline for the Management of Headache Disorders in Adults // [www.chiropractic.ca/wp-content/uploads/2014/09/Headache-CPG-final-Jan2012\\_English.pdf](http://www.chiropractic.ca/wp-content/uploads/2014/09/Headache-CPG-final-Jan2012_English.pdf).
61. Anthony M. Cervicogenic headache: prevalence and response to local steroid therapy // Clin. Exp. Rheumatol. 2000. Vol. 18. № 2. Suppl. 19. P. S59–S64.
62. Inan N., Ceyhan A., Inan L. et al. C2/C3 nerve blocks and greater occipital nerve block in cervicogenic headache treatment // Funct. Neurol. 2001. Vol. 16. № 3. P. 239–243.
63. Blume H.G. Cervicogenic headaches: radiofrequency neurotomy and the cervical disc and fusion // Clin. Exp. Rheumatol. 2000. Vol. 18. № 2. Suppl. 19. P. S53–S58.
64. Bovaíra M., Peñarrocha M., Peñarrocha M. et al. Radiofrequency treatment of cervicogenic headache // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. 2013. Vol. 18. № 2. P. 293–297.
65. Bovim G., Fredriksen T.A., Stolt-Nilsen A., Sjaastad O. Neurolysis of the greater occipital nerve in cervicogenic headache. A follow-up study // Headache. 1992. Vol. 32. № 4. P. 175–179.

### Cervicogenic Headache: How to Diagnose and Neutralize

V.A. Golovacheva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Veronika Aleksandrovna Golovacheva, [xoxo.veronicka@gmail.com](mailto:xoxo.veronicka@gmail.com)

*Cervicogenic headache (CH) – the secondary form of headache that occurs due to the damage or injury of the neck bone structures or soft tissues. In practice, diagnosis of CH can be rather difficult. It is known that the frequency of incorrect diagnoses of CH can achieve up to 50%. Timely diagnosis of CH and the appointment of effective treatment are socially significant purposes, as this form of headache is common in the population (up to 13.8%), leads to significant deterioration in the quality of life and significant decrease in physical activity. The article describes the history of modern ideas formation about the CH pathophysiology, provides modern recommendations for the diagnosis of CH, considers the key aspects of differential diagnosis, presents effective methods of CH treating (pharmacotherapy, non-drug methods, invasive manipulation, surgical methods). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most often used as pharmacotherapy of CH. Taking in account the current diversity of NSAIDs, the choice of a particular drug may be difficult. The original preparations of NSAIDs, which have their own evidence base of efficacy and safety, include Movalis (meloxicam). Provided the advantages of meloxicam appointment compared to other NSAIDs.*

**Key words:** cervicogenic headache, pathophysiology, diagnosis, differential diagnosis, treatment, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, Movalis



# IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

Реклама

## 11 октября 2018 | Москва

**Организаторы:** Сеть диагностических центров «МРТ24»  
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»  
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко  
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»  
При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

### В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,  
БУДЕТ ВЫДАН СЕРТИФИКАТ!**

+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)  
+7 916 785 93 86

✉ [doc@mrt24.ru](mailto:doc@mrt24.ru)  
🌐 [www.neurology-msk.ru](http://www.neurology-msk.ru)



<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр, Беслан

<sup>3</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ

# Применение альфа-липоевой кислоты у пациентов с диабетической полиневропатией

П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, Ф.К. Дзугаева<sup>2,3</sup>, А.В. Чугунов<sup>1</sup>, А.Ю. Казаков<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Павел Рудольфович Камчатнов, pavkam7@gmail.com

*Сахарный диабет – распространенное заболевание, приводящее к поражению центральной и периферической нервной системы. Одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета – диабетическая полиневропатия (ДПН) характеризуется двигательными, чувствительными и вегетативными нарушениями. Тяжелые формы ДПН могут приводить к инвалидизации и летальному исходу. В статье рассматриваются эффективность и безопасность применения альфа-липоевой кислоты в лечении пациентов с ДПН. Подчеркивается возможность использования альфа-липоевой кислоты в качестве средства, способного не только уменьшать выраженность основных проявлений ДПН, но и замедлять прогрессирование патологического процесса.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, вегетативная полиневропатия, альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, лечение

На протяжении последних десятилетий регистрируется значительный рост числа больных сахарным диабетом (СД), в особенности 2 типа. Предполагается, что рост заболеваемости в большой степени связан с плохой экологией, недостаточностью физических нагрузок, нерациональной диетой с избыточным потреблением высококалорийных пищевых продуктов и легкоусвояемых углеводов, систематическим воздействием стрессовых факторов [1, 2]. Наиболее распространенным в настоящее время является СД 2 типа, причем ожидается, что к 2030 г. число больных СД в мире составит 366 млн человек [3]. Следует принимать во

внимание растущую настороженность как населения в целом, так и медицинской общественности в отношении СД, совершенствование методов ранней диагностики заболевания, благодаря чему диабет все чаще обнаруживается на ранних стадиях. Все это создает условия для адекватной терапии заболевания и предупреждения его возможных осложнений.

СД 2 типа приводит к многочисленным осложнениям со стороны внутренних органов, сердечно-сосудистой системы, периферической и центральной нервной системы. Одним из наиболее частых осложнений СД 2 типа является поражение периферических нервов – диабетическая полиневропатия

(ДПН). Считается, что клинические симптомы ДПН и других форм поражения периферической нервной системы в течение жизни наблюдаются у 45% больных СД 2 типа и 55–59% больных СД 1 типа [4]. Исследования, проведенные с использованием электрофизиологических методов диагностики, позволили установить еще большую частоту субклинических форм поражения периферических нервов при СД [5]. Распространенность невропатий достигает 8% среди пациентов с впервые установленным СД и превышает 50% среди пациентов со всеми формами СД [6]. К ведущим клиническим проявлениям ДПН относятся интенсивный невропатический болевой синдром, формирование вялых парезов с преимущественным вовлечением дистальных отделов конечностей (хотя возможно и поражение проксимальных отделов нижних конечностей), вегетативные и трофические нарушения. Имеются данные о том, что поражение периферической нервной системы у больных СД 2 типа связано с тяжелыми локальными трофическими расстройствами, в частности с формированием диабетической стопы, снижением качества жизни и повышением летальности [7, 8]. Особую опасность представляет вегетативная диабетическая невропатия, которой могут сопутствовать тяжелые нарушения сердечного ритма и нестабильность системного артериального давления, ассоцииро-





ванные с высоким риском внезапной смерти [9].

В соответствии с современными взглядами на состояние проблемы ДПН, в основе ее развития лежит сложный комплекс биохимических изменений в организме, обусловленных нарушениями углеводного обмена [10]. Ключевой момент метаболических нарушений – активация гексоаминового пути утилизации глюкозы с последующим накоплением в тканях промежуточных продуктов ее обмена, например глюкозо-6-фосфата. Это ведет к активации ряда киназ (в первую очередь протеинкиназы С) с образованием и накоплением в тканях, в том числе нервной, большого количества конечных продуктов гликирования. Результатом указанных изменений становится эндотелиальная дисфункция с преимущественным поражением микроциркуляторного русла, а также нарушение чувствительных, двигательных и вегетативных функций периферической нервной системы.

В качестве одного из ключевых моментов патогенеза ДПН рассматривается активация процессов перекисного окисления липидов с образованием избыточного количества свободных радикалов, приводящих к поражению нейронов центральной и периферической нервной системы вследствие поражения мембран клеток и их органелл, разрушения митохондриальной ДНК, включения некоторых других патогенетических механизмов повреждения нейронов и клеток глии [11]. Убедительно показана связь избыточной активации процессов перекисного окисления с инициацией таких важных патофизиологических процессов, как митохондриальная дисфункция с дальнейшим усугублением расстройств энергетического метаболизма, нарушением кальциевого гомеостаза, активацией апоптоза. Более быстрое формирование поражения нервной системы со значительным неврологическим дефицитом наблюдается у пациентов с недостаточностью эндогенной антиоксидантной системы

[12]. Установлено, что генетически детерминированные особенности функционирования антиоксидантной системы организма в значительной степени определяют характер течения, в частности темп прогрессирования, ДПН.

Расширение представлений об основных механизмах формирования ДПН позволило сформулировать основные направления предупреждения и лечения этого осложнения. Признана несомненная необходимость коррекции нарушений углеводного обмена, обеспечения микроциркуляции, стимуляции трофического обеспечения нервных клеток [13]. В качестве перспективного подхода рассматривается модификация образа жизни. Установлено, что адекватная диета, структурированные физические нагрузки, включая упражнения на поддержание устойчивости и равновесия, способны в определенной степени стимулировать реиннервацию кожных покровов, снизить интенсивность болевого синдрома, уменьшить риск падений и развития диабетической стопы у пациентов с ДПН [14, 15]. Вместе с тем даже эффективное устранение гипергликемии и поддержание уровня глюкозы в крови на оптимальном уровне не всегда предупреждают развитие ДПН, что требует широкого использования в клинических условиях и других методов лечения. Одно из перспективных направлений лечения пациентов с ДПН – назначение антиоксидантов, которые нейтрализуют свободные радикалы, тем самым ограничивая их повреждающее действие и предупреждая развитие окислительного стресса [16]. Эффективным и широко применяемым в клинической практике антиоксидантом является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК). Антиоксидантный эффект АЛК обусловлен как способностью связывать свободные радикалы, так и участием в восстановлении важнейшего естественного антиоксиданта организма – витамина Е. В экспериментальных условиях было продемонстрировано, что

антиоксидантным эффектом определяется способность АЛК предупреждать поражение артерий малого и крупного калибра [17]. Помимо того что АЛК оказывает мощное антиоксидантное действие в нейронах, она повышает выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих формирование оболочки периферических нервов [18]. В экспериментальных условиях продемонстрировано, что введение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза из-за ингибирования активности каспаз 3 и 9. В результате повышается сохранность не только самого тела нейрона, но и оболочки его аксонов. Важным итогом данной работы стало установление того факта, что АЛК повышает выживаемость нейронов и шванновских клеток не только при стойкой гипергликемии и ее последствиях, но и при интермиттирующей гипергликемии, связанной с резким повышением образования свободных радикалов и развитием окислительного стресса.

В условиях реальной клинической практики АЛК широко используется для лечения пациентов с ДПН и целым рядом других заболеваний периферической и центральной нервной системы. На сегодняшний день накоплен значительный опыт клинического применения препаратов АЛК при ДПН. Результаты серии рандомизированных клинических исследований (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY) свидетельствуют о значительной эффективности АЛК у данного контингента больных [19, 20]. Положительный эффект, регистрируемый в виде достоверного 50%-ного уменьшения клинических проявлений ДПН (уменьшение выраженности болевого невропатического синдрома, регресс парестезий, восстановление изначально сниженной чувствительности), имел место более чем у половины включенных в исследование пациентов. Клиническое улучшение подтверждалось электрофизиологическим обследованием (электронейромиографией) и анализом вариабельности сердечного ритма.

Неврология



Достаточно обнадеживающими были данные метаанализа первых четырех исследований, посвященных изучению эффективности АЛК у больных с ДПН: ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II (всего 1258 пациентов, из которых 716 получали АЛК, а 542 – плацебо). Внутривенное введение АЛК по 600 мг в сутки на протяжении трех недель способствовало не только уменьшению выраженности болевого невропатического синдрома и связанных с ним сенсорных феноменов (гиперестезии, гиперпатии, дизестезии и др.), но и восстановлению чувствительности [21]. Переносимость препарата во всех указанных исследованиях была удовлетворительной, а число побочных эффектов – незначительным. Результаты метаанализа оказались столь существенными, что АЛК была включена в рекомендации Американской диабетической ассоциации по лечению пациентов с осложнениями СД [22, 23].

Эффективность АЛК при ДПН была продемонстрирована и в исследовании NATHAN I (больные принимали АЛК на протяжении четырех лет) [24]. Результаты исследования подтвердили полученные ранее данные об уменьшении выраженности симптомов как «выпадения», так и «раздражения», обусловленных болевой ДПН. Следует отметить, что в исследовании NATHAN I АЛК замедляла прогрессирование ДПН, отсрочивая наступление значимого неврологического расстройства.

Вместе с тем результаты некоторых других исследований оказались менее убедительными, не продемонстрировав эффективность АЛК у пациентов с ДПН. Так, в соответствии с дизайном исследования ALADIN III, больные получали АЛК внутривенно по 600 мг на протяжении трех недель, а далее на протяжении шести месяцев – по 600 мг три раза в сутки перорально [19]. К концу наблюдения авторы не смогли выявить признаков существенного улучшения состояния пациентов. В это же время в странах Евросоюза и Северной Америки были проведены фарма-

коэкономические исследования, которые продемонстрировали относительно меньшую стоимость симптоматического лечения (противоэпилептические препараты + антидепрессанты), что привело к ограничению применения препаратов АЛК у пациентов с ДПН [25]. Однако, несмотря на уменьшение интенсивности болевого синдрома и улучшение ряда показателей качества жизни при назначении симптоматических средств, такое лечение не замедляет темпов прогрессирования ДПН и не влияет на отдаленный прогноз.

Важно, что переносимость АЛК значительно выше, чем многих антидепрессантов и противоэпилептических препаратов, которые используются для лечения пациентов с невропатическим болевым синдромом при достаточной противоболевой эффективности у части больных. Интерес представляет метаанализ 58 исследований, в которые было включено 11 883 пациента с болевой ДПН [26]. Наряду с гипогликемической терапией больные получали антидепрессанты, противоэпилептические препараты или АЛК. АЛК оказывала значимый противоболевой эффект (уменьшение интенсивности болевого синдрома на 50%), достоверно не отличающийся от такового на фоне приема amitриптилина, при том что частота побочных эффектов была существенно меньше в группе АЛК. В этой связи может обсуждаться вопрос о комбинированной терапии, которая в некоторых случаях позволит добиться более выраженного эффекта при назначении лекарственных препаратов в меньших дозах. Вероятно, уточнение индивидуальных генетических особенностей, predisposing к развитию ДПН или, наоборот, препятствующих ее возникновению, предоставит возможность для индивидуализированной терапии и позволит выявить пациентов, у которых АЛК окажет наибольшее действие [27]. Таким образом, есть все основания предполагать, что препараты АЛК могут занять место в арсенале

средств для лечения пациентов с осложнениями СД.

О способности АЛК оказывать не только симптоматический эффект, но и патогенетическое действие свидетельствует изменение электрофизиологических показателей на фоне проводимой терапии. Например, при метаанализе 15 рандомизированных клинических исследований (больные с ДПН получали АЛК по 300–600 г в сутки на протяжении двух – четырех недель) был установлен достоверный положительный эффект в виде уменьшения интенсивности невропатического болевого синдрома, аллодинии, парестезии [28]. Важно, что клиническое улучшение состояния больных подтверждалось данными электронейромиографии, которые продемонстрировали достоверное нарастание скорости проведения импульса по нервам верхних (срединный) и нижних (большеберцовый) конечностей. Кроме того, в одном из исследований отмечалось преимущество АЛК по сравнению с другими типами терапии у пациентов с ДПН. Сопоставимые результаты были получены и в России при наблюдении за группой больных СД, которые принимали АЛК по поводу имеющейся у них ДПН [29]. Клиническое улучшение, которое отметили авторы на фоне лечения, сопровождалось нормализацией электрофизиологических параметров, регистрируемых при помощи электронейромиографии. Значительный практический интерес представляет возможность назначения препаратов АЛК пациентам с различными формами поражения периферической нервной системы, в частности с вегетативной ДПН. Демонстрирован положительный эффект применения АЛК у пациентов с СД 2 типа, ДПН и эректильной дисфункцией [30]. Введение АЛК по 600 мг в сутки парентерально на протяжении семи дней стартовой терапии и последующим пероральным приемом поддерживающей дозы (600 мг в сутки) на протяжении 11 недель сопровождалось значительным по-



ложительным эффектом. Помимо уменьшения выраженности эректильной дисфункции применение АЛК приводило к значительному улучшению целого ряда параметров, характеризующих качество жизни пациентов.

Опубликованы результаты проведенного в России открытого несравнительного исследования эффективности АЛК у пациентов с вегетативной ДПН [31]. Авторы установили, что применение АЛК на протяжении 42 суток (внутривенное введение по 600 мг в сутки на протяжении 21 дня с дальнейшим приемом перорально по 600 мг в сутки) приводило к нормализации показателей вегетативной нервной системы. Клиническое улучшение подтвердили результаты исследования вызванного кожно-симпатического потенциала по моторным волокнам срединного нерва и анализ вариабельности сердечного ритма. Нормализация функций вегетативной нервной системы сопровождалась снижением уровня депрессии и тревожности, а также повышением показателей качества жизни. По мнению авторов, эффекты лечения обусловлены угнетением изначально высокой активности перекисного окисления липидов, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации малонового диальдегида в плазме крови и мембране эритроцитов. Положительный эффект АЛК при ДПН не носит специфического для СД характера, что подтверждает ее эффективность у пациентов с другими формами поражения периферической нервной системы. Была продемонстрирована эффективность при спондилогенной дорсопатии, протекающей как с синдромом компрессии спинальных корешков, так и без него [32]. В ходе открытого нерандомизированного исследования 98 пациентов с хронической (длительность более 12 недель) дорсопатией на протяжении 60 дней ежедневно получали перорально по 600 мг АЛК в комбинации с препаратом супероксиддисмутазы. Предыдущая терапия с применением стандартных пре-

паратов противоболевого действия не оказала существенного эффекта. На фоне лечения зарегистрировано значительное улучшение состояния пациентов. К 40-м суткам терапии достоверно уменьшалась интенсивность болевого синдрома, расширялся уровень повседневной двигательной активности, увеличивался объем выполняемых нагрузок. Проводимая терапия характеризовалась хорошей переносимостью – только четыре включенных в исследование пациента отказались от лечения по причине неприемлемого, по их мнению, уровня интенсивности болевого синдрома, при этом прекращение терапии не было обусловлено развитием нежелательных побочных эффектов. Важным итогом исследования явилось установление факта снижения потребности в приеме противоболевых препаратов (до начала исследования их принимали более 70% пациентов, к окончанию – только 8%), что позволило существенно снизить лекарственную нагрузку на организм и избежать развития нежелательных побочных эффектов.

Показана эффективность АЛК у пациентов с полиневропатией, развившейся на фоне СД и избыточного потребления алкоголя [33]. Состояние больных улучшилось (уменьшилась выраженность двигательных и сенсорных нарушений), что подтверждалось результатами электронейромиографии, свидетельствующей об увеличении скорости распространения импульса по периферическим нервам. Интересно, что даже двухнедельный курс терапии позволил добиться значимого регресса неврологического дефицита. В связи с этим имеются веские основания продолжать антиоксидантную терапию препаратами АЛК для достижения стойкой ремиссии и регресса имеющейся симптоматики [34].

Результаты исследования эффективности АЛК у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы послужили основанием для изучения возможности ее назначения и при поражениях

центральной нервной системы. В качестве ключевого механизма ее действия у таких больных рассматривается мощный антиоксидантный эффект АЛК. Вместе с тем предполагается наличие у нее и других свойств, способствующих повышению выживаемости нейронов в условиях ишемии, гипоксии, травмы, повреждения, обусловленного воздействием других факторов. В эксперименте был установлен выраженный защитный эффект АЛК при тупой травме (пережатии) спинного мозга у крыс [35]. Оказалось, что защитный эффект АЛК, вводимой в дозе 50–150 мг/кг массы тела, сопоставим с таковым при введении метилпреднизолона (30 мг/кг массы тела). По мнению ученых, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят не только уточнить механизм нейропротективного действия АЛК, но и установить оптимальные дозы АЛК и сроки терапии.

В результате масштабного исследования, проведенного с участием пациентов с острым ишемическим инсультом, установлено, что АЛК обеспечивает более полное и раннее восстановление нарушенных функций [36]. Использование АЛК сопровождалось расширением двигательной активности и повышением степени независимости в быту. Авторы полагают, что положительный эффект терапии был обусловлен именно антиоксидантным действием АЛК. Данное исследование представляет несомненный интерес, учитывая высокую коморбидность ДПН и ишемического инсульта у пациентов с СД, а также целый ряд общих патогенетических механизмов, в частности развитие окислительного стресса как важного повреждающего фактора.

АЛК выпускается в виде таблеток по 300 или 600 мг и в виде раствора для внутривенных инфузий во флаконах, содержащих 300 или 600 мг АЛК в виде этилендиаминовой соли.

У больных СД 2 типа хорошо зарекомендовала себя следующая схема применения АЛК: внутривенное введение раствора в дозе 300–600 мг

Неврология



в сутки на протяжении двух-трех недель с последующим приемом таблеток в дозе до 600 мг в сутки на протяжении двух – четырех месяцев. Внутривенное введение более высоких доз препарата (1200 мг в сутки) не продемонстрировало значимого преимущества перед меньшими дозами (600 мг), в связи с чем обоснованно начало терапии с дозы 600 мг в сутки. Что касается поддерживающей терапии, то положительный эффект был отмечен при использовании различных доз. Видимо, это объясняется индивидуальными метаболическими и генетическими особенностями включенных в исследования пациентов и характером течения СД 2 типа. Вместе с тем получены данные о меньшем эффекте малых доз АЛК (150–300 мг в сутки) и расчете оптимальной дозы исходя из 10–15 мг/кг массы тела. Следует отметить высокую биодоступность АЛК, которая существенно не изменяется даже у пациентов с вегетативной невропатией. Как показывают результаты исследований, проведенных с использованием меченого изотопом

препарата, всасывание его из желудочно-кишечного тракта остается достаточно высоким. При необходимости суточная доза может быть увеличена. Длительность курса определяется индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений и эффективности стартовой терапии. С учетом хронического характера основного патологического процесса, имеющих нарушений метаболизма и соответственно риска прогрессирования ДПН, желательны повторные курсы АЛК. Одновременный прием пищи может влиять на всасывание АЛК из кишечника, в связи с чем ее следует принимать за 30–40 минут до еды желательно до завтрака.

Длительный опыт применения АЛК свидетельствует о ее хорошей переносимости. Частота побочных эффектов в группе лечения не превышала таковую в группе плацебо. Среди наиболее частых побочных эффектов АЛК – аллергические реакции, кожный зуд, диспептические нарушения. Как правило, указанные расстройства выражены

умеренно и не требуют отмены лечения. Важно, что АЛК может сочетаться с другими лекарственными средствами, в том числе оказывающими влияние на метаболизм нервной ткани. Убедительных сведений о возникновении лекарственных взаимодействий представлено не было. Несомненно, хорошая переносимость препарата – важный фактор обеспечения высокой приверженности пациентов к лечению. Имеющиеся данные указывают на целесообразность применения АЛК в лечении пациентов с ДПН и другими осложнениями СД, в частности расстройствами мозгового кровообращения. Кроме того, АЛК может назначаться пациентам с СД и коморбидными заболеваниями, развитие которых не имеет причинно-следственной связи с нарушениями углеводного обмена (например, спондилогенной дорсопатией). Своевременная диагностика СД, раннее начало лечебных мероприятий и их адекватная продолжительность способны повысить эффективность терапевтических мероприятий. \*

## Литература

1. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // *Nature*. 2001. Vol. 414. № 6865. P. 782–787.
2. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 120. № 1. P. 1–34.
3. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
4. Zilliox L., Russell J.W. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 143–159.
5. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Subclinical neuropathy among Diabetes Control and Complications Trial participants without diagnosable neuropathy at trial completion: possible predictors of incident neuropathy? *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) Research Group // Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. № 10. P. 2613–2618.
6. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
7. Deli G., Bosnyak E., Pusch G. et al. Diabetic neuropathies: diagnosis and management // *Neuroendocrinology*. 2013. Vol. 98. № 4. P. 267–280.
8. Lavery L.A., Davis K.E., Berriman S.J. et al. WHS guidelines update: diabetic foot ulcer treatment guidelines // *Wound Repair. Regen.* 2016. Vol. 24. № 1. P. 112–126.
9. Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27. № 7. P. 639–653.
10. Vincent A.M., Calabek B., Roberts L., Feldman E. Biology of diabetic neuropathy // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 115. P. 591–606.
11. Kaku M., Vinik A., Simpson D.M. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy // *Curr. Diab. Rep.* 2015. Vol. 15. № 6. ID 609.
12. Russell J.W., Zilliox L.A. Diabetic neuropathies // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2014. Vol. 20. № 5 (Peripheral Nervous System Disorders). P. 1226–1240.
13. Cohen K., Shinkazh N., Frank J. et al. Pharmacological treatment of diabetic peripheral neuropathy // *P.T.* 2015. Vol. 40. № 6. P. 372–388.
14. Smith A.G., Russell J., Feldman E. et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 6. P. 1294–1299.
15. Morrison S., Colberg S.R., Mariano M. et al. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 4. P. 748–750.
16. Javed S., Alam U., Malik R.A. Treating diabetic neuropathy: present strategies and emerging solutions // *Rev. Diabet. Stud.* 2015. Vol. 12. № 1-2. P. 63–83.

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

## Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия<sup>1</sup>

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>2</sup>
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>



### Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>



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

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

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

**Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

#### Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempfer P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

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

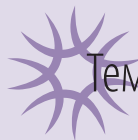
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

RU\_BER\_06\_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019 Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**



17. Mijnhout G.S., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? // *Neth. J. Med.* 2010. Vol. 68. № 4. P. 158–162.
18. Sun L.Q., Chen Y.Y., Wang X. et al. The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol. 84. № 7. P. 961–973.
19. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
20. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
21. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
22. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
23. Standards of medical care in diabetes – 2011 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. Suppl. 1. P. S11–S61.
24. Ziegler D., Low P.A., Litchy W. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
25. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 377–385.
26. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy // *Pain Pract.* 2014. Vol. 14. № 2. P. 167–184.
27. Witzel I.I., Jelinek H.F., Khalaf K. et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies // *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2015. Vol. 6. ID 88.
28. Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. № 4. P. 465–471.
29. Ковражкина Е.А., Айриян Н.Ю., Серкин Г.В. и др. Возможности и перспективы применения Берлитиона для лечения алкогольной полиневропатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2004. Т. 104. № 2. С. 33–37.
30. Mitkov M.D., Aleksandrova I.Y., Orbetzova M. Effect of transdermal testosterone or alpha-lipoic acid on erectile dysfunction and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus // *Folia Med. (Plovdiv).* 2013. Vol. 55. № 1. P. 55–63.
31. Аметов А.С., Мамедова И.Н. Лечение альфа-липоевой кислотой (Берлитионом) периферической вегетативной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Клиническая фармакология и терапия.* 2003. Т. 12. № 2. С. 74–80.
32. Battisti E., Albanese A., Guerra L. et al. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain // *Eur. J. Phys. Rehabil.* 2013. Vol. 49. № 5. P. 659–664.
33. Ковражкина Е.А. Демиелинизирующие формы полиневропатий пациентов с сахарным диабетом и хронической алкогольной интоксикацией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012. Т. 112. № 5. С. 41–45.
34. Строчков И.А. Новый взгляд на возможности альфа-липоевой кислоты: доказанная клиническая эффективность и перспективы // *Consilium Medicum.* 2010. Т. 12. № 2. С. 89–95.
35. Sayın M., Temiz P., Var A., Temiz C. The dose-dependent neuroprotective effect of alpha-lipoic acid in experimental spinal cord injury // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2013. Vol. 47. № 4. P. 345–351.
36. Стаховская Л.В., Кербинов О.Б., Шеховцова К.В. Антиоксидантная терапия в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (результаты исследования «ПОБЕДА») // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2009. № 1. С. 27–31.

### Use of Alpha Lipoic Acid in Patients with Diabetic Polyneuropathy

P.R. Kamchatnov<sup>1</sup>, F.K. Dzugayeva<sup>2,3</sup>, A.V. Chugunov<sup>1</sup>, A.Yu. Kazakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> North-Caucasian Multidisciplinary Medical Center, Beslan

<sup>3</sup> North-Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz

Contact person: Pavel Rudolfovich Kamchatnov, pavkam7@gmail.com

*Diabetes mellitus is a wide spread disease leading to damage of the central and peripheral nervous system. One of the most frequent complications of diabetes mellitus – diabetic polyneuropathy (DPN) is characterized by motor, sensitive and vegetative disorders. Severe forms of DPN can lead to severe disability and lethal outcome. The article discusses the effectiveness and safety of alpha lipoic acid in the treatment of patients with DPN. Underlined the possibility of using alpha lipoic acid as a mean capable not only to reduce the severity of the main manifestations of DPN, but also to slow the progression of the pathological process.*

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, vegetative polyneuropathy, alpha lipoic (thioctic) acid, treatment



## II Российская межрегиональная научно-практическая конференция по медицинской реабилитации

# «ВЕРНУТЬ УТРАЧЕННОЕ»

15 июня 2018 г., Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, д. 50  
ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России

### ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России  
Ассоциация врачей амбулаторной реабилитации  
Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов  
Научное общество физической и реабилитационной медицины  
Санкт-Петербургская общественная организация «Гомеопатическая ассоциация»  
Национальная ассоциация специалистов по развитию спелео- и галотерапии

### ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «КвалитиПроджект»

### ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Нормативно-правовое регулирование медицинской реабилитации
- Ранняя послеоперационная и этапная реабилитация пациентов ортопедо-травматологического профиля
- Интегративный подход к лечению болевого синдрома при поясничном стенозе позвоночного канала
- Новое в диагностике и лечении остеоартрита
- Стереотипы движения, с которыми сталкиваемся в амбулаторной практике. Функционально-двигательные тесты
- Актуальные вопросы диагностики и терапии пациентов с остеоартритом и остеопорозом. Принципы лечения и ведения пациентов
- Нарушение осанки. Правильная постановка целей и сроков восстановления

Подробности на сайте [www.medical-rehab.net](http://www.medical-rehab.net)  
Телефон оргкомитета +7(951)666-58-66  
E-mail: [inforehab@mail.ru](mailto:inforehab@mail.ru)



<sup>1</sup> Южно-Уральский  
государственный  
медицинский  
университет,  
Челябинск

<sup>2</sup> Фарм-Синтез,  
Москва

<sup>3</sup> Научно-  
исследовательский  
институт детской  
курортологии,  
физиотерапии  
и медицинской  
реабилитации,  
Евпатория

<sup>4</sup> Крымский  
федеральный  
университет  
им. В.И. Вернадского,  
Симферополь

# Эффективность препарата Целлекс при использовании с системным тромболизисом при ишемическом инсульте

Г.Н. Бельская<sup>1</sup>, М.А. Соколов<sup>2</sup>, И.А. Измайлов<sup>2</sup>, С.В. Власенко<sup>3</sup>,  
Н.В. Ларина<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Галина Николаевна Бельская, belskayag74@yandex.ru

*Представлены результаты проспективного наблюдательного сравнительного исследования в параллельных группах (фаза IV) по определению влияния препарата Целлекс на динамику и сроки восстановления утраченных функций у пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне базисной и тромболитической терапии. 60 пациентам с ишемическим инсультом была выполнена процедура системного тромболизиса. В контрольной группе (n = 30) проводилась стандартизированная базисная терапия. Больные основной группы (n = 30) дополнительно получали препарат Целлекс (0,1 мг один раз в сутки п/к в течение десяти дней). Использование лекарственного препарата Целлекс в составе комплексной терапии при ишемическом инсульте с применением тромболизиса позволило пациентам достичь более выраженного улучшения неврологического статуса (по Шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS)) и повседневной активности (по индексу Бартел и шкале Рэнкина) по сравнению со стандартной терапией острых нарушений мозгового кровообращения.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, системная тромболитическая терапия, Целлекс

в 2009 г. до 0,79 новых случаев на 1000 населения в 2014 г. [2]. Общая смертность от цереброваскулярных заболеваний в период с 2003 по 2014 г. снизилась на 39,7% [1, 5], а в период с 2008 по 2016 г. – на 45%, составив 123,0 на 100 тыс. населения. В России, как и в большинстве стран мира, в структуре острых нарушений мозгового кровообращения преобладает ишемический инсульт (ИИ) [2, 6]. В качестве основных модифицируемых факторов риска ИИ на основании многочисленных проспективных и ретроспективных исследований в настоящее время рассматриваются артериальная гипертензия, гиперлипидемия, атеросклероз, гиперкоагуляция, васкулиты и др. [1, 7]. Знание этиопатогенетических аспектов инсульта, внедрение новых прогрессивных методов лечения заболевания позволяют достичь определенных успехов в решении проблемы острых нарушений мозгового кровообращения.

В ряду наиболее эффективных методов лечения достойное место занимает тромболитическая терапия. Системный тромболизис проводится в первые четыре с половиной часа после развития ИИ путем внутривенного введения

Острые нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться одними из наиболее распространенных и тяжелых поражений головного мозга [1–4]. За период 2008–2016 гг. показатель первичной заболеваемости инсультом

в России вырос на 24,8%, составив 355,6 случаев на 100 тыс. населения. Вместе с тем благодаря активным мероприятиям по борьбе с сердечно-сосудистой патологией заболеваемость повторным инсультом в нашей стране уменьшилась с 1,09





тканевого активатора плазминогена (rt-PA, алтеплаза), который на сегодняшний день имеет самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A). Указания на применение метода есть во всех международных и российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИИ [6, 8–10].

Внедрение тромболитической терапии в практику первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров основано на данных о механизмах гибели нейронов при острой ишемии. Было показано, что при окклюзии церебральной артерии гибель нейронов происходит катастрофически быстро [11]. Тезис «Time is brain» («Время – мозг») стал своеобразным лозунгом в области тромболитической терапии ИИ [11, 12].

Формирование ядерной зоны ишемии с необратимыми изменениями как результат сложного каскада патобиохимических реакций завершается в течение нескольких минут с момента острого нарушения мозгового кровообращения. Данная область мозга окружена потенциально жизнеспособной зоной ишемической полутени, в которой снижен уровень кровотока, но в целом сохранен энергетический метаболизм и присутствуют только функциональные, но не структурные изменения. В последующие 6–12 часов в зоне ишемической полутени может происходить отсроченная гибель нейронов. Очевидно, что восстановление циркуляции путем реканализации окклюзированной интракраниальной артерии способствует сохранению обратимо поврежденной ткани мозга в зоне пенумбры. Это позволяет уменьшить размеры инфаркта и выраженность неврологического дефицита [6, 11, 12].

Необходимо помнить, что, несмотря на высокую эффективность, тромболитическая терапия может сопровождаться развитием осложнений. Одно из наиболее тяжелых – геморрагическая трансформация инфаркта мозга,

которая связана с достижением реканализации и обусловлена развитием острой эндотелиальной дисфункции, реперфузионным повреждением мозга [10, 12].

Логично предположить, что применение алтеплазы в комбинации с тем или иным нейропротектором будет способствовать сохранению жизнеспособности нейронов в пенумбре, позволит расширить диапазон «терапевтического окна» и снизить частоту геморрагических осложнений [13]. Нейропротективная и нейрометаболическая терапия направлена на уменьшение повреждения, которое вызвано патологическими процессами, протекающими в веществе мозга при его ишемическом поражении, а также на активацию процессов нейропластичности и нейрорепарации [1, 14–16].

Именно такими свойствами обладает современный отечественный препарат Целлекс, тканеспецифичный высокомолекулярный белково-полипептидный комплекс с массой протеинов 10–250 кДа, полученный из эмбриональной мозговой ткани поросят. Он содержит более 1200 сигнальных белков и полипептидов, в том числе факторы роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов. Препарат обладает как первичным нейропротективным действием, снижая избыток возбуждающих аминокислот, так и вторичным нейропротективным действием, подтвержденным клиническими и экспериментальными исследованиями [17–21]. Активация препаратом вторичной нейропротекции в виде стимуляции редупликации ДНК и деления клеток (нейроны, глия), запуска синаптогенеза, торможения апоптоза путем восстановления сигналов аутофагии, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов, регуляции нейромедиации с торможением спilloвера нейротрансмиттеров объясняет его эффективность при ИИ [19].

Для подтверждения вышеизложенной гипотезы было проведено российское проспективное наблюдательное сравнительное исследование в параллельных группах (IV фаза), в котором приняли участие три исследовательских центра (первичные сосудистые отделения и региональный сосудистый центр).

### Цель исследования

Определение влияния препарата Целлекс на динамику и сроки восстановления утраченных функций у пациентов с острым ИИ на фоне базисной и тромболитической терапии.

### Материал и методы

В исследование включено 60 пациентов с установленным в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра и данными нейровизуализации диагнозом ИИ в системе внутренней сонной артерии и вертебрально-базиллярном бассейне независимо от патогенетического подтипа в возрасте от 35 лет (мужчины) и 45 лет (женщины) с гемипарезом/монопарезом или афатическими нарушениями в структуре неврологических нарушений, а также их сочетанием, суммарным баллом по Шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) не менее 4.

Пациенты разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, тяжести инсульта, сосудистому бассейну, в котором произошло нарушение кровообращения, времени с момента развития ИИ, клиническим проявлениям по NIHSS, шкале Глазго, индексу Бартел. Группы различались только по полу: в основной группе было 11 (36,7%) мужчин и 19 (63,3%) женщин, в контрольной – 20 (66,7%) мужчин и 10 (33,3%) женщин ( $p = 0,038$ ).

Основная группа ( $n = 30$ ) на фоне стандартизированной базисной терапии получала Целлекс, стерильный раствор для подкожного введения по 0,1 мг один раз в сутки

Неврология



в течение десяти дней. Первая инъекция препарата Целлекс выполнялась перед проведением процедуры тромболизиса.

Контрольная группа ( $n = 30$ ) получила стандартизированную базисную терапию, согласно действующему федеральному стандарту оказания медицинской помощи для данной группы пациентов.

Всем пациентам основной и контрольной групп проводилась процедура тромболизиса в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Актилизе (алтеплаза): внутривенное введение в дозе 0,9 мг/кг, максимум – 90 мг (10% дозы болюсно, последующая инфузия в течение 60 минут).

Для определения эффективности препарата на четырех визитах: визит 0 (в течение «терапевтического окна», до проведения тромболитической терапии), визит 1 (первые сутки от начала заболевания), визит 2 (пятые сутки от начала заболевания) и визит 3 (19-е сутки от начала заболевания) – анализировались следующие показатели:

- частота возникновения геморрагической трансформации (с помощью рентгеновской компьютерной томографии головного мозга до проведения тромболизиса, через 24 часа и на пятые сутки);
- динамика степени выраженности неврологических нарушений по NIHSS;

■ динамика степени выраженности нарушений жизнедеятельности по индексу Бартел;

■ динамика степени выраженности нарушений жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина.

В исследование были включены пациенты преимущественно с ИИ в системе внутренней сонной артерии ( $n = 46$ , 76,7%), число пациентов с ИИ в системе вертебрально-базиллярного бассейна было значительно меньше – 14 (23,3%). Все пациенты основной и контрольной групп были госпитализированы в стационар в среднем через 1 час 36 минут  $\pm$  36 минут ( $p = 0,210$ ) от появления первых симптомов заболевания. Всем пациентам обеих групп был выполнен системный тромболизис в течение 2 часов 34 минут  $\pm$  40 минут от начала инсульта ( $p = 0,052$ ). Таким образом, группы были сопоставимы по основным показателям. Завершили исследование 57 человек: три пациента из контрольной группы умерли, случаев смерти пациентов в основной группе не было. Вероятно, отосить снижение частоты смертельных исходов при ИИ у пациентов, получавших тромболитическую терапию в сочетании с Целлексом, на счет Целлекса было бы преждевременно, для этого необходимы дальнейшие наблюдения.

Статистическая обработка выполнялась при помощи пакета для статистического анализа Statistica. Все непрерывные данные представлены при помощи описательной статистики в виде среднего значения, стандартного отклонения максимальных и минимальных значений, медианы, интерквартильного интервала. Все категориальные конечные данные обобщены с указанием частот и процентных соотношений, использованием критерия Манна – Уитни, рангового дисперсионного анализа Фридмана, критерия хи-квадрат, двустороннего критерия Фишера.

## Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее частым и грозным осложнением тромболитической терапии является геморрагическая трансформация ИИ [22, 23], поэтому прежде всего была сопоставлена частота этого осложнения в сравниваемых группах, в том числе по данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга перед тромболитической терапией, через 24 часа и на пятые сутки. В основной группе в ходе исследования было зарегистрировано три (10,0%) случая развития асимптомного внутримозгового кровоизлияния, в контрольной – пять (16,7%) (два – асимптомного внутримозгового кровоизлияния, три – симптомного). В целом, частота симптомных геморрагических трансформаций составила 5%, что сопоставимо с данными литературы [22, 23]. Несмотря на то что межгрупповые различия частоты геморрагической трансформации ИИ не достигли степени статистической достоверности ( $p = 0,707$ ), имеющаяся тенденция может свидетельствовать о пользе нейропротективного эффекта Целлекса при тромболитической терапии. Оценка геморрагической трансформации проводилась в соответствии с критериями ECASS (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study). Асимптомные ге-

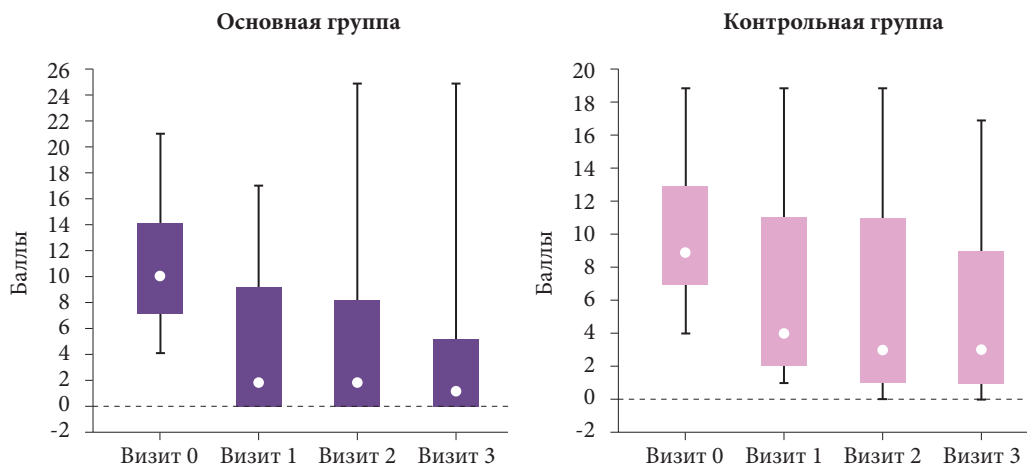


Рис. 1. Динамика суммарного балла NIHSS в основной и контрольной группах



моррагические инфаркты развивались по типу петехиального пропитывания зоны ишемического повреждения без объемного эффекта, симптомные в одном случае – сливающиеся петехиальные кровоизлияния, в двух – паренхиматозные гематомы < 30% объема ишемии с масс-эффектом.

Безусловный интерес представляет динамика состояния больных ИИ в ходе проводимой терапии. Результаты анализа данных NIHSS, проводимого с помощью рангового дисперсионного анализа Фридмана, свидетельствуют о том, что комплексная терапия приводила к статистически значимому уменьшению тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ИИ как в основной, так и в контрольной группе ( $p = 0,000$ ).

Сравнение групп по данным NIHSS на визитах 1–3 с помощью критерия Манна – Уитни продемонстрировало более выраженную динамику в основной группе. Уже через сутки (на визите 1) среднее значение балла по NIHSS составило в основной группе 1,2 против 4,2 в контрольной группе ( $p = 0,014$ ). Результаты представлены на рис. 1. Вместе с тем снижение суммарного балла NIHSS в контрольной группе продолжалось и достигло 2,4 балла (среднее значение) к пятым суткам и 2,0 балла (среднее значение) к 19-м суткам, что привело к нивелированию статистических различий между основной и контрольной группами на визитах 2 и 3 ( $p = 0,083$  и  $p = 0,198$  соответственно).

Для оценки степени выраженности нарушений повседневной жизнедеятельности использовали индекс Бартел. В начале исследования статистически значимых различий по индексу Бартел между основной и контрольной группами не наблюдалось ( $p = 0,099$ ). В ходе комбинированной терапии так же, как и при анализе предыдущих данных, происходило уменьшение степени выраженности нарушений жизнедеятельности у пациентов обеих групп

( $p = 0,000$ ). Однако уже через сутки от начала заболевания у больных, получавших Целлекс, динамика улучшения состояния была более выраженной, сохраня-

ясь таковой и при последующих обследованиях на 5-е и 19-е сутки от начала заболевания ( $p = 0,029$ ,  $p = 0,000$  и  $p = 0,000$  соответственно) (рис. 2).

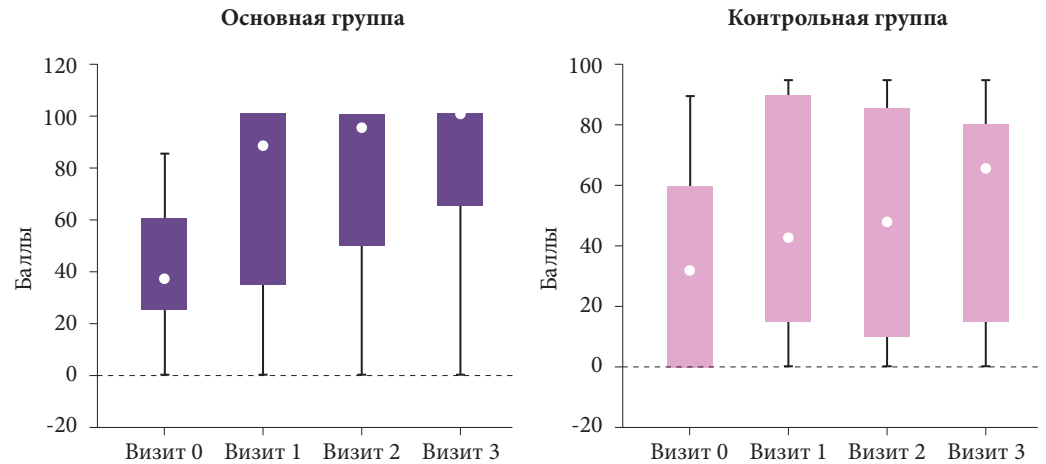


Рис. 2. Динамика степени выраженности нарушений жизнедеятельности по индексу Бартел в основной и контрольной группах

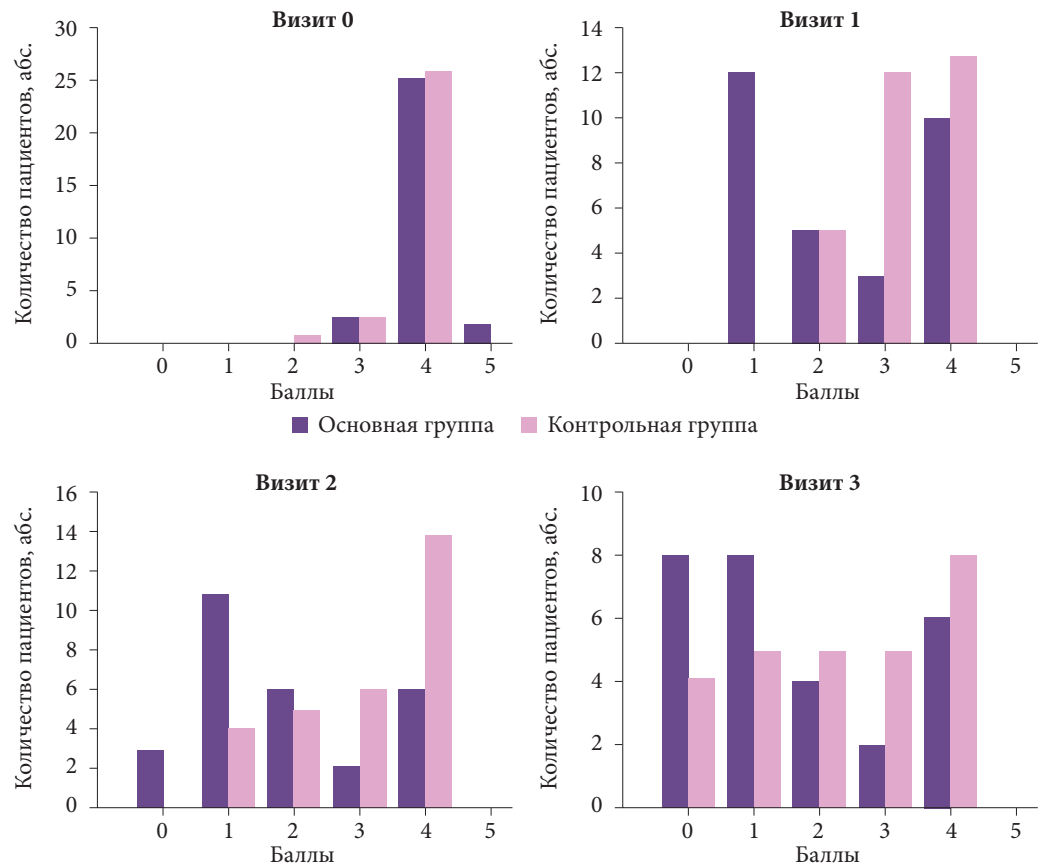


Рис. 3. Степень выраженности нарушений жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина в основной и контрольной группах на визитах 0, 1, 2, 3

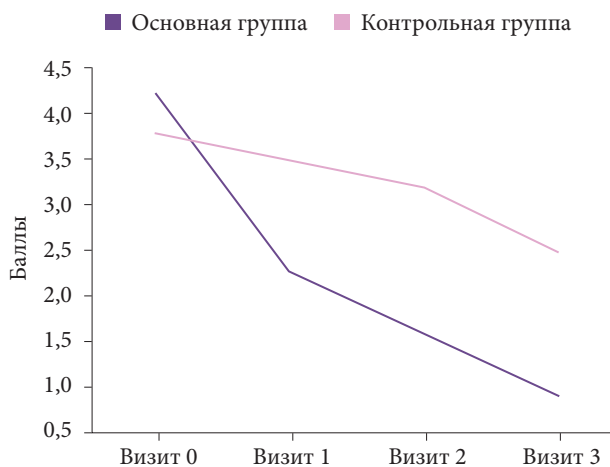


Рис. 4. Анализ эффективности по показателю «динамика степени выраженности нарушений жизнедеятельности» модифицированной шкалы Рэнкина

Первоначально в обеих группах у пациентов отмечалась средняя, среднетяжелая и тяжелая степень нарушения дееспособности по модифицированной шкале Рэнкина, статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). В ходе исследования степень выраженности нарушений жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина снижалась как в основной, так и в контрольной группе. Однако в группе, получавшей Целлекс, наблюдалась более значительная динамика снижения степени выраженности нарушений жизнедеятельности, что способствовало переходу подавляющего числа пациентов из категории «тяжелых» (с вы-

раженным нарушением жизнедеятельности, неспособностью ходить, справляться с физическими потребностями без посторонней помощи, либо прикованных к постели) в категорию «легких» (с отсутствием существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на некоторые симптомы болезни, не мешающие выполнять повседневные обязанности) или регрессу неврологической симптоматики. Статистически значимыми были различия между основной и контрольной группами на визите 1 (по градациям «1 балл» и «3 балла»,  $p = 0,0001$  и  $p = 0,015$  соответственно), на визите 2 (по градации «4 балла»,  $p = 0,029$ ) (рис. 3).

Таким образом, за время наблюдения у больных, получавших Целлекс, процесс восстановления утраченных функций происходил гораздо успешнее по сравнению с группой контроля. Рисунок 4 наглядно иллюстрирует существенную роль Целлекса в регрессе неврологического дефицита: к 19-м суткам от начала заболевания разница в сумме баллов по модифицированной шкале Рэнкина между основной и контрольной группами достигла 1,5 балла ( $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что, по мнению как врачей, так и пациентов, значительный терапевтический эффект Целлекса сочетался с его хорошей переносимостью. Серьезных нежелательных явлений и побочных эффектов, связанных с приемом

препарата, в ходе исследования зарегистрировано не было, что свидетельствует о безопасности его применения.

### Заключение

Необходимо выделить как минимум два аспекта использования Целлекса при ИИ. Во-первых, в данном исследовании, как и в предыдущих экспериментальных и клинических работах, подтвердилась эффективность препарата, который способствовал регрессу неврологического дефицита, расширению возможности реабилитации пациентов. Во-вторых, выявленная тенденция по уменьшению числа случаев геморрагической трансформации инфаркта мозга на фоне тромболитической терапии может свидетельствовать о нейропротективном влиянии препарата на зону пенумбры путем снижения степени реперфузионного повреждения мозга при реканализации артерии. Основными выводами исследования стали доказанные преимущества добавления Целлекса к стандартной схеме лечения больных ИИ, получавших тромболитическую терапию. Применение Целлекса позволило достичь более выраженного регресса неврологического дефицита и повысить уровень повседневной активности пациентов. Целлекс продемонстрировал хорошую переносимость, что открывает перспективы его применения в ургентной ангионеврологии. \*

### Литература

1. Захаров В.В., Калимеева Е.Ю. Нейропротективная терапия в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 33. Неврология и психиатрия. № 4. С. 10–16.
2. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.) // Consilium Medicum. 2016. Т. 18. № 9. С. 8–11.
3. Shin J., Choi Y., Kim S.W. et al. Cross-level interaction between individual socioeconomic status and regional deprivation on overall survival after onset of ischemic stroke:

National health insurance cohort sample data from 2002 to 2013 // J. Epidemiol. 2017. Vol. 27. № 8. P. 381–388.

4. Song T., Pan Y., Chen R. et al. Is there a correlation between socioeconomic disparity and functional outcome after acute ischemic stroke? // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 7. ID e0181196.
5. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе // Вестник Росздравнадзора. 2015. № 5. С. 7–10.
6. Пизова Н.В. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 3. С. 55–59.
7. Hippisley-Cox J., Coupland C., Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study // BMJ. 2017. Vol. 357. ID j2099.

# ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!\*



Что бы назначили Вы,  
если бы инсульт случился  
с Вашими близкими?

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА  
ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ\***

\*Инструкция

121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134, тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34

e-mail: info@pharm-sintez.ru

РУ ЛП-001393 от 20.12.2011

www.pharm-sintez.ru



8. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 / European Stroke Organisation // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 25. № 5. P. 457–507.
9. Adams H.P.Jr., del Zoppo G.J., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // *Stroke.* 2007. Vol. 38. № 5. P. 1655–1711.
10. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke / National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 24. P. 1581–1587.
11. Saver J.L. Time is brain-quantified // *Stroke.* 2006. Vol. 37. № 1. P. 263–266.
12. Танашиян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // *Нервные болезни.* 2017. № 3. С. 36–41.
13. Chavez J.C., Hurko O., Barone F.C., Feuerstein G.Z. Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers, not a stopwatch // *Stroke.* 2009. Vol. 40. № 10. P. e558–563.
14. Суслова Е.Ю., Вахнина Н.В. Ведение больных в раннем восстановительном периоде инсульта // *Медицинский совет.* 2014. № 18. С. 6–11.
15. Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future // *Neuropharmacology.* 2008. Vol. 55. № 3. P. 363–389.
16. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом // *Фарматека.* 2014. № 9. С. 33–38.
17. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А. и др. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016. Т. 116. № 5. С. 33–37.
18. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние Целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта // *Фарматека.* 2015. № 13. С. 17–20.
19. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейротективной терапии на течение церебрального инсульта // *Медицинский совет.* 2016. № 11. С. 26–31.
20. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние Целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115. № 1. С. 40–44.
21. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. Т. 114. № 5. С. 22–26.
22. Шамалов Н.А., Кустова М.А., Толмачев А.П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности // *Эффективная фармакотерапия.* № 4. С. 4–10.
23. Ma H., Parsons M., Christensen S. et al. EXTEND investigators. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled Phase III study to investigate EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND) // *Int. J. Stroke.* 2012. Vol. 7. № 1. P. 74–80.

### Effectiveness of the Drug Cellex in Use with Systemic Thrombolysis in Ischemic Stroke

G.N. Belskaya<sup>1</sup>, M.A. Sokolov<sup>2</sup>, I.A. Izmaylov<sup>2</sup>, S.V. Vlasenko<sup>3</sup>, N.V. Larina<sup>4</sup>

<sup>1</sup> South-Urals State Medical University, Chelyabinsk

<sup>2</sup> Pharm-Sintez, Moscow

<sup>3</sup> Research Institute of Children's Health Resort, Physiotherapy and Rehabilitation, Yevpatoriya

<sup>4</sup> V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

Contact person: Galina Nikolayevna Belskaya, belskayag74@yandex.ru

*Provided the results of prospective observational comparative study in parallel groups (phase IV) aimed at determination of the effect of the drug Cellex on the dynamics and recovery time of lost functions in patients with acute ischemic stroke on the background of baseline and thrombolytic therapy. For 60 patients with ischemic stroke the procedure of systemic thrombolysis was made. The control group (n = 30) underwent standardized basic therapy. Patients of the main group (n = 30) additionally received the drug Cellex (0.1 mg 1 times daily by s.c. injection for ten days). The use of the drug Cellex as a part of complex therapy for ischemic stroke with thrombolysis allowed to achieve more pronounced improvement in the neurological status (on the National Institutes of Health Stroke Scale) and everyday activities (according to Bartel Index and Rankin Scale) of patients compared to standard therapy for acute cerebral circulation disorders.*

**Key words:** ischemic stroke, systemic thrombolytic therapy, Cellex



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
23–25 октября 2018 года состоится  
**XVII 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, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии. 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 включает 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

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

**Прием тезисов до 20 июня 2018 года**

**2018**  
Москва, 23–25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru



# Мудрость современной медицины в помощь практикующему неврологу

*Многообразие методов лечения и широкий выбор фармакологических подходов к купированию боли в спине зачастую не обеспечивают полноценного и долговременного обезболивающего эффекта. Свой взгляд на пути решения данной проблемы представили ведущие российские эксперты в рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «МСД Фармасьютикалс».*



Профессор, д.м.н.  
В.А. Парфенов

Сфокусировав выступление на диагностике и лечении неспецифической люмбагии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и директор клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Владимир Анатольевич ПАРФЕНОВ прежде всего акцентировал внимание коллег на особенностях ведения пациентов с болью в спине в странах Западной Европы и России. Организация специализированной помощи в странах Западной Европы предусматривает обращение пациентов с острой болью в спине к врачам общей практики, наличие специализированных центров и рекомендаций по ведению данной категории больных. В нашей стране при отсутствии подобных центров и отечественных рекомендаций пациенты с острой болью в спине могут обратиться за помощью к самым

## Час от часу не легче, или Диагностика и лечение неспецифической люмбагии

разным специалистам – от врача общей практики до ортопеда или ревматолога. Это чревато постановкой «приблизительного» диагноза и назначением некорректного лечения, которое может привести к хронизации болевого синдрома.

Большую помощь в ведении пациентов с болью в спине оказывают различные международные рекомендации. Так, в 2010 г. В.W. Koes и соавт. опубликовали анализ, где обобщили опыт 15 клинических рекомендаций обследования и лечения пациентов с болью в нижней части спины<sup>1</sup>. В 2014–2015 гг. вышли в свет рекомендации по лечению поясничного стеноза и локальному введению кортикостероидов.

Среди основных причин боли в нижней части спины чаще всего регистрируются неспецифические скелетно-мышечные боли, дорсалгия (90–95% случаев), вертеброгенный поясничный стеноз и/или радикулопатия (2–4%), специфические заболевания (1–5% случаев). Наиболее частыми анатомическими источниками неспецифической боли в спине являются мышцы спины, межпозвоночные диски, фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы.

Боли в спине классифицируются по нескольким признакам, в пер-

вую очередь по длительности течения. Боль, которая длится до шести недель, определяется как острая, от шести до 12 недель – подострая, свыше 12 недель – хроническая.

Диагноз у пациента с болью в спине основывается на соматическом обследовании с использованием определенных опросников, чтобы исключить специфические причины боли («красные флажки») и необходимость в дополнительном обследовании. При типичной клинической картине и отсутствии «красных флажков» инструментальные методы обследования (рентгенография, магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография) в настоящее время не рекомендуются, поскольку не улучшают течение заболевания. Применение этих диагностических методов оправдано только при наличии «красных флажков», указывающих на органические причины болей в спине.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению острой неспецифической боли в спине, следует информировать пациента о благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности поддержания двигательной и социальной активности. В качестве обезболивающих средств назначаются нестероидные противовоспалительные препараты

<sup>1</sup> Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W. 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.





## Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

(НПВП), дополнительно могут быть рекомендованы миорелаксанты<sup>2</sup>.

Эффективность НПВП доказана в более 50 двойных слепых, плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях. Различные НПВП сопоставимы по эффективности, но могут отличаться по частоте и выраженности побочных эффектов, в первую очередь в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Установлено, что селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 имеют преимущества в виде более низкого риска развития осложнений со стороны ЖКТ<sup>3</sup>.

При острой боли в спине ингибиторы ЦОГ-2 назначаются коротким курсом, а пациентам с высоким риском желудочно-кишечных осложнений следует включать в схему лечения ингибиторы протонной помпы. При острой люмбагии и люмбоишиалгии не рекомендуется проводить лечебную гимнастику, мануальную терапию ввиду недоказанности их эффективности в первые четыре недели с момента заболевания. Не подтверждена эффективность и таких методов, как физиотерапия, массаж, вытяжение, иглорефлексотерапия.

Согласно Европейским рекомендациям, при хронической неспецифической боли в нижней части спины предпочтение отдается когнитивно-поведенческой терапии, лечебной гимнастике, образовательным программам и комбинации данных методов, которые эффективно реализуются в специализированных центрах с помощью подготовленных врачей<sup>4</sup>. Когнитивно-поведенческая терапия, которая широко применяется в клиниках Европы, включает методики, направленные на выявление неадекватных, неадаптивных представлений и поведенческих навыков пациента с хронической болью и замену их на адекватные и адаптивные. Лечебная гимнастика (индивидуально подобранный

комплекс упражнений) способствует уменьшению интенсивности хронической боли в нижней части спины и улучшению функционального состояния пациента. Рациональная фармакотерапия хронической неспецифической боли в первую очередь предусматривает прием НПВП и анальгетиков, миорелаксантов, антидепрессантов. В качестве дополнительных методов лечения могут быть использованы мануальная терапия, чрескожная электрическая стимуляция нервов. Хирургическое лечение проводится при отсутствии эффекта от консервативного лечения в течение двух лет при наличии грыжи межпозвонкового диска не более чем на двух уровнях. Показаниями к хирургическому лечению хронической боли в нижней части спины служат синдром компрессии корешков «конского хвоста», нарастающий или выраженный парез нижней конечности, нестерпимая боль при отсутствии эффекта от консервативной терапии. Профессор В.А. Парфенов поделился собственным опытом ведения пациентов с острой неспецифической болью в спине в клинике нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На лечении находились 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 19 до 76 лет с острой люмбагией и люмбоишиалгией на фоне остеоартроза суставов позвоночника, которые получали в качестве обезболивающей терапии эторикокиб (Аркоксиа) 60–90 мг/сут. Пациентам также была рекомендована двигательная активность, консультация врача по лечебной гимнастике. Пациенты наблюдались в течение 14–28 дней. В результате проведенного лечения у всех больных уменьшилась или полностью регрессировала боль в спине. Интенсивность боли по Визуальной аналоговой шкале снизилась с  $6,68 \pm 5,23$  до  $1,10 \pm 1,24$  балла. Среднее значение по шкале Роланда – Морриса,

оценивающей уровень активности пациента, снизилось с  $8,70 \pm 6,21$  до  $1,44 \pm 1,98$  балла. Ни один из 50 пациентов в период лечения не отметил развития нежелательных явлений. Положительный эффект имел место даже у тех пациентов, которые ранее подверглись хирургическому вмешательству (удалению грыжи диска), что подтверждает следующий клинический случай.

Пациентка, 52 года, с диагностированной люмбоишиалгией. Впервые боли в спине появились два года назад. Проходила лечение по месту жительства у невролога, который направил пациентку на МРТ. При МРТ выявлена грыжа диска между L4–L5 до 8 мм. Нейрохирург, к которому она пришла на консультацию, предложил хирургическое лечение. Пациентке была удалена грыжа диска L4–L5 позвонков, после операции боли в течение месяца регрессировали.

Обострение возникло после физической нагрузки за 21 день до консультации в клинике нервных болезней. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства. По данным МРТ пояснично-крестцового отдела, был диагностирован рецидив диска L4–L5 позвонков 7 мм и две протрузии дисков на уровне L3–L4, L5–S1 до 4 мм. Пациентке был рекомендован постельный режим, внутримышечные инъекции диклофенака, в результате интенсивность боли уменьшилась, но ненадолго. По мнению врача по месту жительства, пациентке следовало выполнить повторное хирургическое лечение грыжи диска L4–L5.

Пациентка обратилась за консультацией в клинику нервных болезней. На момент осмотра интенсивность боли в спине достигала 6 баллов по Визуальной аналоговой шкале. При внешнем обследовании: ограничение движений в поясничном отделе из-за боли, напряжение мышц спины, послеоперационный рубец,

Неврология

<sup>2</sup> 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. 169–191.

<sup>3</sup> Fine M. Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events // Am. J. Manag. Care. 2013. Vol. 19. № 14. Suppl. P. s267–272.

<sup>4</sup> Airaksinen O., Brox J., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. 192–300.



болезненность при пальпации паравертебральных точек на нижнем поясничном уровне и правого крестцово-подвздошного сочленения. Парезы, расстройства чувствительности, симптомы напряжения отсутствовали, рефлексы сохранены. Значение по шкале Роланда – Морриса составляло 8 баллов (умеренная утрата активности).

На основании проведенного обследования диагностирована острая люмбагия (неспецифическая боль в нижней части спины), состояние после дискэктомии. Пациентке был назначен препарат Аркоксиа по 90 мг/сут. Она была проинформирована о причинах боли, вероятном благоприятном исходе заболевания на фоне консервативной терапии без

хирургического лечения. Пациентке также были даны рекомендации по двигательной активности и консультации у врача по лечебной физкультуре. В результате проведенного лечения боль прошла в течение 14 дней, пациентка вернулась к прежней двигательной, бытовой и трудовой деятельности. Таким образом, состояние пациентки улучшилось быстрее, чем после оперативного вмешательства.

Профессор В.А. Парфенов привел еще один пример из клинической практики, иллюстрирующий эффективность и безопасность лекарственной терапии препаратом Аркоксиа при острой люмбагии и люмбоишиалгии на фоне остеоартроза суставов позвоночника. Пациентка С.,

54 года. В марте 2017 г. обратилась в клинику нервных болезней, где ей поставлен диагноз «остеоартроз суставов позвоночника, люмбоишиалгия (скелетно-мышечная боль), синдром грушевидной мышцы». Назначенное лечение включало фармакотерапию препаратом Аркоксиа по 90 мг/сут, образовательную программу, лечебную гимнастику и рекомендации по двигательной активности. Рационально подобранное лечение способствовало быстрому регрессу симптомов.

«Мультидисциплинарный подход – залог эффективности лечения пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины», – подчеркнул профессор В.А. Парфенов в заключение.



К.м.н.  
О.С. Давыдов

В российском междисциплинарном консенсусе отмечено, что успех лечения скелетно-мышечной боли (купирование острой боли и предотвращение формирования хронического болевого синдрома) напрямую зависит от времени начала терапии, поэтому ее следует начинать как можно раньше<sup>5</sup>. Как отметил к.м.н. Олег Сергеевич ДАВЫДОВ, ведущий научный сотрудник лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли Научно-исследовательского института общей патологии и патофизиологии, член президиума Российского общества по изучению

### Время выиграно – победа будет за нами!

боли, на сегодняшний день установлено несколько механизмов, запускающих процесс хронизации болевого синдрома. Среди них наиболее распространенным считается периферическая сенситизация – повышенная чувствительность ноцицепторов к воздействию повреждающих стимулов. Снижение порога восприятия стимула, увеличение возбудимости ноцицепторов происходят в ответ на выработку медиаторов воспаления. Основными медиаторами периферической сенситизации считаются брадикинин, простагландины и лейкотриены, серотонин, гистамин, провоспалительные цитокины. Этот каскад реакций запускает персистирование, усиление болевого стимула и его передачу в центральную нервную систему, где происходит модуляция боли.

Еще одним механизмом формирования хронического болевого синдрома является центральная сенситизация – повышение возбудимости нейронов в центральной нервной системе, в первую очередь в задних рогах спинного мозга,

приводящее к тому, что обычные, «нормальные» по интенсивности стимулы начинают продуцировать аномальный ответ. Сегодня центральная сенситизация рассматривается в ряду основных механизмов поддержания хронической боли. Клинически центральная сенситизация может проявляться усилением первичной гипералгезии и аллодинии, зонами вторичной гипералгезии, распространяющимися гораздо шире зон первичной локализации боли. Кроме того, для центральной сенситизации характерны механическая, холодовая гипералгезия, феномен сенсорного последствия и временной суммации, когда при нанесении серии болевых стимулов одинаковой интенсивности последние по времени стимулы воспринимаются как наиболее интенсивные.

Для подавления болевых импульсов и воздействия на периферическую сенситизацию применяются НПВП. Их механизм действия направлен на подавление ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – ЦОГ, которая участ-

<sup>5</sup> Насонов Е.П., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.



## Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

вует в выработке провоспалительных простагландинов. Изоформа ЦОГ-1 содержится в кровеносных сосудах, желудке, почках и катализирует синтез простагландинов, которые участвуют в регуляции физиологических процессов. ЦОГ-2 образуется в периферических тканях только при воспалении и отвечает за гипервозбудимость нейронов при реализации механизма центральной сенситизации. Очевидна целесообразность подавления ЦОГ-2, которая экспрессируется в спинном мозге при воспалении или повреждении<sup>6</sup>.

Проникновение НПВП в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер осуществляется за счет пассивной диффузии и ограничено из-за способности препаратов связываться с белками крови. По оценкам, эторикоксиб имеет наименьший процент связывания с белками крови, следовательно, у него выше потенциальная способность проникновения через гематоэнцефалический барьер и больше шансов воздействовать на механизмы центральной сенситизации<sup>7</sup>.

В рандомизированном исследовании изучались фармакокинетические параметры эторикоксиба в спинномозговой жидкости, плазме крови и тканях после однократного приема у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава. Исследование показало, что эторикоксиб через два часа после приема достигает эффективной концентрации в спинномозговой жидкости (70 нг/мл), через час – в плазме крови (3000 нг/мл). Эффективная концентрация в спинномозговой жидкости сохранялась в течение 24 часов<sup>8</sup>.

Способность эторикоксиба проникать через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в цереброспинальной жидкости в достаточных концентрациях, а также его доказанная эффективность в клинических исследованиях у пациентов с болью в спине, ревматоидным артритом и остеоартрозом обусловила проведение исследования его эффективности при центральной сенситизации.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с перекрестным дизайном пациенты с остеоартрозом коленного сустава принимали эторикоксиб (препарат Аркоксия) в дозе 60 мг в течение четырех недель. Маркерами периферической сенситизации выступали данные Визуальной аналоговой шкалы по оценке интенсивности боли и алгометрии, маркерами центральной сенситизации – клинические корреляции и результаты количественного сенсорного тестирования<sup>9</sup>. Согласно полученным результатам, в группе эторикоксиба порог чувствительности достоверно повышался, то есть снижалась восприимчивость периферических рецепторов к болевым стимулам в области колена и голени. Кроме того, в группе эторикоксиба отмечалось достоверное снижение временной суммации боли по сравнению с плацебо, уменьшались зоны гипералгезии. Авторы сделали вывод о том, что механизм действия эторикоксиба (Аркоксия) реализуется не только через периферические механизмы подавления боли, но и через центральные механизмы путем подавления центральной сенситизации.

В другом исследовании оценивалась эффективность препарата Аркоксия

(эторикоксиба) у пациентов с остеоартрозом и недостаточным ответом на терапию другими НПВП в условиях реальной практики. Исследование продемонстрировало способность препарата Аркоксия уменьшать боль, улучшать функции сустава и качество жизни пациентов. В ходе исследования пациенты сначала получали различную обезболивающую терапию в течение четырех недель: мелоксикам, диклофенак, целекоксиб и другие препараты. После четырех недель терапии основная часть пациентов не достигла снижения болевого синдрома на 50% и все они были переключены на терапию эторикоксибом (Аркоксия) 60 мг и получали ее также в течение четырех недель. Более 66% больных отмечали значимое снижение интенсивности боли на фоне терапии эторикоксибом. Важно, что терапия препаратом Аркоксия способствовала сокращению приема гастропротективных препаратов в два раза и уменьшению количества нежелательных явлений в шесть раз<sup>10</sup>.

По оценкам, скорость наступления обезболивающего эффекта для 60 мг эторикоксиба составляет 30 минут. Это сопоставимо со скоростью наступления эффекта при применении препаратов с быстрым нарастанием максимальной концентрации (например, НПВП в инъекционных формах).

Лечение НПВП чревато развитием целого ряда побочных эффектов: желудочно-кишечных, кардиоренальных, печеночных, почечных, тромбоцитарных. Данные исследования КОРОНА-3 показали, что среди более 21 тыс. пациентов с выраженной болью, нуждающихся в приеме НПВП, 29% имеют риск со стороны ЖКТ, 23% – со сторо-

Неврология

<sup>6</sup> Данилов А.Б. ЦОГ-зависимые механизмы, участвующие в антиноцицептивном действии НПВП на центральном уровне // *Manage Pain*. 2014. № 3. С. 4–8.

<sup>7</sup> Lucas S. The pharmacology of indomethacin // *Headache*. 2016. Vol. 56. № 2. P. 436–446.

<sup>8</sup> Renner B, Zacher J, Buvanendran A. et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery: a pilot study // *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol*. 2010. Vol. 381. № 2. P. 127–136.

<sup>9</sup> Arendt-Nielsen L, Egsgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain*. 2016. Vol. 157. № 8. P. 1634–1644.

<sup>10</sup> Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H. et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial // *Int. J. Rheum. Dis*. 2010. Vol. 13. № 2. P. 144–150.



ны сердечно-сосудистой системы и 10% – смешанный риск<sup>11</sup>.

Метаанализ 176 клинических рандомизированных исследований по оценке эффективности, безопасности и переносимости основных неселективных и селективных НПВП показал, что самым низким риском развития осложнений со стороны ЖКТ отличался эторикоксиб. Риск развития нежелательных явлений у эторикоксиба был ниже, чем у диклофенака, и сопоставим с таковым у целекоксиба<sup>12</sup>.

Некоторые авторы для снижения риска развития нежелательных явлений при терапии неселективными НПВП предлагают включать в схему лечения ингибиторы протонной помпы. Однако метаанализ результатов девяти рандомизированных клинических исследований по сравнительной оценке селективных ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы продемонстрировал, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают гораздо меньшим риском развития осложнений со сто-

роны ЖКТ, особенно у пациентов с высоким риском, по сравнению с комбинацией «НПВП + ингибиторы протонной помпы»<sup>13</sup>.

По оценке Б.В. Заводовского и соавт. (2015), понятие «кардиотоксичность НПВП», описанное в различных исследованиях, представляется недостаточно определенным, так как объединяет в одну группу пациентов с разнообразной кардиологической патологией. Сравнение безопасности НПВП в отношении сердечно-сосудистой системы в наиболее крупных многоцентровых исследованиях (более 1000 пациенто-лет) показало, что наименьшим риском развития инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти отличался эторикоксиб по сравнению с целекоксибом, ибупрофеном и диклофенаком<sup>14</sup>.

В 2017 г. был опубликован метаанализ, включивший данные 26 рандомизированных и проспективных когортных исследований (n = 226 391), в которых сравнивали риск сердечно-сосудистых осложнений каждого НПВП отдельно с плацебо, неселективными НПВП и коксибами.

Было показано, что все коксибы, за исключением рофекоксиба, не увеличивали риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с неселективными НПВП. При исключении из анализа рофекоксиба риск сердечно-сосудистых осложнений у неселективных и селективных НПВП оказался сопоставим. Авторы метаанализа пришли к выводу о том, что ЦОГ-2-селективности не играет роли в формировании сердечно-сосудистого риска при приеме НПВП<sup>15</sup>. Завершая выступление, О.С. Давыдов констатировал, что при высоком риске осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы НПВП не применяются. Однако при умеренном риске желудочно-кишечных осложнений и умеренном/высоком риске сердечно-сосудистых осложнений можно назначить напроксен с ингибиторами протонной помпы или эторикоксиб, а при высоком желудочно-кишечном риске – эторикоксиб с ингибиторами протонной помпы. Раннее назначение препарата позволит выиграть время и предотвратить развитие хронической боли.



К.м.н.  
А.И. Исайкин

### Время лечить, а не наблюдать, или Принципы лечения неспецифической боли в спине

Представляя современные принципы лечения неспецифической боли в спине, к.м.н. Алексей Иванович ИСАЙКИН, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, опирался на международные рекоменда-

ции. Согласно английским рекомендациям 2016 г., лечение пациента с неспецифической болью в спине должно начинаться с формирования у него правильного представления о заболевании, ранней активизации и использования активных стратегий преодоления<sup>16</sup>. При этом психологические методы лечения, особенно у па-

<sup>11</sup> Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2 // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 8. С. 600–606.

<sup>12</sup> Van Walsem A., Pandhi S., Nixon R.M. et al. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis // Arthritis Res. Ther. 2015. Vol. 17. ID 66.

<sup>13</sup> Jarupongprapa S., Ussavasodhi P., Katchamart W. et al. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis // J. Gastroenterol. 2013. Vol. 48. № 7. P. 830–838.

<sup>14</sup> Zingler G., Hermann B., Fischer T., Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risk // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 9. № 11. P. 1479–1492.

<sup>15</sup> Gunter B.R., Butler K.A., Wallace R.L. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis // J. Clin. Pharm. Ther. 2017. Vol. 42. № 1. P. 27–38.

<sup>16</sup> Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline, No. 59. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016.



## Сателлитный симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

циентов с высокой степенью психологического дисбаланса, имеют решающее значение. Наиболее эффективный способ – когнитивно-поведенческая терапия в рамках комплексного подхода, совместно с лечебной физкультурой и/или мануальной терапией. Нейровизуализация в отсутствие «красных флажков» не рекомендована даже при наличии признаков радикулопатии. Наиболее эффективной фармакотерапевтической стратегией признано применение НПВП с учетом возможных осложнений, индивидуальных особенностей пациента, в минимально возможной эффективной дозировке и в течение наименьшего срока в сочетании с гастропротекторами. Для лечения боли в поясничной области в отсутствие тревожных депрессивных нарушений не показаны антидепрессанты, а также не рекомендованы противосудорожные средства для лечения люмбагии без корешковой симптоматики. При решении вопроса о проведении нейрохирургического вмешательства обязательно должны учитываться такие факторы, как индекс массы тела, курение и наличие психоэмоциональных расстройств. Не рекомендована замена диска пациентам с болью в поясничной области, как и установка им стабилизирующих систем. В американских рекомендациях 2017 г., которые в большей степени рассчитаны на врачей общей практики и отчасти созвучны европейским рекомендациям, при острой боли в спине отдается предпочтение немедикаментозным способам лечения: поверхностному

тепловому массажу, акупунктуре, мануальной терапии, хотя эффективность этих методов имеет низкий уровень доказательности<sup>17</sup>. Если планируется медикаментозная терапия, то приоритет имеют НПВП и миорелаксанты. Лечение хронической боли в спине также следует начинать с немедикаментозных способов, руководствуясь мультидисциплинарным подходом с использованием как психологических, так и физических методов. При недостаточной эффективности переходят к медикаментозной терапии. Препаратами первой линии признаны НПВП, а препаратами второй линии – трамадол или дулоксетин. Опиоиды назначаются только в исключительных случаях, когда потенциальная польза превышает риски<sup>18</sup>. В систематическом Кокрейновском обзоре 2016 г. подтверждена эффективность НПВП в лечении острой и особенно хронической боли в поясничной области<sup>19</sup>. Не получено существенных различий в уменьшении боли при использовании различных групп НПВП, при этом селективные ингибиторы ЦОГ-2, в частности эторикоксиб (Аркоксиа), оказывают меньшее негативное влияние на ЖКТ. Аркоксиа, будучи высокоселективным ингибитором ЦОГ-2, характеризуется быстрым и длительным эффектом. Так, препарат начинает действовать через 24 минуты с момента приема внутрь, а эффект сохраняется на протяжении 24 часов<sup>20</sup>. Благоприятный профиль безопасности в отношении ЖКТ считается одним из самых важных преимуществ эторикокси-

ба. При приеме Аркоксиа в дозах 60, 90 и 120 мг частота перфораций и кровотечений из верхнего отдела ЖКТ на 50% ниже таковой у традиционных НПВП<sup>21</sup>. Сравнительное когортное исследование, проведенное в Нидерландах, показало, что по безопасности этот препарат превосходит неселективные НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы<sup>22</sup>.

По данным малоинвазивных диагностических исследований, чаще всего источником неспецифической боли в спине выступает дискогенная патология, на которую приходится до 40% случаев. Второе место занимают фасеточные боли (20–40%), за которыми следуют боли в крестцово-подвздошном сочленении (17–30%).

Нейроортопедическое обследование позволяет с высокой вероятностью определить основной источник боли для последующего дифференцированного лечения методом мануальной терапии, блокад, физиотерапии или нейрохирургического вмешательства.

Дискогенная патология может проявляться в виде дискогенной боли (вариант скелетно-мышечной боли, аксиальная боль) или дискорадикалярного конфликта (радикулярная боль, люмбоишиалгия). В постановке диагноза в первую очередь следует опираться на клинические критерии. Нейровизуализация (МРТ или КТ) имеет высокую чувствительность при низкой специфичности, к тому же обнаруженные изменения далеко не всегда становятся источником боли. Результаты МРТ необходимо трактовать в рамках имеющейся клинической картины. Какие

Неврология

<sup>17</sup> 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 2017 // *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 166. № 7. P. 514–530.

<sup>18</sup> Chou R., Deyo R., Friedly J. et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline // *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 166. № 7. P. 480–492.

<sup>19</sup> Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 2. CD012087.

<sup>20</sup> Takemoto J.K., Reynolds J.K., Remsberg C.M. et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib // *Clin. Pharmacokinet.* 2008. Vol. 47. № 11. P. 703–720.

<sup>21</sup> Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.

<sup>22</sup> Van der Linden M.W., Gaugris S., Kuipers E.J. et al. COX-2 inhibitors: complex association with lower risk of hospitalization for gastrointestinal events compared to traditional NSAIDs plus proton pump inhibitors // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2009. Vol. 18. № 10. P. 880–890.



данные МРТ можно соотносить с клиническими находками? Это различные варианты трещин фиброзного кольца, которые выглядят на МРТ как зоны повышенного МР-сигнала в задних отделах фиброзного кольца в T2-режиме. Золотым стандартом считается провокационная дискография, однако метод относится к инвазивным. Пациенты, которым проводилась провокационная дискография, в дальнейшем чаще нуждались в нейрохирургическом вмешательстве.

Грыжа диска тоже имеет значение в развитии дискогенной патологии. Среди грыж диска выделяют:

- протрузии, когда фрагмент выпавшего диска в любой плоскости не превышает его основания;
- экструзии, которые в большей степени характерны для радикулопатии, когда величина выпавшего фрагмента в любой плоскости превышает его основание;
- секвестрированные грыжи диска, которые начинают терять связь с основанием.

Данные литературы и собственный клинический опыт показывают, что именно секвестрированные грыжи диска лучше всего подвергаются обратному регрессу, в том числе с уменьшением размеров. О дискогенном характере боли также говорят изменения в субхондральных отделах тел позвонков по типу Modik. А.И. Исайкин более подробно остановился на методах интервенционной медицины для лечения болевого синдрома. Показаниями для лечения боли в спине с помощью блокад считается отсутствие результатов традиционной консервативной терапии, побочные эффекты системного лечения, усиление боли и желание самого пациента.

Лечение дискогенной боли предусматривает использование целого спектра манипуляций, локальное введение кортикостероидов и местных анестетиков, ингибиторов факторов некроза опухоли альфа, чрескожную аннулопластику, радиочастотную денервацию коммунантных ветвей и т.п.

Другим частым источником боли в спине является поражение фасеточных суставов, которое имеет следующие нейровизуализационные критерии:

- степень 1 – легкие дегенеративные изменения, сужение суставной щели менее 2 мм и/или небольшие остеофиты;
- степень 2 – умеренные дегенеративные изменения, сужение суставной щели менее 1 мм, и/или умеренные остеофиты, и/или субхондральные эрозии;
- степень 3 – тяжелые дегенеративные изменения, сильное сужение суставной щели, крупные остеофиты и субхондральные эрозии.

Стандартом диагностики считается проведение блокад фасеточных суставов. Блокады имеют значение и для лечения болевого синдрома. При их недостаточной эффективности дополнительным методом лечения может стать денервация, которая проводится под рентген-контролем. Системный обзор литературы подтвердил эффективность периастикулярных блокад нервов и радиочастотной денервации.

Дисфункция крестцово-подвздошных сочленений (КПС) зачастую становится причиной неспецифической боли в спине. К факторам, предрасполагающим к развитию КПС, относятся пожилой возраст, асимметрия длины ног, врожденные

аномалии строения позвоночника, длительное напряжение, беременность и предшествующие операции на позвоночнике. Корректная постановка диагноза «дисфункция КПС» предусматривает наличие типичной клинической картины, положительных провокационных тестов, характерных для патологии КПС, и положительных результатов диагностической блокады КПС, выполненной под рентгеновским контролем.

Инвазивные методы лечения дисфункции КПС включают внутриастикулярные и периастикулярные блокады местных анестетиков и глюкокортикостероидов, радиочастотную денервацию КПС и стабилизирующие операции КПС. Наиболее эффективным методом в лечении синдрома КПС признаны внутриастикулярные и периастикулярные блокады и радиочастотная денервация с охлаждающим электродом.

Можно сделать вывод о том, что дифференцированный подход в оценке основного источника боли с последующим таргетным воздействием на него с помощью блокад и методом радиочастотной денервации обеспечивает хороший результат в виде уменьшения болевого синдрома, улучшения качества жизни и психоэмоционального статуса, что, по словам А.И. Исайкина, согласуется с данными литературы.

## Заключение

Современные подходы к лечению неспецифической скелетно-мышечной боли предусматривают своевременное устранение острой боли, отека и воспаления, препятствуя хронизации болевого синдрома. Селективный ингибитор ЦОГ-2 эторикокиб (Аркоксиа) обладает быстрым началом действия и длительным анальгетическим и противовоспалительным эффектом. Представленные докладчиками результаты клинических исследований и рутинной практи-

ки демонстрируют не только эффективность препарата Аркоксиа в купировании болевого синдрома, но и низкий риск развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений на фоне его приема. Обезболивающий эффект препарата Аркоксиа, обусловленный влиянием на периферические и центральные механизмы развития боли, и хороший профиль безопасности расширяют возможности оказания эффективной врачебной помощи пациентам с болевым синдромом. \*





# Три возраста тревожности

*Постоянно ускоряющийся темп жизни, стрессы, высокие психоэмоциональные нагрузки обуславливают рост частоты психопатологических состояний, а повышенная тревожность становится неотъемлемой чертой многих людей XXI в. Тревожным расстройствам сопутствуют стойкие симптомы тревоги и страха, которые снижают работоспособность и качество жизни, увеличивают риск развития сердечно-сосудистых и церебрально-сосудистых заболеваний, когнитивных нарушений. Принципы диагностики и ведения пациентов с тревожными расстройствами были рассмотрены на симпозиуме, организованном при поддержке компании «Эгис» в рамках XIV ежегодной конференции, посвященной памяти академика А.М. Вейна. Председателем симпозиума выступил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии РМАНПО Олег Семенович ЛЕВИН.*



Д.м.н.  
А.В. Васильева

Открыла симпозиум д.м.н. Анна Владимировна ВАСИЛЬЕВА, ведущий научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург), сообщением о методах коррекции симптомов повышенной тревожности у молодого населения (согласно Всемирной организации здравоохранения, молодыми считаются люди в возрасте наибольшей активности 18–44 лет).

Согласно экзистенциальной теории психолога С. Мадди, человек всегда совершает выбор между будущим и прошлым. Выбирая будущее, личность выбирает неизвестность, что провоцирует развитие и усиление тревоги. Однако если личность

## Тревога у молодых

выбирает прошлое, у нее развивается чувство вины за упущенные возможности, поэтому для личностного развития благоприятным является выбор в пользу будущего, то есть принятие тревоги.

На протяжении жизни человек проходит различные кризисы идентичности. Для людей молодого возраста характерны противоречия между потребностью в личностной автономии и потребностью в отношениях с окружающими людьми. Кризис идентичности молодых женщин связан с определенными личными и социальными достижениями (замужество, рождение ребенка). У женщин, не достигших своевременно этих целей, высока вероятность развития тревожных расстройств.

В молодом возрасте, как правило, манифестируют основные психотические расстройства. Например, дебют шизофрении происходит в возрасте 18–35 лет, биполярного аффективного расстройства – в 19–21 год. Шизоаффективное расстройство впервые отмечается в возрасте ранней зрелости. Такие психические нарушения, как расстройства личности, манифестируют

либо в позднем подростковом, либо раннем взрослом возрасте. К основным симптомам, характерным для большей части расстройств личности, относятся неформулируемая тревога, тревожно-фобические состояния, неврастения и др. Широко распространенные тревожные расстройства невротического уровня (специфические фобии, обсессивно-компульсивное, посттравматическое стрессовое, генерализованное тревожное, паническое расстройство) дебютируют в среднем в 21 год. Тревожные расстройства включают в себя когнитивный, поведенческий, эмоциональный, вегетативный, моторный, соматический и косвенный компоненты. Тревога не всегда оценивается пациентами как эмоциональное расстройство. Часто они фиксируются именно на вегетосоматических проявлениях тревоги и дальше интерпретируют тревожное состояние как реакцию на неблагоприятное физическое самочувствие. По данным эпидемиологических исследований, тревожными расстройствами чаще страдают женщины. Таким образом, тревожные расстройства представ-





## Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

ляют собой попытки избегания опыта, связанного с имеющимися у индивида когнитивными и/или физиологическими уязвимостями, развивающиеся по принципу негативного подкрепления. Пациент стремится избежать контакта с личными событиями, которые вызывают негативные переживания (боль, страх, чувство одиночества, тревоги, травматические воспоминания), и поэтому пытается изменить их форму, частоту и подтекст, в котором они могут произойти. При этом он постоянно оценивает внутреннее состояние. Стратегия избегания и контроля пугающих ситуаций оправдывается в первую очередь плохим самочувствием. Часто это приводит к тому, что пациенты жалуются не на тревогу, а на ее соматические последствия.

Лечение тревожных расстройств включает методы психотерапии и фармакотерапии. Такая комплексная терапия при депрессивно-тревожных состояниях позволяет уменьшить депрессию и тревогу, давая доступ к чувствам, подавленным основными аффектами, и лучше понять сущность нарушения. Редукция острых симптомов (тревоги, тяжелой депрессии) уменьшает чувство беспомощности пациента, улучшает его когнитивные функции.

Основная задача психотерапии – помочь пациенту принять весь спектр субъективных переживаний, включая дезадаптивные мысли, переживания и чувства, в попытке добиться желаемого изменения поведения с целью улучшения качества жизни, а также сформулировать собственные цели, для достижения которых он готов испытывать дискомфорт. Пациентов последовательно поощряют прочувствовать в полной мере

переживания без обращения к защитам, продвигаясь на пути к поставленной цели. Другая задача – помощь в идентификации собственных целей и трансформация их в специфические поведенческие задачи.

Использование лекарственных препаратов усиливает чувство безопасности, предоставляет пациенту возможность решить больше проблем во время психотерапии. На фоне фармакотерапии у пациентов с тревожными расстройствами улучшается способность к адаптации, появляется возможность искать новые жизненные стратегии.

Одним из препаратов, прочно вошедших в клиническую практику для лечения психовегетативных расстройств, является тофизолам (Грандаксин), обладающий вегетокорректирующей активностью. Препарат хорошо зарекомендовал себя как анксиолитик и психовегетативный регулятор при самых разных состояниях, в том числе вегетативной дистонии. Грандаксин нормализует психоэмоциональный фон и вегетативный баланс организма. Вследствие атипичности химической структуры в отличие от классических бензодиазепиновых производных Грандаксин в терапевтических дозах практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены. При этом принципиально важно отсутствие у данного препарата выраженного седативного и миорелаксирующего, а также кардиотоксического действия.

Благодаря тому что Грандаксин быстро устраняет тревогу и вегетативные расстройства, можно рекомендовать однократный прием одной-двух таблеток при коротком воздействии стрессогенного фактора. Как показало плацебоконтролируемое иссле-

дование, уже через 60 минут после приема одной таблетки Грандаксина уровень тревоги снижался на 28%<sup>1</sup>.

Больным с психовегетативным синдромом назначают препарат в дозе 150 мг в сутки в течение четырех недель. При лечении тревожных расстройств препарат принимают по одной-две таблетки два-три раза в сутки в течение двух-трех месяцев. При длительно текущих психосоматических заболеваниях дозу Грандаксина можно увеличивать до шести таблеток в сутки с длительностью терапии до трех месяцев.

Другое эффективное анксиолитическое средство небензодиазепинового ряда для лечения различных видов тревожно-депрессивных расстройств – бупирон (Спитомин). Механизм его действия связан с влиянием на серотонинергическую и дофаминергическую системы. Препарат селективно блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга. Кроме того, бупирон – селективный частичный агонист 5-НТ<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов. Бупирон не оказывает отрицательного влияния на психомоторные функции, не вызывает толерантности, лекарственной зависимости и синдрома отмены. Препарат Спитомин назначают при генерализованном тревожном расстройстве, панических расстройствах, синдроме вегетативной дисфункции, в качестве вспомогательной терапии алкогольного абстинентного синдрома и депрессивных расстройств.

А.В. Васильева привела данные о лечении препаратом панических расстройств. Пациенты получали Спитомин по 10 мг три раза в день в течение шести не-

психиатрия

<sup>1</sup> Арушанян Э.Б., Байда (Мастягина) О.А., Мастягин С.С., Попов А.В. Хронобиологические особенности влияния тофизолама на вариabельность сердечного ритма у человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68. № 4. С. 36–39.



дель и проходили индивидуальную когнитивно-поведенческую психотерапию (12–15 сессий). Комплексный подход (препарат Спитомин + когнитивно-поведенческая психотерапия) демонстрировала положительную динамику: снижался уровень тревоги (и психический, и соматический ее компонент), нормализовалось настроение, улучшалось общее клиническое состояние при сохранении склонности к переживанию тревоги, обусловленной качествами личности респондентов<sup>2</sup>. Эффективность бупирона в лечении пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами подтверждают результаты и других исследований. Так,

в ряде работ показано отличие бупирона от классических анксиолитиков: он не обладал седативным, снотворным и миорелаксирующим эффектом<sup>3</sup>. Кроме того, бупирон усиливал антидепрессивное и уменьшал побочное действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Добавление бупирона к СИОЗС в течение четырех недель позволило в два раза уменьшить симптомы депрессии и достичь ремиссии у 54% пациентов, принимавших ранее СИОЗС без эффекта. Препарат оказывал анксиолитическое и антидепрессивное действие, нормализуя работу серотонинергической и дофаминергической систем<sup>4</sup>.

Одна из основных причин отказа от терапии антидепрессантами – возникновение таких нежелательных явлений, как сексуальные нарушения. Согласно данным исследований, бупирон улучшал сексуальные функции у шести из десяти пациентов обоего пола с сексуальными расстройствами, обусловленными приемом СИОЗС.

Таким образом, лечение тревожных расстройств у пациентов молодого возраста должно быть комплексным и включать современные методы лекарственной терапии и психотерапии, что позволит устранить симптомы тревожного состояния, снизить выраженность психических и соматических проявлений.



К.м.н.  
А.В. Федотова

Доцент кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Анастасия Валерьевна ФЕДОТОВА акцентировала внимание участников симпозиума на проблеме распространения тревожных расстройств среди женского населения.

Встречаемость тревожных расстройств в популяции на протяжении последних лет стремительно растет, чему есть

### Тревога у женщин

несколько причин, среди которых не только стресс и изменения социально-экономических условий, но и улучшение методов диагностики. На сегодняшний день тревожным расстройствам подвержены все социальные слои и возрастные группы. Однако симптомы тревожных расстройств в женской популяции встречаются в три раза чаще по сравнению с мужской и часто приобретают хронический характер.

В основе формирования острого и хронического стресса как причины многих тревожно-депрессивных состояний лежит «срыв» адаптационных возможностей организма. Этот «срыв» может проявляться в виде соматовегетативных нарушений, аффективных расстройств или их сочетания. Тревога относится к числу наиболее распространенных неспецифических феноменов,

входящих в структуру как психопатологических, так и различных соматических расстройств. Выделяют два вида тревоги (отрицательного эмоционального переживания, обусловленного ожиданием чего-то опасного, имеющего диффузный характер и не связанного с конкретным событием): нормальную (адаптивную) и патологическую (дезадаптивную).

Нормальная тревога связана с угрожающей ситуацией, усиливается адекватно ей в условиях субъективной значимости выбора, при недостаточности информации, в условиях дефицита времени. Физиологическое значение тревоги состоит в мобилизации организма для быстрого достижения адаптации. В отличие от нормальной патологическая тревога может провоцироваться внешними обстоятельствами или внутренними

<sup>2</sup> Васильева А.В., Караваева Т.А., Полторац С.В., Чехлатый Е.И. Применение Спитомина (бупирон) в комбинированной терапии панического расстройства // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 11. С. 63–71.

<sup>3</sup> Newton R.E., Marunycz J.D., Alderdice M.T., Napoliello M.J. Review of the side-effect profile of buspirone // Am. J. Med. 1986. Vol. 80. № 3B. P. 17–21.

<sup>4</sup> Dimitriou E.C., Dimitriou C.E. Buspirone augmentation of antidepressant therapy // J. Clin. Psychopharmacol. 1998. Vol. 18. № 6. P. 465–469.



## Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

причинами. Этот вид тревоги не связан с реальной угрозой и не адекватен значимости ситуации. Патологическая тревога имеет конкретные клинические проявления. Тревожные симптомы приобретают клиническую значимость, когда их выраженность достигает тяжелой степени, они не купируются в течение длительного времени, развиваются при отсутствии стрессорных факторов и не поддаются контролю, а также нарушают физическое, социальное или профессиональное функционирование индивидуума.

Можно выделить две основные группы симптомов тревоги: психические и соматические. Психические симптомы тревоги включают в себя постоянное или периодически возникающее чувство тревоги, беспокойство по мелочам, ощущение напряжения и скованности, невозможность сконцентрироваться, быструю утомляемость, затруднения засыпания и поверхностный, неглубокий сон, страхи. К соматическим проявлениям относятся полисистемность, неспецифичность и отсутствие схожести с известными соматическими заболеваниями. Чаще всего встречаются учащенное сердцебиение и «перебои» в работе сердца, приливы жара или холода, потливость, ощущение «кома» в горле, тошнота, ощущение вздутия живота, учащенное мочеиспускание, сухость во рту, головокружение, предобморочные состояния, боли в мышцах.

Коморбидность тревоги и депрессии достигает 70%, и нередко трудно отличить одно состояние от другого. В таких случаях говорят о смешанном тревожно-депрессивном расстройстве. Среди факторов риска развития депрессий у женщин – собственный и семейный анамнез, детский анамнез утраты родителя, физического или сексуального насилия, прием оральных конт-

рацептивов, особенно с высоким содержанием прогестерона, стимуляторов гонадотропинов для лечения бесплодия, постоянные психосоциальные стрессы, потеря системы социальной поддержки или угроза потери.

Депрессии у женщин по сравнению с мужчинами имеют характерные особенности: раннее начало и рекуррентное течение, длительные эпизоды, сезонные и атипичные проявления, сочетание с тревогой, стрессами, фобиями, мигренью и нарушениями функций щитовидной железы. Кроме того, на развитие депрессии у женщин большое влияние оказывают эндо- и экзогенные половые гормоны.

В основе женских тревожно-депрессивных расстройств лежат социальные (полоролевые стереотипы, конфликт ролей), биологические (флюктуация уровня эстрогена) и психологические факторы (повышенная эмоциональность, ранимость, чувствительность). Пик развития тревожно-депрессивных расстройств приходится на возраст 30–40 лет. При этом в разных возрастных периодах доминируют определенные типы тревожных состояний.

В школьном возрасте увеличивается базовая тревожность, повышается риск развития фобических реакций и синдрома гиперактивности с дефицитом внимания. У подростков отмечается нарушение пищевого поведения, предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое напряжение.

Известно, что психопатологические синдромы, связанные с менструальным циклом, имеют место у 75–90% женщин. Распространенность клинически верифицированного предменструального синдрома составляет 13–26%. После 30 лет предменструальный синдром встречается у каждой второй женщины. В клинической картине предменструального

синдрома сочетаются тревожно-депрессивные синдромы и соматовегетативные жалобы. Всего насчитывается около 150 симптомов предменструального синдрома в различных сочетаниях. Наиболее часто встречаются увеличение веса, раздражительность, плаксивость, немотивированный страх, нарушение сна и координации. Предменструальное дисфорическое расстройство возникает у 30–97% женщин, перенесших депрессию, и характеризуется четко выраженной депрессивной симптоматикой. Больные жалуются на быструю утомляемость, тревогу, выраженное изменение аппетита, эмоциональную лабильность, тоску, апатию, печаль, самоосуждение, снижение интереса к жизни, патологическую сонливость или бессоницу.

В клинической практике часто встречаются тревожно-депрессивные расстройства у беременных. Беременность – не протективный и не провоцирующий фактор для развития тревоги и депрессии, но распространенность тревожно-депрессивных расстройств у беременных составляет 20%. Максимально уязвимый период – третий триместр. Ситуация осложняется тем, что о подобных симптомах беременные сообщают крайне редко и с неохотой, поскольку из-за распространенного социального стереотипа думают, что должны ощущать радость и счастье. Если вовремя не уделить внимание проблеме тревоги и депрессии, это может привести к негативному влиянию на плод, повышению риска развития поздней депрессии, плохому уходу и вскармливанию ребенка после деторождения и в тяжелых случаях – детоубийству.

После родов многие женщины испытывают так называемый синдром грусти рожениц, который обнаруживается более чем в 85% случаев. Он характеризу-

психиатрия



ется тревожностью, беспокойством, лабильностью настроения, подавленностью, плаксивостью, нарушением аппетита и сна. К психосоциальным факторам риска послеродовой депрессии относятся предшествующие стрессовые ситуации, слабая социальная поддержка, низкий семейный доход, неуверенность в собственных силах и знаниях по уходу за ребенком, слабые материнские чувства.

На средний возраст приходится пик развития тревожных расстройств, появляются сексуальные дисфункции, зависимости. У женщин пожилого возраста развиваются пре- и постменопаузальные расстройства. Пре- и климактерический период сопровождается перестройкой всего организма, и женщине непросто психологически справиться с этими переменами. Среди биологических факторов риска развития тревожных расстройств можно выделить снижение секреции половых гормонов и отсутствие их циклических изменений, повышение уровня гонадотропинов. Существуют психосоциальные факторы, влияющие на психическое состояние женщины в этот период, такие как семейные проблемы, соотношение пережитого и неисполненного, изменение восприятия себя как женщины, синдром «пустого гнезда», профессиональная невостребованность, материальные проблемы. В климактерическом периоде в 75% случаев имеет место выраженная эмоциональная окраска, в 13% случаев развиваются выраженные невротические расстройства, а в 10% случаев – депрессия. В момент тревоги женщина может отмечать приливы жара, гипергидроз, учащенное сердцебиение, нарушения сна, выраженную эмоциональную неустойчивость, лабильность артериального давления, ознобы.

При тревожно-депрессивных расстройствах оптимальным яв-

ляется сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Из нелекарственных методов пациентам с тревожными расстройствами показаны лечебная физкультура, различные виды психотерапии. При выборе лекарственного метода лечения важно учитывать не только тип и выраженность расстройства, но и факторы, приводящие к его развитию, длительность расстройства, его динамику, коморбидные заболевания, возраст пациента и его ожидания от терапии.

Основные группы противотревожных препаратов: транквилизаторы, нейролептики, антидепрессанты. В настоящее время для лечения тревожных расстройств широко используются анксиолитики, среди которых ведущее место занимают бензодиазепины. Они моделируют работу ГАМК<sub>A</sub>-рецептора и воспроизводят действие так называемых эндозепинов – естественных бензодиазепинов мозга. К важным клиническим эффектам бензодиазепинов относятся быстрота и сила действия, широкий спектр терапевтической активности, низкая летальность при передозировке, незначительная нежелательная интеракция с психотропными и соматотропными препаратами. Бензодиазепиновые препараты назначаются для купирования острых симптомов тревоги как средства «скорой помощи».

Один из наиболее распространенных анксиолитиков – тофизопам (Грандаксин). Он усиливает тормозное влияние ГАМК в центральной нервной системе за счет повышения чувствительности ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов. Противотревожный эффект Грандаксина проявляется уже после приема первой таблетки. Терапевтический эффект препарата обусловлен механизмом его действия. Грандаксин селективно связывается с омега-2 под-

типом бензодиазепиновых рецепторов, ответственных за анксиолитический эффект, но не связывается с омега-1 подтипом бензодиазепиновых рецепторов, вызывающих седацию. Благодаря этому Грандаксин не снижает концентрацию внимания и скорость реакции. Грандаксин не вызывает привыкания и лекарственной зависимости, что позволяет принимать его длительное время. О безопасности Грандаксина также свидетельствует тот факт, что он разрешен со второго триместра беременности.

При предменструальном синдроме Грандаксин рекомендуют принимать за семь – десять дней до начала менструации. Две таблетки Грандаксина в сутки улучшают состояние при синдроме гипервентиляции, тревожности, депрессии, боли, облегчают расстройства сна у 90% пациенток с предменструальным синдромом.

Пациенткам с тревожными расстройствами показан прием препарата в течение одного – трех месяцев. Включение Грандаксина в схему лечения больных с тревожно-депрессивными нарушениями способствует улучшению качества сна, уменьшению астенических синдромов и положительно влияет на гипервентиляционные проявления.

Грандаксин также облегчает климактерические симптомы, в основном психоэмоциональные и нейровегетативные, и может выступать в качестве альтернативы заместительной гормональной терапии.

В заключение А.В. Федотова подчеркнула необходимость диагностики и своевременного лечения тревожных расстройств, поскольку они являются независимыми факторами риска для многих заболеваний, оказывают негативное влияние на качество жизни женщин, ухудшают их физическую, психическую и социальную адаптацию.





Профессор, д.м.н.  
О.С. Левин

Как образно заметил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии РМАНПО Олег Семенович ЛЕВИН, человеческая ментальная жизнь соткана из тревоги. Тревога – нормальное функциональное состояние, которое может возникать при отсутствии явной психиатрической патологии практически у любого человека.

Система, ответственная за реагирование на угрозы окружающего мира и формирующая чувство тревоги, состоит из миндалины, островка, вентрального стриатума, гипоталамуса, околоводопрводного серого вещества, передней поясной коры и префронтальной коры головного мозга. Миндалина играет ключевую роль в этой системе, обеспечивает мгновенную эмоциональную оценку поступающей информации, выборочно реагирует на угрозы и генерирует чувство тревоги. Гиппокамп и префронтальная кора головного мозга регулируют эмоциональный ответ посредством когнитивной оценки потенциальной угрозы, а также подавляют вегетативную и аффективную реакцию, когда она перестает соответствовать ситуации. Таким образом, регуляция эмоций обеспечивается балансом взаимодействия гиппокампа и префронтальной коры и миндалины.

В основе страха и тревоги лежит совершенно нормальная эмоция. Однако в пожилом возрасте тревога и страх, усиливаясь под влиянием жизненных условий, могут

### Тревога у пожилых

приобретать патологическую форму. Тревожное расстройство наряду с депрессией и деменцией – основной тип расстройств пожилого возраста.

Тревожные расстройства – группа феноменологически близких, но этиопатогенетически различных психопатологических состояний. Принято выделять первичные, вторичные и ситуативные тревожные расстройства. К первичным тревожным расстройствам относят генерализованное тревожное, паническое, посттравматическое стрессовое, обсессивно-компульсивное расстройства, специфические и социальные фобии, тревожную депрессию. Вторичные тревожные расстройства могут возникать как закономерное проявление других заболеваний (эпилепсии, тиреотоксикоза, феохромоцитомы, гипогликемии, стенокардии, бронхиальной астмы, мигрени, вестибулярной дисфункции, нарушений равновесия). Наконец, ситуативная тревога может развиться в ответ на стресс, в том числе при возникновении соматического заболевания или госпитализации.

У лиц пожилого возраста наиболее часто встречаются генерализованное тревожное и фобические расстройства (агорафобия, астазобазофобия, амнестикобия). Между тем в клинической практике нередко возникают трудности при выявлении тревожных расстройств у пожилых пациентов. Это связано с тенденцией приписывать симптомы физическим недугам, ограничением критики, амнезией, отсутствием валидных инструментов скрининга.

Для пожилых пациентов характерно сочетание тревожных расстройств с депрессией. Тревога – первое эмоциональное расстройство, которое развивается при нейродегенеративных патологиях. Постепенно тревога

обрастает депрессивными чертами, превращается в тревожную депрессию, а позже – в апатию. Тревожная депрессия – частая форма тревожного нарушения у пациента пожилого возраста, которая характеризуется относительно низким терапевтическим ответом.

Существуют определенные факторы риска развития тревожных нарушений: женский пол, депрессия, когнитивные нарушения, пожилой возраст, соматические заболевания, низкая самооценка здоровья, невротизм, психосоциальный стресс, злоупотребление алкоголем и лекарственными препаратами, отягощенный семейный анамнез и др. К защитным факторам можно отнести социальную поддержку, физическую активность, когнитивную стимуляцию, социальную активность, эффективные стратегии самозащиты.

Недооценка тревожного расстройства у пациентов пожилого возраста может создавать трудности в коррекции симптомов и предопределять прогрессирование соматического заболевания, формирование нейродегенеративной патологии. В пожилом возрасте могут развиваться долговременные осложнения тревожных расстройств. Известно, что хроническая тревога активизирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вызывает повреждение гиппокампа и изменяет активность НМДА-рецепторов. Кроме того, при тревоге повышается продукция пептида бета-амилоида, в случае излишнего накопления оказывающего нейротоксическое действие. При тревожности также происходит укорочение теломеров хромосом. Таким образом, своевременное распознавание и коррекция тревожных расстройств – путь к уменьшению вероятности развития компенсирующих веге-





тативных процессов. Лечение тревоги в пожилом возрасте всегда комплексное. Ведущая роль в лечении отводится психотерапии. Когнитивно-поведенческая психотерапия – наиболее популярный и эффективный вид психотерапии тревожных расстройств. Психотерапевтические приемы следует сочетать с медикаментозной терапией.

В настоящее время для лечения тревожных расстройств у пожилых чаще всего применяют СИОЗС, бензодиазепины и антидепрессанты, которые имеют как достоинства, так и недостатки. Главным достоинством бензодиазепинов считается быстрый гарантированный эффект. Недостатками – риск падения, сонливость, усиление когнитивных расстройств, лекарственная зависимость. К преимуществам антидепрессантов относятся высокий процент улучшения, стойкость эффекта, воздействие на коморбидные состояния, слабым сторонам – медленный терапевтический эффект, относительно частые побочные эффекты, риск падения и геморрагические осложнения.

Среди препаратов для лечения тревоги профессор О.С. Левин выделил буспирон (Спитомин) ввиду его эффективности и безопасности, в том числе у пожилых пациентов. Этот препарат вошел в практику в 1980-е гг., и к настоящему времени накоплена достаточная доказательная база эффективности его использования при различных видах тревожных расстройств.

Спитомин воздействует как на пресинаптические, так и на постсинаптические серотониновые рецепторы, выступая в роли серотонинового стабилизатора. Спитомин не вызывает когнитивных и психомоторных нарушений, выраженного седативного и миорелаксирующего эффекта. Препарат оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие, нормализуя работу серотонинергической и до-

фаминаргической систем. Среди его преимуществ – отсутствие развития лекарственной зависимости.

Спитомин эффективен при различных формах тревожной депрессии. Он показан при генерализованном тревожном расстройстве, паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, синдроме вегетативной дисфункции, алкогольном абстинентном синдроме, предменструальном синдроме, а также в качестве вспомогательного средства при депрессии. Это один из тех немногих препаратов, которые эффективны у пациентов с мозжечковой атаксией. Кроме того, препарат может быть использован для лечения такого осложнения, как лекарственная дискинезия, связанная с применением препаратов леводопы при болезни Паркинсона.

### Заключение

**В** настоящее время в лечении тревожных и депрессивных расстройств у пациентов разных возрастных групп широко применяют такие эффективные противотревожные препараты, как Спитомин и Грандаксин («Эгис»).

Грандаксин (тофизопам) – представитель бензодиазепиновых транквилизаторов. Оказывает анксиолитический эффект, практически не сопровождающийся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным действием. Осуществляет психовегетативную регуляцию, устраняет различные формы вегетативных расстройств, обладает умеренной стимулирующей активностью. Тофизопам в терапевтических дозах не потенцирует действие барбитуратов и этанола. Обладает низкой токсичностью, незначительными побочными эффектами. Прием тофизопама не приводит ни к физической, ни психической зависимости.

Подводя итог, профессор О.С. Левин отметил необходимость контроля возможных побочных эффектов Спитомина, таких как сонливость, головокружение, головная боль, с целью их своевременной коррекции. Буспирон обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и затем исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. В некоторых случаях необходимо снижение дозы. Он подчеркнул, что буспирон (Спитомин) – нейромодулирующий анксиолитик нового класса без седации и привыкания, предназначенный для курсового лечения у больных любого возраста, прежде всего пожилых пациентов. Препарат существенно улучшает результаты лечения больных с разными формами тревожных и депрессивных расстройств.

После повторных назначений препарата не наблюдается развитие толерантности к нему. При использовании тофизопама не отмечено синдрома отмены.

Спитомин (буспирон) – анксиолитик небензодиазепинового ряда. Механизм действия буспирона связан с его влиянием на серотонинергическую и дофаминаргическую системы. Спитомин не нарушает психомоторные функции, оказывает выраженное седативное и миорелаксирующее действие, не вызывает лекарственной зависимости и синдрома отмены. К его преимуществам относятся быстрота наступления эффекта, возможность сочетания с другими психотропными препаратами, отсутствие негативного влияния на сексуальную функцию и массу тела. Буспирон (Спитомин) равен или превосходит бензодиазепины по анксиолитической активности при курсовой терапии, усиливает антидепрессивное и уменьшает побочное действие СИОЗС. \*





# XI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018

## 5–6 июня 2018 г., Москва

*Уважаемые коллеги!*

Национальное общество профилактической кардиологии приглашает вас принять участие в работе XI Международной конференции «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2018», которая состоится 5–6 июня 2018 года в Москве.

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения г. Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза.

Конференция аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

### Основные научно-практические направления конференции

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпидемиологические аспекты
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония: новые подходы
- Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
- Проблема приверженности кардиологических пациентов терапии
- Ожирение и сахарный диабет
- Эффективные подходы к предотвращению мозговых инсультов
- Вторичная профилактика ИБС и цереброваскулярной патологии
- Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
- Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
- Актуальные вопросы борьбы с курением и другими зависимостями
- Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
- Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля
- Роль центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой в оказании помощи лицам высокого риска и больным сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Спортивная медицина: новые подходы и технологии
- Социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения

Научная программа конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, телеконференции, мастер-классы, стендовые доклады, конкурс молодых ученых и конкурс на лучший постерный доклад.

**Победители конкурса молодых ученых и конкурса на лучший постерный доклад награждаются дипломами Общества профилактической кардиологии и ценными призами.**

Полная научная программа конференции будет размещена на сайтах [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru) и [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) в начале мая 2018 года.

Информация о мероприятии представлена на сайтах [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru), [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru), на сайтах наших информационных партнеров, а также в журналах «Кардиология» и «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Профилактическая медицина», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

### Адрес оргкомитета:

ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 247  
Тел./факс +7 (499) 553-69-32, e-mail: [cardioprevent@gnicpm.ru](mailto:cardioprevent@gnicpm.ru)  
Ответственный секретарь конференции – Аушева Аза Камбулатовна, тел. +7 (499) 553-68-71, [aausheva@gnicpm.ru](mailto:aausheva@gnicpm.ru)



# Эволюция представлений о безопасности НПВП

*Широкая востребованность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) обусловлена их универсальным противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием. Они с успехом применяются в терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний. Однако в настоящее время большое значение придается безопасности НПВП. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Сандоз», были представлены данные новейших клинических исследований, в которых оценивались эффективность и переносимость НПВП.*



Д.м.н.  
А.Е. Каратеев

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – эффективный, надежный и удобный инструмент контроля боли, связанной с повреждением и воспалением. В то же время известно, что они могут вызывать серьезные осложнения, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По мнению д.м.н. Андрея Евгеньевича КАРАТЕЕВА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва), для того чтобы предупредить развитие нежелательных реакций, необходимо учитывать механизм действия НПВП, факторы риска развития побочных эффектов и способы их коррекции.

## Желудочно-кишечный риск – оценивая селективность нестероидных противовоспалительных препаратов

В основе действия НПВП – подавление синтеза простагландинов, медиаторов боли и воспаления, за счет ингибирования активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ – ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов. В последние годы были открыты два основных изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 – структурный фермент, обеспечивает синтез простагландинов, регулирующих физиологическую активность клеток. ЦОГ-2 – индуцируемая форма, играет основную роль при патологии, а также принимает участие в синтезе простагландинов, вовлеченных в процессы воспаления и клеточной пролиферации.

По современным представлениям, положительные терапевтические эффекты НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2, а наиболее часто встречающиеся побочные эффекты (поражение ЖКТ, почек, нарушение агрегации тромбоцитов и др.) – с подавлением активности ЦОГ-1. Известно, что ЦОГ-1 регулирует синтез гомеостатических и цитопротективных про-

стагландинов в слизистой оболочке ЖКТ<sup>1</sup>. НПВП блокируют ЦОГ-1, в результате значительно снижается устойчивость слизистой и потенцируется ее повреждение под влиянием кислотно-пептического фактора. Для НПВП-индуцированных гастропатий типично повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ с формированием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки и развитием опасных, угрожающих жизни пациента осложнений: желудочно-кишечных кровотечений, перфорации язв, нарушения проходимости ЖКТ. Следует отметить, что патогенез НПВП-индуцированных гастропатий определяется их системным, а не локальным воздействием на слизистую ЖКТ. Поэтому кишечнорастворимые формы НПВП и лекарственные средства для приготовления растворов, ректальные свечи и инъекционные формы НПВП так же вызывают развитие язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, как и обычные таблетки. НПВП-индуцированные гастропатии возникают на ранних сроках от начала приема лекарственных про-

<sup>1</sup> Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Клинические рекомендации. М.: ИМА-Пресс, 2015.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

средств (первые две недели) и имеют склонность к рецидивам. Частота выявления язв и множественных эрозий в группе пациентов с ревматическими заболеваниями, принимающих НПВП более года и имеющих НПВП-индуцированные язвы в анамнезе, составила 40% (6,5% в группе пациентов, у которых на фоне приема НПВП ранее не определялись подобные изменения)<sup>2</sup>. Поэтому пациенты, впервые начинающие прием НПВП, и пациенты, которые уже перенесли ЖКТ-осложнения, требуют особого внимания со стороны лечащего врача.

НПВП-энтеропатия – еще одно осложнение со стороны ЖКТ. Развитие этого осложнения связано с повышением проницаемости кишечной стенки, делающей ее менее устойчивой к внешним факторам, и перемещением бактерий и их компонентов с развитием хронического воспаления. Наиболее частый симптом этой патологии – малозаметная кровопотеря. Ее источником могут быть труднодиагностируемые изменения слизистой тощей и подвздошной кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии, которая представляет существенную угрозу здоровью. Она ассоциируется со снижением кислородной емкости крови, уменьшением устойчивости к нагрузкам и в конечном счете повышением риска кардиоваскулярных катастроф. Это подтверждает метаанализ 51 рандомизированного исследования (n = 50 116), в котором наличие анемии резко повышало риск сердечно-сосудис-

тых осложнений у пациентов, принимавших НПВП<sup>3</sup>. Так, у пациентов с клинически выраженным снижением гемоглобина (более 20 г/л) частота инфаркта миокарда составила 0,6%, в то время как у пациентов, не имевших признаков анемии, – 0,2%. Аналогично прогрессирование ишемической болезни сердца было отмечено у 1,2 и 0,3% больных.

Менее опасное, но наиболее частое осложнение, связанное с приемом НПВП, – НПВП-ассоциированная диспепсия. Обычно этим термином обозначают все неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса. Диспепсия не угрожает жизни больных, но существенно влияет на качество жизни и является основным субъективным критерием переносимости НПВП. Именно из-за диспепсии более 10% больных прекращают прием препаратов.

Какие НПВП можно считать безопасными в отношении развития желудочно-кишечных осложнений? Говоря о неселективных НПВП, А.Е. Каратеев привел в пример кетопрофен, который обладает мощным и быстрым эффектом, имеет хороший профиль безопасности и уже более 45 лет используется в клинической практике. При сравнении риска развития желудочно-кишечных осложнений на фоне различных НПВП кетопрофен превзошел по безопасности более селективные НПВП<sup>4</sup>. Кетопрофен продемонстрировал благоприятное соотношение по показателю «риск – польза» при остеоартрите (19 880 пациентов старше 60 лет). Общую эффектив-

ность лечения пациенты оценили как 70,7%, а безопасность – как 60,8%. Частота побочных эффектов составила 13,5%, на долю серьезных желудочно-кишечных осложнений пришлось всего 0,03%<sup>5</sup>.

Мощным обезболивающим противовоспалительным потенциалом и высоким уровнем ЖКТ-безопасности характеризуется эторикоксиб – наиболее селективный ЦОГ-2-ингибитор (соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/2 – 344). Риск развития желудочно-кишечных осложнений при приеме эторикоксиба не выше, чем на фоне плацебо, и на 40–50% ниже, чем при использовании неселективных НПВП. Частота развития язв желудка на фоне эторикоксиба была в 2,1 раза ниже, чем у ибупрофена, и в 3,4 раза ниже, чем у naproxena (оба неселективные НПВП)<sup>6</sup>.

Отличную переносимость эторикоксиба подтвердила программа MEDAL – самое крупное и длительное исследование НПВП в мире<sup>7</sup>. 34 701 пациент с остеоартритом/ревматоидным артритом в среднем в течение полутора лет непрерывно принимали НПВП: эторикоксиб в дозе 60 или 90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Дизайн MEDAL моделировал реальную клиническую практику и допускал использование гастропротекторов при серьезных факторах риска осложнений со стороны ЖКТ и аспирина в низкой дозе при сердечно-сосудистых факторах риска. При сравнимой эффективности общая частота осложнений со стороны ЖКТ на фоне эторикоксиба оказалась ниже, чем на фоне приема диклофенака, –

Неврология

<sup>2</sup> Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска // Терапевтический архив. 2008. № 5. С. 62–66.

<sup>3</sup> Sands G., Shell B., Zhang R. Adverse events in patients with blood loss: a pooled analysis of 51 clinical studies from the celecoxib clinical trial database // Open Rheumatol. J. 2012. Vol. 6. P. 44–49.

<sup>4</sup> Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Grönroos J.M. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population // Scand. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 42. № 8. P. 923–932.

<sup>5</sup> Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients // Scand. J. Rheumatol. Suppl. 1989. Vol. 83. P. 21–27.

<sup>6</sup> Hunt R.H., Harper S., Watson D.J. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. № 8. P. 1725–1733.

<sup>7</sup> Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.



1,0 и 1,4% соответственно ( $p < 0,001$ ). Число отмен терапии из-за осложнений со стороны ЖКТ также было значительно ниже в группе эторикоксиба и достигало (в зависимости от дозы и диагноза) 8,6%, в то время как в группе диклофенака составило 11,2% ( $p < 0,001$ ).

Завершая выступление, А.Е. Каратеев отметил, что НПВП были

и остаются основным классом анальгетиков, которые широко используются при самых разных ситуациях. Предупредить развитие осложнений со стороны ЖКТ (НПВП-гастропатию, НПВП-энтеропатию, НПВП-диспепсию) можно путем назначения НПВП с высоким профилем ЖКТ-безопасности. Например, кетопро-

фен (Кетонал®) лучше переносится и реже вызывает осложнения со стороны ЖКТ, чем многие традиционные НПВП. Применение эторикоксиба (Костарокса) – селективного ЦОГ-2-ингибитора существенно снижает риск желудочно-кишечных осложнений в сравнении с любыми неселективными НПВП.



Д.м.н.  
Д.С. Новикова

**К**акой НПВП рекомендовать пациенту с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском для контроля болевого синдрома? Как снизить риск возможных сердечно-сосудистых осложнений при длительном использовании НПВП? Какие НПВП назначить, если пациент уже принимает антиагреганты и антикоагулянты? По мнению д.м.н. Дианы Сергеевны НОВИКОВОЙ (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва), проблема развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП стоит очень остро, потому что многие пациенты, вынужденные длительно принимать эти препараты, одновременно стра-

### Сердечно-сосудистая безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: есть ли выход из лабиринта?

дают от хронических болезней сердечно-сосудистой системы.

Согласно последним данным, риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и осложнений в виде кровотечений не зависит от ЦОГ-селективности и продолжительности использования НПВП<sup>8</sup>. Эти результаты подтверждает крупнейший мета-анализ 2013 г. Его авторы обобщили результаты 280 плацебоконтролируемых клинических исследований НПВП и 474 работ, в которых НПВП сравнивались между собой<sup>9</sup>. У больных, принимавших селективные НПВП, сердечно-сосудистые катастрофы возникали с такой же частотой, как и у пациентов, принимавших неселективные НПВП. Увеличение сердечно-сосудистого риска не зависело от исходного статуса пациента (имеющего/не имеющего сердечно-сосудистые риски).

В финском исследовании риск развития сердечно-сосудистых нарушений был чуть выше при применении индометацина, ибупрофена, диклофенака, напроксена, эторикоксиба и рофекоксиба, чуть ниже – при приеме кетопрофена и цефекоксиба<sup>10</sup>. Схожие результаты получены в исследова-

нии SOS Project: наименьший риск сердечно-сосудистых осложнений наблюдался при приеме кетопрофена и цефекоксиба, а наибольший – при использовании кеторолака, индометацина, диклофенака, эторикоксиба и рофекоксиба<sup>11</sup>.

В исследовании PRECISION цефекоксиб, ибупрофен и напроксен продемонстрировали сопоставимые показатели кардиоваскулярной безопасности у пациентов с остеоартритом/ревматоидным артритом и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>12</sup>. Частота случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта была ниже в группе пациентов, принимающих цефекоксиб, – 2,3% (2,7% в группе ибупрофена, 2,5% в группе напроксена). Однако доза цефекоксиба была невысока – до 200 мг/сут. Информация о безопасности этого препарата в более высоких дозах у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском отсутствует.

Можно ли назначать НПВП пациентам с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью или инсультом в анамнезе? Исследования

<sup>8</sup> Ross S.J., Elgendy I.Y., Bavry A.A. Cardiovascular safety and bleeding risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in patients with cardiovascular disease // Curr. Cardiol. Rep. 2017. Vol. 19. № 1. ID 8.

<sup>9</sup> Bhalal N., Emberson J., Merhi A. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.

<sup>10</sup> Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 14. P. 1657–1663.

<sup>11</sup> Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study // BMJ. 2016. Vol. 354. ID i4857.

<sup>12</sup> Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H. et al. PRECISION trial investigators. cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 26. P. 2519–2529.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

показали, что терапия НПВП на момент развития инфаркта миокарда ассоциируется с худшими исходами (повторным инфарктом, смертью), развитием мерцательной аритмии вне зависимости от конкретного НПВП. Сочетанный прием антитромботических препаратов и НПВП значительно увеличивает риск кровотечений, который может быть снижен при приеме ингибиторов протонной помпы.

НПВП крайне не рекомендуется применять у пациентов с сердечной недостаточностью, поскольку ингибирование простаноидов приводит к снижению клубочковой фильтрации, задержке натрия и воды, что ассоциируется с ухудшением течения сердечной недостаточности, увеличением риска инфаркта миокарда и смерти. Комбинация мочегонных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и НПВП увеличивает риск острой почечной недостаточности. Однако можно выделить препараты, более опасные при сердечной недостаточности (кеторолак, эторикоксиб, индометацин, рофекоксиб) и менее опасные (кетопрофен, ацеклофенак, мелоксикам, целекоксиб)<sup>11</sup>.

Использование аспирина, оральных антикоагулянтов при профилактике тромботических осложнений, лече-

нии инфаркта миокарда в сочетании с любыми НПВП ассоциируется с дозозависимым увеличением абсолютного риска серьезных кровотечений в 1,5–4 раза. Следует отметить, что некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с аспирином за связывание с активным центром ЦОГ-1 и нивелировать его антиагрегантный эффект.

В 2016 г. опубликовано несколько консенсусов по применению НПВП у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском<sup>13</sup>. В них указано, что все НПВП приводят к развитию и дестабилизации артериальной гипертензии, сердечной и почечной недостаточности, дозозависимо увеличивают риск инфаркта, инсульта и мерцательной аритмии. На фоне НПВП снижается эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, сартанов, мочегонных средств и бета-адреноблокаторов. В комбинации с мочегонными препаратами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов ангиотензина НПВП увеличивают риск острой почечной недостаточности.

Однако не все так однозначно. Конечно, назначение НПВП пациентам с хроническими воспалительными ревматическими заболеваниями должно проводиться

с осторожностью, особенно при документированных сердечно-сосудистых заболеваниях и их традиционных факторах риска. Однако, как отметила Д.С. Новикова, нельзя автоматически избегать назначения НПВП, ожидая развития сердечно-сосудистых осложнений. Более того, есть данные, что у пациентов с хроническими воспалительными артритамиды противовоспалительный эффект НПВП может компенсировать увеличение сердечно-сосудистого риска. Так, у пациентов с воспалением и повышенным уровнем С-реактивного белка НПВП снижали риск первого инфаркта миокарда<sup>14</sup>. Согласно результатам другого исследования, недостаточно частый прием НПВП коррелировал с ростом смертности у пациентов с анкилозирующим спондилитом<sup>15</sup>. Таким образом, следует индивидуально оценивать возможность использования НПВП, принимая во внимание результаты клинических исследований, согласно которым можно выделить препараты менее и более безопасные в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, а также учитывать тот факт, что некоторые НПВП могут корректировать сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями.

Неврология

### Фармакокинетика

#### нестероидных противовоспалительных препаратов

**Ф**армакокинетические свойства (период полувыведения, биодоступность, концентрация в плазме крови, объем распределения) наиболее известных НПВП проанализировал к.м.н. Олег Павлович ОСТРОВЕРХОВ (Астраханский государственный медицинский университет).

С помощью такого показателя, как период полувыведения, можно оценить время, необходимое для полного удаления вещества из организма, и рассчитать интервал между введениями. Средства с продолжительным периодом полувыведения, например теноксикам (72 часа) или пироксикам (50 часов), характеризуются



К.м.н.  
О.П. Островерхов

<sup>13</sup> Pirlamarla P., Bond R.M. FDA labeling of NSAIDs: review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease // Trends Cardiovasc. Med. 2016. Vol. 26. № 8. P. 675–680.

<sup>14</sup> Zingler G., Hermann B., Fischer T., Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 9. № 11. P. 1479–1492.

<sup>15</sup> Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 11. P. 1921–1925.



медленным и долгим эффектом, а также могут накапливаться в организме. Лекарственные средства с коротким периодом полувыведения, например кетопрофен (два часа), оказывают быстрое и вместе с тем кратковременное действие. Чем короче период полувыведения, тем меньше выражена энтерогепатическая циркуляция, меньше риск кумуляции и нежелательного лекарственного взаимодействия и безопаснее препарат. По мнению докладчика, пациентам с желудочно-кишечной или сердечно-сосудистой патологией лучше назначать препараты с коротким периодом полувыведения.

Биодоступность, которая отражает количество неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания), относительно исходной дозы лекарственного средства, у большинства НПВП высока и находится в пределах 80–100%.

Под концентрацией лекарства в плазме крови понимают сумму свободной и связанной с белками его фракций. Лекарственные вещества связываются главным образом с альбуминами, в меньшей степени – липопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами). По этому показателю НПВП в целом не различаются. Однако надо помнить, что связывание с белками может уменьшаться при заболеваниях печени, почек, сепсисе, повышенном уровне билирубина, остаточного азота, жирных кислот и др., одновременном введении нескольких препаратов (что актуально для полиморбидных больных), недоношенных новорожденных и пожилых людей. На распределение лекарственных средств в организме, помимо связывания с белками плазмы крови, влияют и другие факторы: относительная масса мышечной ткани, жира, внеклеточной жидкости, общее содержание воды в орга-

низме. Распределение лекарственного средства с учетом всех факторов характеризуется таким фармакокинетическим показателем, как объем распределения. Это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови. Если объем распределения меньше 0,5 л/кг, препарат находится преимущественно в плазме крови и внеклеточной жидкости, если больше – во всей водной фазе и маловаскуляризованных тканях. Если объем распределения более 1 л/кг – вещество преимущественно содержится в липидах, мышцах и других тканях. Большинство НПВП имеют малый объем распределения – до 0,5 л/кг. Однако, например, объем распределения цефекоксиба составляет 5 л/кг, следовательно, длительная терапия таким препаратом нежелательна, особенно у пациентов с гастродуоденальными или сердечно-сосудистыми рисками. В этой связи преимущество будет за эторикоксибом, близким к цефекоксибу по механизму действия, но имеющим меньший объем распределения – 1,171 л/кг, а значит, более благоприятный профиль безопасности.

НПВП метаболизируются в основном в печени. Этот процесс можно, хотя и несколько условно, разделить на три фазы. Первая фаза – метаболизм (окисление, восстановление, гидролиз, гидратация, дегалогенизация) с участием цитохрома P450 (CYP). Вторая фаза – биотрансформация (соединение с глутатионом или аминокислотами, метилирование, ацетилирование и т.д.), которой подвергаются лекарства или их метаболиты. Третья фаза – активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

Цитохром P450 представляет группу ферментов, не только осуществляющих метаболизм

лекарственных веществ и других ксенобиотиков, но и участвующих в синтезе глюкокортикоидных гормонов, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A<sub>2</sub>, простациклина I<sub>2</sub>), холестерина. Все лекарственные средства можно разделить на три группы по отношению к системе цитохрома P450: субстраты (например, НПВП), индукторы (рифампицин, барбитураты и др.) и ингибиторы (сульфаниламидные антибиотики, флуконазол, миконазол, сертралин, амиодарон и др.).

Совместное применение ингибиторов и субстратов приводит к угнетению метаболизма последних, в результате могут возникать нежелательные лекарственные реакции (вплоть до интоксикации). А следствием совместного применения субстратов может стать конкурентное связывание с непредсказуемым изменением конечной концентрации лекарственного вещества. О.П. Островерхов привел следующий пример. Пациент с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, мерцательной аритмией и эректильной дисфункцией обратился по поводу боли в суставах. Стоит вопрос о назначении ему НПВП. Пациент уже принимает варфарин, лозартан, глибенкламид и силденафил (все субстраты CYP2C9). НПВП, будучи субстратом CYP2C9, может изменять метаболизм других субстратов CYP2C9, конкурируя за связывание с изоферментом. Например, при сочетанном приеме НПВП и варфарина увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений. Совместное применение НПВП и пероральных гипогликемических препаратов ведет к потенцированию гипогликемии на фоне глибенкламида, ее усилению на фоне глимепирида, усилению гипогликемического действия метформина, увеличению концентрации свободной фракции глипизида в крови.



## Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

Применение НПВП с фторхинолонами, включая ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, может увеличить риск стимуляции центральной нервной системы и возникновения судорог. Следствием одновременного назначения НПВП и сердечных гликозидов могут стать усугубление сердечной недостаточности, снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации сердечных гликозидов в плазме крови. Такие лекарственные взаимодействия необходимо учитывать, поскольку они могут привести к возникновению непредсказуемых побочных эффектов. Более подробно фармакодинамические свойства НПВП и их значение для клинической практики О.П. Островерхов проанализировал на примере кетопрофена. Кетопрофен имеет небольшой период полувыведения – менее двух часов, что дает быстрый, но кратковременный эффект, не позволяя препарату накапливаться в организме. Высокая биодоступность при приеме внутрь (90%) обеспечивает максимальный эффект препарата в стандартной дозе. Максимальная концентра-

ция препарата в плазме ( $C_{max}$ ) до введения второй дозы составляет около 1,3 часа, что свидетельствует о сравнительно быстром достижении необходимых фармакодинамических эффектов. Объем распределения кетопрофена – 0,1 кг/л, благодаря чему он хорошо распределяется по органам и тканям, при этом не накапливаясь. Этим достигается дополнительная безопасность лечения коморбидных пациентов. Кетопрофен подвергается интенсивному метаболизму при действии микросомальных ферментов печени без образования активных метаболитов. Продукты метаболизма – безопасные и нетоксичные соединения кетопрофена с глюкуроновой кислотой – выводятся почками. Как отметил докладчик, даже специалисты часто путают кетопрофен с кеторолаком, несмотря на то что это два разных действующих вещества с различными фармакокинетическими характеристиками. Например, период полувыведения из плазмы у кетопрофена – два часа, а у кеторолака триметамина – 3,5–9,2 часа. Риск ЖКТ-кровотечений на фоне кетопрофена в пять раз меньше, чем на фоне кеторолака –

Кетопрофен (Кетонал®) имеет небольшой период полувыведения – менее двух часов, что дает быстрый, но кратковременный эффект, не позволяя препарату накапливаться в организме. Высокая биодоступность при приеме внутрь (90%) обеспечивает максимальный эффект при приеме препарата в стандартной дозе

5,11 и 25,80% соответственно. Кроме того, известно, что кеторолак характеризуется негативными лекарственными взаимодействиями: усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов, повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина. Завершая выступление, О.П. Островерхов призвал назначать НПВП, руководствуясь не только состоянием пациента и лечением, которое он уже принимает, но и фармакокинетическими свойствами и индивидуальными характеристиками препаратов.

### Заключение

Для того чтобы получить максимальную пользу и минимизировать нежелательные последствия приема НПВП, необходимо осознанно подходить к выбору препарата. С одной стороны, опасность развития любых нежелательных реакций (со стороны и сердечно-сосудистой системы, и ЖКТ) определяется индивидуальными параметрами лекарственного средства, его биохимическими свойствами, особенностями фармакокинетики, а также зависит от дозы. С другой стороны, НПВП часто назначаются лицам старшего возраста, имеющим коморбидные заболевания и, соответственно, большое ко-

личество факторов риска. Таким образом, выбор конкретного препарата должен проводиться с учетом клинической ситуации. Кетонал® (кетопрофен) – эффективный и проверенный временем препарат группы НПВП, может назначаться при умеренном и высоком риске желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Благодаря тому что Кетонал® имеет парентеральные, пероральные, местные формы выпуска, его можно использовать для ступенчатой терапии как острых, так и хронических болевых синдромов. При невыраженной боли

можно начать терапию с Кетонал® ДУО – удобной формы 24-часового действия, которая позволяет купировать боль легкой или умеренной интенсивности в течение суток.

Костарокс (эторикоксиб) – первый в России дженерик эторикоксиба – НПВП, который зарекомендовал себя как эффективное средство для купирования боли в неврологической и ревматологической практике. В исследованиях эторикоксиб продемонстрировал хорошую переносимость, в том числе при длительном применении, существенно повышая качество жизни и при этом вызывая значительно меньше нежелательных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП. \*



# Болевые и безболевые синдромы при дисфункции периферической нервной системы

На симпозиуме, организованном при поддержке компании «Верваг Фарма», ведущие российские эксперты представили оптимальные алгоритмы ведения пациентов с поражением периферической нервной системы, эффективные возможности патогенетической терапии невропатической боли и вызвавших ее заболеваний с использованием альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В.



Профессор, д.м.н.  
А.Б. Данилов

Как отметил Андрей Борисович ДАНИЛОВ, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, несмотря на современные диагностические методики и лечебные подходы, только 30% пациентов с хронической болью удовлетворены лечением. Ввиду недостаточного количества эффективных анальгетиков и отсутствия новых специализированных препаратов для лечения боли внимание специалистов привлекли известные препараты, оказываю-

## Значимые аспекты современной парадигмы управления болью

щие помимо основного действия анальгетический эффект. Уже в середине прошлого века витамины группы В, предназначенные для лечения витаминдефицитных состояний и генетических дефектов метаболизма витаминов, стали рассматриваться как анальгетики.

Каков механизм обезболивающего действия витаминов группы В? За последние годы накопилось определенное количество исследований, показывающих, что на периферии витамины группы В работают частично как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), блокируя действие воспалительных медиаторов, они также выступают в роли блокаторов натриевых каналов на мембранах сенсорных нейронов. Кроме того, витамины группы В подавляют эктопическую активность в задних рогах спинного мозга как антиконвульсанты и усиливают опиоидную, норадренергическую, серотонинергическую антиноцицептив-

ную активность как антидепрессанты.

В настоящее время опубликовано более 100 исследований, показавших клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с острыми и хроническими болевыми синдромами. Данные метаанализа 13 рандомизированных исследований с участием 741 пациента с диабетической и алкогольной полиневропатией свидетельствуют о том, что витамин В<sub>1</sub> (тиамин) в больших дозах может давать кратковременное уменьшение боли, парестезий, улучшение температурной и вибрационной чувствительности при хорошей переносимости<sup>1</sup>. Наибольшей биодоступностью обладает жирорастворимая форма витамина В<sub>1</sub> – бенфотиамин. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях лечение бенфотиамином приводило к уменьшению клинических проявлений диабетической полиневропатии, в первую очередь болевого синдрома<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 3. CD004573.

<sup>2</sup> Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.





## Сателлитный симпозиум компании «Верваг Фарма»

Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) часто используется при туннельных синдромах<sup>3</sup>. Из 14 исследований пиридоксина при синдроме запястного канала в восьми получен положительный результат, в других – либо отсутствие эффекта, либо недоказуемый эффект. Однако следует заметить, что пиридоксин в больших дозах может оказывать токсическое действие. В настоящее время для лечения синдрома запястного канала безопасной считается доза 200 мг/сут. При более высокой суточной дозе рекомендуется проводить контроль концентрации витамина в крови.

Наибольшее количество работ посвящено анальгетическим свойствам витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламина). Так, в рандомизированном клиническом исследовании внутримышечное введение витамина В<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг в течение 14 дней у пациентов с острой болью в спине продемонстрировало достоверно ( $p < 0,0001$ ) более значимое уменьшение боли по сравнению с плацебо<sup>4</sup>.

Во многих работах подчеркивается, что комбинированная терапия витаминами В<sub>1</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>12</sub> предпочтительнее монотерапии каким-либо одним витамином группы В. Поэтому неудивительно, что препарат Мильгамма – комплекс витаминов группы В (тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг, цианокобаламин 1000 мкг) получил такое широкое распространение в клинической практике.

Следует отметить, что применение витаминов группы В вместе с НПВП позволяет уменьшить

сроки лечения и риск развития побочных эффектов. В рандомизированном контролируемом исследовании у 418 пациентов с вертеброгенной болью в спине сравнивали эффективность терапии диклофенаком и комбинации диклофенака с комплексом витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> в течение десяти дней. В итоге комбинация диклофенака с витаминами была достоверно более эффективной, чем монотерапия, и способствовала прекращению боли в течение первой недели лечения<sup>5</sup>. Схожие результаты были получены в другом рандомизированном клиническом исследовании с участием 123 пациентов с вертеброгенной острой болью в спине. Эффективность комбинации диклофенака с комплексом витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> была достоверно выше монотерапии диклофенаком<sup>6</sup>.

Профессор А.Б. Данилов привел результаты собственного исследования. Пациентов с острой болью в спине ( $n = 90$ ) разделили на группу монотерапии диклофенаком, группу комбинированной терапии «Мильгамма + диклофенак», группу монотерапии препаратом Мильгамма в течение десяти дней. Достоверное уменьшение интенсивности боли отмечалось во всех трех группах уже в течение первых пяти – семи дней. Если эффективность монотерапии препаратом Мильгамма в купировании болевого синдрома была полностью сопоставима с таковой диклофенака, то наибольшее уменьшение боли к третьему дню лечения имело место

в группе комбинированной терапии (Мильгамма + диклофенак)<sup>7</sup>. Возвращаясь к вопросу о применении уже известных препаратов для купирования боли, профессор А.Б. Данилов отметил, что последние исследования демонстрируют способность альфа-липоевой кислоты (мощного антиоксиданта, который уже давно применяется для лечения диабетической полиневропатии) оказывать анальгетический эффект при болевой диабетической полиневропатии, боли в шее и спине. Таким образом, альфа-липоевая кислота рассматривается в настоящее время не только как антиоксидант, но и как потенциальный анальгетик, механизм которого основан на подавлении кальциевых каналов Т-типа в сенсорных нейронах задних рогов спинного мозга.

Что касается исследований новых препаратов для лечения боли, то в настоящее время изучается анальгетическая эффективность селективного блокатора натриевых каналов на мембране сенсорных нейронов при радикулярной боли и тригеминальной невралгии, антагониста ангиотензиновых рецепторов АТ2 при постгерпетической невралгии, препаратов, воздействующих на пуриновые рецепторы, с целью блокирования боли на сегментарном уровне. Возможно, лекарственные средства, успешно прошедшие экспериментальные и клинические испытания, пополнят арсенал обезболивающих препаратов и позволят еще эффективнее оказывать помощь пациентам с болевым синдромом.

Неврология

<sup>3</sup> Aufiero E., Stitik T.P., Foye P.M., Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review // Nutr. Rev. 2004. Vol. 62. № 3. P. 96–104.

<sup>4</sup> Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2000. Vol. 4. № 3. P. 53–58.

<sup>5</sup> Bruggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 68. № 2. P. 116–120.

<sup>6</sup> Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // Klin. Wochenschr. 1990. Vol. 68. № 2. P. 107–115.

<sup>7</sup> Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. Специальный выпуск. Болевой синдром. С. 35–39.



Профессор, д.м.н.  
И.В. Гурьева

**М**етаболический синдром, или «смертельный квартет», – группа факторов риска диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, которая включает абдоминальное ожирение, нарушенную толерантность к глюкозе, гипертонию и дислипидемию. Более подробно об этих факторах рассказала д.м.н. Ирина Владимировна ГУРЬЕВА, руководитель Московского центра «Диабетическая стопа» Федерального бюро медико-социальной экспертизы, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии РМАНПО.

Ожирение следует рассматривать в качестве пускового момента появления вегетативной дисрегуляции. Известно, что жировая ткань способна вырабатывать провоспалительные цитокины, которые, согласно современным исследованиям, предопределяют появление и прогрессию дистальной сенсорной полиневропатии. Еще на стадии преддиабета запускается дисфункция автономной нервной системы. Затем токсическое воздействие различных традиционных (возраст, диабет, курение, алкоголь) и нетрадиционных (снижение половых гормонов, витамина В<sub>12</sub>, витамина D, дислипидемия) факторов способствует клиническому проявлению

### Полиневропатия: от ожирения до терминальных осложнений. Фокус на раннее предотвращение

сенсомоторной полиневропатии, которая при прогрессировании в течение жизни ведет к развитию в пожилом возрасте остеопении, саркопении, остеопороза, сопровождающихся риском падений и переломов.

Согласно современным представлениям, типичная диабетическая симметричная периферическая невропатия – зависящая от длины сенсорная полиневропатия, которая вовлекает тонкие и толстые нервные волокна и имеет типичные факторы риска: длительность диабета, курение, гипергликемию, дислипидемию, ожирение, периферический атеросклероз. Атипичная симметричная невропатия характеризуется поражением исключительно тонких нервных волокон и выраженным болевым синдромом. Имеют место нарушения нейрососудистой функции и вегетативные нарушения.

В последнее время у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа стали выделять невропатию, индуцированную лечением, которая прежде была известна как «инсулиновый неврит», впервые описанный еще в 1933 г. Были выявлены следующие характерные закономерности: при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 2–3% в течение трех месяцев риск невропатии, индуцированной лечением, составлял 20%, а при снижении на > 4% – возрастал до 80%<sup>8</sup>. Подразумевается, что у пациентов с невропатией, индуцированной лечением, образуется много артериовенозных шунтов, рост которых связан с окислительным стрессом. В генезе этой формы рассматривается и дефицит витаминов.

Как предотвратить поражение нерва? Прежде всего контролировать уровень глюкозы крови. Согласно результатам 24-летнего проспективного исследования D. Ziegler и соавт. (2015), поддержание гликемического контроля у пациентов на протяжении столь длительного времени от постановки диагноза сахарного диабета 1 типа позволило предотвратить развитие индуцированной гипергликемией периферической и автономной невропатии<sup>9</sup>.

Ведущее значение поддержания нормального уровня гликированного гемоглобина для профилактики автономных нарушений имеет место и при сахарном диабете 2 типа. Без контроля гликемии использование только физических нагрузок не предотвращает и не останавливает дегенерацию нерва. Как уже отмечалось, ключевая роль в патогенезе микрососудистых осложнений принадлежит окислительному стрессу и избыточному образованию конечных продуктов гликирования. В этой связи патогенетическая терапия, безусловно, является чрезвычайно важным направлением в лечении диабетической полиневропатии и включает использование антиоксидантов и активаторов транскетолазы. Наиболее изученными считаются препараты альфа-липоевой кислоты и бенфотиамина. Многочисленные исследования демонстрируют способность альфа-липоевой кислоты предотвращать прогрессирование гибели тонких нервных волокон, уменьшать выраженность сенсорно-моторного дефицита. Эффективность терапии альфа-липоевой кислотой (600 мг/сут внутривенно в течение трех недель) подтверждена резуль-

<sup>8</sup> Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy // Ann. Neurol. 2010. Vol. 67. № 4. P. 534–541.

<sup>9</sup> Ziegler D., Behler M., Schroers-Teuber M., Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes // BMJ Open. 2015. Vol. 5. № 6. ID e006559.



## Сателлитный симпозиум компании «Верваг Фарма»

татами рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализами. В одном из последних метаанализов рандомизированных клинических исследований был сделан вывод о том, что применение альфа-липоевой кислоты в виде инъекций и таблеток при симптоматической диабетической симметричной периферической невропатии более эффективно по сравнению с плацебо<sup>10</sup>.

Несколько отечественных работ были посвящены влиянию применения препарата Тиогамма 600 мг на тонкие нервные волокна. Так, в отечественном исследовании (2008) было показано, что лечение Тиогаммой в дозе 600 мг/сут в течение трех месяцев пациентов с диабетом и хронической сердечной недостаточностью, осложненных автономной невропатией, приводило к значительному улучшению вариативности сердечного ритма и толерантности к физической нагрузке<sup>11</sup>.

Одним из препаратов первого выбора при сахарном диабете 2 типа считается метформин. Однако с течением времени этот препарат способен вызывать нейротоксичность за счет снижения уровня витамина В<sub>12</sub> у ряда пациентов. Таким образом, метформин, с одной стороны, обеспечивает нейропротекцию за счет улучшения контроля гликемии, а с другой, ведет к нейротоксичности за счет снижения витамина В<sub>12</sub>. В связи с этим при назначении стартовой терапии метформином целесообразно проводить профилактику дефицита витамина В<sub>12</sub>, особенно у пациентов группы риска.

Установлено, что дефицит витамина В<sub>12</sub> (< 400 нг/мл) может также коррелировать с саркопенией у пожилых людей. Обнаружена

связь сарко- и динапении с низким уровнем витамина В<sub>12</sub>, независимо от уровня витамина D<sup>12</sup>.

Новые исследования демонстрируют значимость витамина В<sub>12</sub> во время беременности для предупреждения развития инсулинорезистентности у плода. Согласно полученным данным, у беременных с низким уровнем витамина В<sub>12</sub> обнаружено повышение лептина, что связано с риском развития инсулинорезистентности и диабета 2 типа.

У большинства пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (примерно у 75%) отмечается снижение уровня тиамина плазмы, что связано с увеличением клиренса тиамина. Многочисленные исследования продемонстрировали положительное дозозависимое влияние бенфотиамина на боль и сенсорные симптомы у больных диабетической полиневропатией. Исследование BENDIP показало положительный эффект шестинедельной терапии бенфотиамином в лечении невропатических симптомов, который был более выражен в группе пациентов, принимавших бенфотиамин в высокой дозе 600 мг/сут<sup>2</sup>. В настоящее время под руководством D. Ziegler стартует II фаза исследования BOND по оценке влияния терапии бенфотиамином на состояние тонких нервных волокон у пациентов с симптоматической полиневропатией. Участники исследования будут принимать бенфотиамин по схеме 300 мг два раза в день в течение 12 месяцев.

По словам профессора И.В. Гурьевой, препараты витаминов группы В Мильгамма и Мильгамма композитум уже 20 лет присутствуют на отечественном фармрынке и успешно применяются

в рутинной клинической практике. Мильгамма предназначена для начального этапа метаболической терапии, восполнения дефицита витамина В<sub>12</sub> и лечения болевого синдрома. Мильгамма композитум – для длительного применения с целью патогенетического лечения диабетической периферической невропатии.

Оптимизации терапевтического вмешательства у больных сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной невропатией и хронической сердечной недостаточностью посвящена диссертационная работа К.Н. Аблиной, основанная на результатах проспективного исследования<sup>13</sup>. В него были включены 167 человек в возрасте 60–80 лет, находившиеся на лечении в отделениях кардиологии городских клинических больниц № 63 и № 4 г. Москвы и получавшие терапию препаратом Мильгамма композитум (бенфотиамин + пиридоксин) в дозе 100 мг три раза в сутки. Исследование показало, что комбинация бенфотиамина с пиридоксином улучшала вариативность сердечного ритма и толерантность к физической нагрузке у этих пациентов.

Завершая выступление, профессор И.В. Гурьева акцентировала внимание на ключевых тезисах доклада, подчеркнув, что полиневропатия, ведущими факторами развития которой являются диабет и нарушение углеводного обмена, широко распространена в популяции. Однако на ранних стадиях изменения носят обратимый характер, а потому необходимо своевременно выявлять невропатию и проводить патогенетическое и симптоматическое лечение.

Неврология

<sup>10</sup> Cakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy // Diabet. Med. 2016. Vol. 33. № 11. P. 1466–1476.

<sup>11</sup> Бушueva А.В., Ботова С.Н., Починка И.Г., Стронгин Л.Г. Возможности тиоктовой кислоты в комплексной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа после острого инфаркта миокарда // Медицинский совет. 2008. № 11. С. 152–155.

<sup>12</sup> Bulut E.A., Soysal P., Aydin A.E. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults // Exp. Gerontol. 2017. Vol. 95. P. 136–140.

<sup>13</sup> Аблина К.Н. Оптимизация терапевтического вмешательства у больных сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной невропатией и хронической сердечной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017.



К.м.н.  
А.Н. Баринов

**С**тарший научный сотрудник НИО неврологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Алексей Николаевич БАРИНОВ представил предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения МИНЕРВА (МИльгамма при заболеваниях НЕРвной системы и Алгических синдромах), в которое были включены 79 803 пациента из 740 медицинских центров<sup>14</sup>. Исследование позволило выявить серьезную проблему – недостаточность диагностики поражений вегетативных волокон у больных сахарным диабетом – менее 0,1% пациентов с диабетической полиневропатией имели диагноз вегетативной невропатии. Между тем, согласно мировой статистике, распространенность диабетической вегетативной невропатии варьируется от 20% (в общей популяции) до 60% (у пациентов с длительным течением сахарного диабета). Нельзя недооценивать последствия вегетативной невропатии. Сердечно-сосудистые и трофические нарушения, бессимптомные гипогликемические состояния, желудочно-кишечные и урогенитальные расстройства – характерные симптомы, приводящие к инвалидизации и смерти больных вегетативной невропа-

### Диагностика и лечение автономной полиневропатии в XXI веке: новейшие возможности

тией. Установлено, что восьмилетняя выживаемость при прочих равных сердечно-сосудистых рисках у пациентов с автономной полиневропатией составляет 77%, а у пациентов с сахарным диабетом и отсутствием автономной полиневропатии – 97%<sup>15</sup>.

Полиорганный характер поражений и полисиндромность проявлений вегетативной или автономной полиневропатии вызывают определенные трудности при ее диагностике и лечении. С целью определения вегетативной дисфункции разработан ряд опросников, однако все они субъективны. Для более точной и ранней диагностики вегетативной невропатии используются стандартные тесты. Тест на изменение частоты сердечных сокращений при глубоком дыхании (шесть дыхательных циклов в минуту) учитывает разницу между минимальной и максимальной частотой сердечных сокращений – разница в 10% (от средней частоты сердечных сокращений в покое) и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца.

Тест Вальсальвы предусматривает в норме увеличение частоты сердечных сокращений с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции частоты сердечных сокращений этот феномен выпадает. Разница в 20% (от средней частоты сердечных сокращений в покое) и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца и угрозе развития вегетативной невропатии.

При пробе с изометрической нагрузкой сжатие динамометра в течение трех минут до 1/3 мак-

симальной силы руки приводит к подъему диастолического артериального давления. Повышение диастолического артериального давления менее 10 мм рт. ст. свидетельствует о вегетативной невропатии с недостаточной симпатической иннервацией.

При проведении теста Шелонга (ортостатической пробы) пациент лежит на спине, через десять минут измеряется его артериальное давление. После того как больной встает, его артериальное давление измеряется на второй, четвертой, восьмой и десятой минутах. Снижение артериального давления на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о вегетативной невропатии с поражением симпатической иннервации сосудов.

Тест 30:15 основан на учащении частоты сердечных сокращений при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Отношение 15-го RR-интервала к 30-му при ортопробе менее 1,0 считается признаком вегетативной невропатии.

Ранее применение вышеописанных тестов было сопряжено с рядом трудностей, вызванных невозможностью мгновенного измерения частоты сердечных сокращений. Развитие современных технологий, в частности появление компактных и недорогих пульсоксиметров, позволило проводить тесты глубокого дыхания, Вальсальвы и 30:15 при минимальных затратах времени на амбулаторном приеме.

Лечение диабетической вегетативной невропатии у больного прежде всего предусматривает

<sup>14</sup> Баринов А.Н., Махинов К.А., Комарова О.А. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения «МИНЕРВА» (МИльгамма при заболеваниях НЕРвной системы и Алгических синдромах) // РМЖ. 2016. Т. 24. № 24. С. 1650–1656.

<sup>15</sup> Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M. et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy // Diabet. Med. 1993. Vol. 10. № 9. P. 820–824.



## Сателлитный симпозиум компании «Верваг Фарма»

компенсацию сахарного диабета. Однако жесткий контроль гликемии не гарантирует отсутствие риска развития осложнений, поэтому рекомендуется использовать «мягкую» сахароснижающую терапию. В качестве симптоматического лечения невропатического болевого синдрома применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты при вегетативной невропатии могут усугублять проявления ортостатической гипотензии), а также антиконвульсанты (Габагамма).

Одним из наиболее выраженных симптомов диабетической автономной невропатии является ортостатическая гипотензия. Для ее лечения могут использоваться минералокортикоиды, солевая диета, компрессионное белье. Диабетическая стопа, которая возникает у таких пациентов, требует подбора ортопедической обуви, назначения симптоматических препаратов замедленного действия для лечения остеоартроза (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOA) и хондропротекторов перорально. Без патогенетической терапии функция нерва неотвратимо угасает. Единственным патогенетическим средством лечения диабетической полиневропатии с доказанной в рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью (уровень доказательности А) является альфа-липоевая кислота, которая повышает активность антиоксидантной системы организма при сахарном диабете и помогает преодолевать окислительный стресс. Целесообразность назначения альфа-липоевой кислоты (Тиогаммы) при диабетической вегетативной невропа-

тии подтверждена результатами рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DEKAN. Исследование показало, что у пациентов с диабетической вегетативной невропатией на фоне перорального приема альфа-липоевой кислоты в дозе 800 мг в сутки в течение четырех месяцев улучшается кардиальная функция<sup>16</sup>.

Механизм действия альфа-липоевой кислоты (Тиогаммы) при периферических невропатиях заключается не только в уменьшении окислительного стресса, но и в улучшении эндоневрального кровотока, ингибировании синтеза каспаз, снижении активности ядерного фактора NF-κB, активации синтеза NO и синтеза фактора роста нерва, повышении скорости проведения возбуждения по нерву и улучшении утилизации глюкозы нервной тканью. В начале лечения оптимальным считается внутривенное капельное введение Тиогаммы в течение 15 дней с последующим приемом препарата в виде таблеток в течение двух месяцев.

Безусловно, витамины группы В, способствуя регенерации нерва, также оказывают воздействие на патогенез заболевания. Для активации регенеративных процессов в периферических нервах используется нейротропный комплекс Мильгамма. Одновременное применение витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> стимулирует аксоплазматическую часть транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки. Лидокаин обеспечивает безболезненность внутримышечного введения. Гексацианоферрат калия выступает в качестве стабилизатора, препятствующего взаимодействию компонентов между собой. Пентасинергия комплекса увеличивает и активирует

как катализатор действие каждого из пяти компонентов Мильгаммы для того, чтобы подавить болевой синдром, восстановить функцию нерва и уменьшить образование вредных веществ.

Бенфотиамин (В<sub>1</sub>) при сахарном диабете блокирует четыре основных пути повреждения тканей, индуцированных гипергликемией: полиоловый путь (повышает восприимчивость клеток к окислительному стрессу), AGE-путь (приводит к клеточной дисфункции, воспалению и сосудистой патологии), гексозаминовый путь (модифицирует сигнальные молекулы, вызывает резистентность к инсулину) и протеинкиназный С-путь (вызывает нарушение кровотока и закупорку капилляров)<sup>17</sup>. Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) считается самым сильным витамином в нейротропном комплексе Мильгамма, поскольку участвует в синтезе миелиновой оболочки и обладает анальгетическим действием. Однако целый ряд исследований показывает, что длительный прием цианокобаламина может повышать заболеваемость онкологическими заболеваниями, следовательно, постоянное длительное введение цианокобаламина нецелесообразно. Именно поэтому после короткого курса внутримышечного введения препарата Мильгамма (десять инъекций раз в полгода) рекомендуется продлить патогенетическую терапию нейротропным комплексом, не содержащим витамин В<sub>12</sub>. Для этой цели может применяться препарат Мильгамма композитум, в состав которого входят бенфотиамин (витамин В<sub>1</sub>) и пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>). Биодоступность Мильгаммы композитум выше таковой таблетированных аналогов с тиаминном, поскольку

Неврология

<sup>16</sup> Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.

<sup>17</sup> McPherson R.C., Anderton S.M. Adaptive immune responses in CNS autoimmune disease: mechanisms and therapeutic opportunities // J. Neuroimmune Pharmacol. 2013. Vol. 8. № 4. P. 774–790.



биодоступность бенфотиамина в пять раз превышает такую обычного тиамин. Важно, что среди производных тиамин только бенфотиамин имеет солидную доказательную базу эффективности. Оценка методики назначения Мильгаммы, проведенная в рамках наблюдательной программы МИНЕРВА, показала, что наиболее эффективной является ступенчатая терапия: курс внутримышечного введения Мильгаммы с последующим переходом на таблетки Мильгамма композитум позволял достигать эффективности лечения у большинства пациентов (более 70%). Установлено, что для достижения

полноценного нейротропного эффекта терапию бенфотиамином (Мильгаммой композитум) следует проводить в течение шести недель.

Антихолинэстеразные препараты также используются в патогенетической терапии диабетической вегетативной невропатии. Вследствие полисинаптического действия современных антихолинэстеразные препараты имеют двойной механизм действия, влияя на все звенья передачи возбуждения в холинергических нейронах, демонстрируя эффект при поражениях центральной и периферической нервной системы.

Алгоритмы лечения диабетической полиневропатии включают в себя не только купирование невропатической боли, но и коррекцию окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Лечение невропатической боли у больных диабетом с вегетативной невропатией основано на использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, антиконвульсантов (Габагаммы), бенфотиамина (Бенфогаммы). Для коррекции окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции применяют препараты Тиогамма, Мильгамма, Мильгамма композитум, антихолинэстеразные препараты.

### Заключение

В рамках симпозиума рассматривались возможности применения витаминов группы В и альфа-липоевой кислоты в лечении боли различного генеза и диабетической полиневропатии. Альфа-липоевая кислота (Тиогамма) – мощный антиоксидант. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также снижению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и других интоксикациях. Обладает гепатопротективным, гиполипидемическим, гипохолестеринемическим, гипогликемическим эффектом. Улучшает трофику нейронов. При сахарном диабете альфа-липоевая кислота уменьшает образование конечных продуктов гликирования, усиливает эндоневральный кровоток, повышает содержание глутатиона до физиологического значения, что приводит к улучшению функционального состояния периферических нервных волокон при диа-

бетической полиневропатии. Это единственное патогенетическое средство лечения диабетической полиневропатии с доказанной эффективностью. Однако повышение активности антиоксидантной системы организма – не единственный эффект альфа-липоевой кислоты. Последние исследования демонстрируют наличие у нее анальгетических свойств и успешность применения при болевой диабетической полиневропатии, боли в шее и спине. Таким образом, Тиогамма рассматривается сегодня не только как антиоксидант, но и как потенциальный анальгетик.

Нейротропные витамины группы В (препараты Мильгамма и Мильгамма композитум) благоприятно воздействуют на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе тиаминпирофосфата и аденозинтрифосфата. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) участвует в метаболизме протеина и частично – в метаболизме углеводов и жиров. Физиологической

функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную и нейромышечную системы. Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) участвует в синтезе миелиновой оболочки, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты.

Следует отметить, что обезболивающее действие витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> наиболее выражено в комплексе. Установлено также, что ступенчатая терапия препаратом Мильгамма (витамины В<sub>1</sub> + В<sub>6</sub> + В<sub>12</sub>) в виде инъекций с последующим переходом на таблетки Мильгамма композитум (витамины В<sub>1</sub> + В<sub>6</sub>) не только оказывает анальгезирующее действие, но и улучшает функциональное состояние нерва, предупреждает и уменьшает его повреждение. Мильгамма нормализует аномальный метаболизм глюкозы в нервной системе, активизирует нейропластические процессы, стимулирует рост нервных окончаний, а также способствует восстановлению дисфункции автономной нервной системы и восстановлению или повышению температурной, вибрационной, болевой чувствительности. \*

Неврология





# Трудный пациент с болью. Клинические разборы

В рамках симпозиума, прошедшего при поддержке компании «Такеда», обсуждались интересные и трудные случаи из практики, где одним из главных симптомов был болевой синдром. Проводя клинические разборы, эксперты рассматривали важнейшие аспекты болезни в целом (этиологию, патогенез, дифференциальную диагностику, лечение и прогноз), а также раскрывали индивидуальное значение обнаруживаемых симптомов, без чего невозможно поставить диагноз и назначить терапию конкретному больному. Модератором симпозиума выступил д.м.н., профессор, председатель Совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины Андрей Борисович ДАНИЛОВ (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).



Профессор, д.м.н.  
Г.Р. Табеева

Профессор, д.м.н., президент Российского общества по изучению головной боли Поэзья Рафкатовна ТАБЕЕВА (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) представила клинический случай орофациальной боли у женщины 45 лет. На момент обращения пациентка в течение пяти лет страдала пароксизмальными болями, локализующимися в орбитальной и периорбитальной области справа, с распространением в область височно-нижнечелюстного сустава, теменную область. Боль носила преимущественно стреляющий характер («удары электрическим током») и имела высокую интенсивность (7–8 баллов по Визуальной аналого-

## Трудный пациент с лицевой болью

вой шкале). Эпизоды были краткосрочными (2–4 секунды), спонтанными и частыми (40–60 приступов в день), при этом стимул-зависимая боль отмечалась крайне редко. Обострения и ремиссии длились по несколько месяцев. Получала карбамазепин 600 мг/сут в течение четырех лет с неполным эффектом. На момент обращения атаки стали более интенсивными (9–10 баллов по Визуальной аналоговой шкале) и начали сопровождаться слезотечением из правого глаза и его покраснением, появилась боль в жевательных мышцах. Результаты дополнительных обследований: магнитно-резонансная томография и ангиография – без патологии. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи – в норме, маркеры, которые бы позволяли заподозрить системную патологию или интракраниальный процесс, отсутствовали.

Дифференциальная диагностика – один из самых сложных и трудных этапов в ведении пациентов с лицевой болью. Профессор Г.Р. Табеева отметила, что при постановке диагноза были последова-

тельно рассмотрены возможные типы лицевой боли, согласно классификации Американской академии по изучению орофациальной боли:

- тригеминальные вегетативные цефалгии (кластерная, пароксизмальная гемикрания, кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъектированием конъюнктивы и слезотечением (Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Conjunctival Injection and Tearing), кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли с краниальными вегетативными симптомами (Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks with Cranial Autonomic Symptoms));
- невралгии и невропатии (тригеминальная, глоссофарингеальная, затылочная, посттравматическая, постгерпетическая невралгия, синдром пылающего рта);
- мышечно-скелетные (дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, миофасциальная боль);
- идиопатические (идиопатическая персистирующая лицевая боль).





## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

Тригеминальные вегетативные цефалгии фенотипически схожи: их объединяют высокая интенсивность, короткая продолжительность и вегетативные проявления (слезотечение, покраснение конъюнктивы, отек века, заложенность носа или ринорея, иногда птоз, миоз). Основное отличие состоит в продолжительности болевых атак<sup>1</sup>. Так, длительности кратковременных односторонних невралгических болей с инъекированием конъюнктивы и слезотечением составляет 5–240 секунд, пароксизмальной гемикрании – 2–30 минут, кластерной (пучковой) головной боли – 15–180 минут. Наиболее эффективный способ лечения кластерной головной боли – ингаляции кислорода (уровень доказательности А). Доказанной эффективностью обладают быстродействующие формы суматриптана в виде подкожных инъекций и назального спрея (уровень доказательности А), а также золмитриптан в виде назального спрея и таблеток (уровень доказательности В). Пароксизмальные гемикрании отвечают на терапию индометацином.

Идиопатическая персистирующая лицевая боль – боль в лице и/или полости рта, носящая хронический характер и не имеющая специфических характеристик. Она часто сопровождается депрессивной и ипохондрической симптоматикой. У большинства пациентов отмечается стрессогенный дебют, а психогенные факторы оказывают провоцирующее воздействие. С эффектом используются антидепрессанты и когнитивно-поведенческая терапия.

Тригеминальная невралгия – наиболее частый тип невралгии в области лица (2–5 случаев на 100 тыс. человек). Приступы характеризуются односторонней (острой, стреляющей, ланцинирующей) болью в зонах иннервации третьей, второй и крайне редко первой ветвей

тройничного нерва. Атаки провоцируются неболевыми стимулами в специфических испилатеральных зонах. Длительность болевой приступа составляет от нескольких секунд до одной-двух минут. После приступа возникают рефрактерные периоды, когда стимуляция не вызывает боль. В лечении невралгии тройничного нерва используются антиконвульсанты (карбамазепин 600–800 мг/сут) и другие противосудорожные средства, антидепрессанты. Если консервативная терапия не приносит желаемого эффекта, врач может принять решение о хирургическом лечении.

Говоря о мышечно-скелетных болях, следует обратить внимание на миофасциальный болевой синдром, в том числе вызванный дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава. Миофасциальный болевой синдром – локальная неспецифическая мышечная боль, обусловленная возникновением в мышце фокусов повышенной раздражимости – триггерных точек. К обязательным клиническим признакам миофасциальной боли относятся напряженная болезненная мышца, в которой при пальпации четко определяются зоны еще большего болезненного мышечного уплотнения – активные триггерные точки. Если на них надавить, боль ощущается не только в самой точке, но и иррадирует в отдаленные от этой точки зоны – зоны отраженных болей.

В приведенном клиническом случае в дебюте боль не сопровождалась вегетативными симптомами – обязательным признаком тригеминальных вегетативных цефалгий, поэтому пациентке был поставлен диагноз «тригеминальная невралгия первой ветви тройничного нерва. Вторичный миофасциальный болевой синдром с вовлечением жевательной и крыловидных мышц справа». Слезотечение (конъюнктивальная инъекция) – редкий

симптом, который наблюдается, как правило, при вовлечении первой ветви тройничного нерва и сильных приступах – как в рассматриваемом случае.

Пациентке был назначен окскарбазепин в высокой дозе – 1800 мг/сут. Ввиду наличия мышечно-скелетного компонента (миофасциального болевого синдрома) в схему лечения был также включен нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) – лорноксикам (Ксефокам) 16 мг/сут и для дополнения рациона БАД Келтикан комплекс по одной капсуле в течение 20 дней.

Профессор Г.Р. Табеева пояснила, почему были выбраны лорноксикам (Ксефокам) и Келтикан комплекс. Ксефокам (лорноксикам) – сбалансированный ингибитор циклооксигеназы 1 и 2 с изученными противоболевыми эффектами на многих моделях, высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Это единственный оксикам с коротким периодом полувыведения, что исключает его накопление в плазме, снижая риск дозозависимых побочных реакций. Ксефокам (лорноксикам) имеет различные формы выпуска – для парентерального введения (лиофилизат для приготовления раствора для в/м и в/в инъекций) и перорального приема (стандартные таблетки и быстро абсорбируемые таблетки Ксефокам Рапид). Ксефокам Рапид был разработан специально для быстрого и эффективного лечения острой боли. Обезболивание начинается приблизительно через 30 минут после приема, что сопоставимо со скоростью наступления эффекта при внутримышечной инъекции Ксефокама. Еще одним аргументом в пользу назначения лорноксикама (Ксефокама) стал тот факт, что в отечественном исследовании Ксефокам эффективно купировал болевой синдром при цервикокраниальной боли и невралгии затылочного нерва<sup>2</sup>.

Неврология

<sup>1</sup> Осипова В.В., Табеева Г.Р., Тринитатский Ю.В., Шестель Е.А. Первичные головные боли: клиника, диагностика, терапия: Информационное письмо (для неврологов, терапевтов, врачей общей практики). Ростов-на-Дону, 2011.

<sup>2</sup> Медведева Л. НПВП и дополнительные возможности в терапии цервикокраниальной боли // Врач. 2011. № 4. С. 73–79.



## XIV Вейновские чтения

В состав БАД Келтикан комплекс входят нуклеотид уридинмонофосфат (50 мг), витамин В<sub>12</sub> (3 мкг) и фолиевая кислота (400 мкг). Уридинмонофосфат (состоит из урацила, моносахарида и фосфатной группы) – нуклеотид, который играет центральную роль в синтезе в клетках нервной ткани всех остальных необходимых пиримидиновых нуклеотидов. В экспериментальных исследованиях на крысах с индуцированным травматическим повреждением нерва было показано значимое увеличение аксона и миелиновой оболочки через 60 дней применения нуклеотидов ( $p < 0,01$ ) и значимое

увеличение средней скорости проведения в афферентном нерве через 40 дней применения нуклеотидов<sup>3</sup>. Витамин В<sub>12</sub> – необходимый кофермент различных метаболических реакций, вовлечен в этапы синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых оснований, нуклеиновых кислот и белков. Фолиевая кислота выступает в качестве кофермента в метаболизме белка и нуклеиновых кислот, в частности вовлечена в синтез пурина, ДНК, сборку и разборку различных аминокислот. Участвует в биосинтезе нейротрансмиттеров, фосфолипидов, гемоглобина. Согласно результатам клиническо-

го исследования, применение БАД Келтикан комплекс способствовало сокращению выраженности болевого синдрома у пациентов с периферическими туннельными невропатиями. Совокупно 77,4% пациентов полностью отказались от анальгетиков или стали принимать их в меньшей дозе<sup>4</sup>. Таким образом, Келтикан комплекс способствует восстановлению поврежденных нервных волокон при заболеваниях позвоночника и периферических нервов. В заключение профессор Г.Р. Табеева отметила, что тщательный анализ симптомов и адекватное лечение позволили достичь успеха в приведенном клиническом случае.



Профессор, д.м.н.  
А.П. Рачин

**Н**а долю позвоночно-спинно-мозговой травмы (ПСМТ) в структуре общего травматизма приходится 0,7–8% случаев. Летальность при ПСМТ высока: до 37% на догоспитальном этапе и от 8 до 58,3% – в стационаре. Инвалидность в результате ПСМТ получают от 57,5 до 100% пациентов<sup>5</sup>. Профессор, д.м.н. Андрей Петрович РАЧИН, заведующий отделением эволюционной неврологии и нейрофизиологии Национального медицинского исследовательского центра реабилитации и курортологии, отметил, что врачи могут испытывать

### Дифференцированный подход в терапии спинальной травмы

трудности с ведением пациентов с ПСМТ, приведем пример из клинической практики.

Пациент В., 45 лет, в 2014 г. перенес сочетанную травму с повреждением позвоночника, спинного мозга и ребер. Через полтора месяца ему было проведено несколько последовательных хирургических вмешательств: ламинэктомия Th6–Th7, субтотальная корпорэктомия Th6, декомпрессия спинного мозга, устранение патологического кифоза, комбинированной транспедикулярно-крючковой фиксации Th4, Th5–Th7, Th8. После первой операции появились неприятные ощущения в области стоп. Пациент на протяжении нескольких последующих лет неоднократно проходил реабилитацию в центрах Москвы и ближнего Подмосковья с некоторой положительной динамикой: регресс тазовых нарушений, нарастание мышечной силы в нижних конечностях, однако он оставался прикованным к постели и инвалидной коляске.

В июле 2017 г. пациент прошел первый курс медицинской реабилитации (16 дней) в Национальном медицинском исследовательском центре реабилитации и курортологии, в октябре 2017 г. – второй курс (60 дней). При повторном поступлении предъявлял жалобы на выраженную слабость в ногах (особенно в правой), выраженное нарушение ходьбы из-за слабости в ногах, нарушение чувствительности и жгучие боли в области стоп, нарастание мышечного тонуса в нижних конечностях.

В курс реабилитации входили эрготерапия и роботизированная механотерапия: Pegasus (комплексная диагностика и реабилитация позвоночника с последующим назначением программы тренировок), S-Mill (тренировка баланса), CON-TREX (пассивное накопление и увеличение мышечной массы), а также гидрокинезитерапия (индивидуальные занятия в бассейне) и лазеропунктура. Было назначено медикаментозное лечение: тизанидин 4 мг два раза в день, Ксефокам рапид 8–16 мг

<sup>3</sup> Wattig B., Schalow G., Heydenreich F. et al. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations // *Arzneimittelforschung*. 1992. Vol. 42. № 9. P. 1075–1078.

<sup>4</sup> Negrão L., Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies // *Pain Manag*. 2016. Vol. 6. № 1. P. 25–29.

<sup>5</sup> Богданова Л.П. Восстановительное лечение больных с травматической болезнью спинного мозга при осложненных переломах позвоночника // Тезисы докладов VI Всероссийского съезда физиотерапевтов. СПб., 2006. С. 188.



## Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

(при боли в области спины), БАД Келтикан комплекс по одной капсуле раз в сутки.

Ксефокам рапид пациент использовал эпизодически для купирования болей, которые возникали из-за непривычной нагрузки, вызванной лечебной физкультурой и занятиями на тренажерах. Применение НПВП в этой ситуации (мышечно-скелетная боль) оправданно. Известно, что лорноксикам – эффективное средство в терапии острой послеоперационной и мышечно-скелетной боли<sup>6</sup>. N. Rawal и соавт. установили, что по выраженности противоболевого эффекта лорноксикам (8 мг два раза в сутки) не уступал другим анальгетикам или НПВП в виде монотерапии либо комбинированной терапии. Кроме того, переносимость лорноксикама была как минимум

не хуже таковой других анальгезирующих препаратов<sup>7</sup>. Достаточная противоболевая эффективность и хорошая переносимость препарата Ксефокам рапид обеспечили высокую удовлетворенность пациента уровнем обезболивания.

Пациент также получал в качестве дополнения БАД Келтикан комплекс по одной капсуле раз в сутки на протяжении двух месяцев. Комплексный подход к ведению пациента привел к положительному результату: исчезла мучительная боль в области стоп, вероятно имевшая невропатическую природу. Профессор А.П. Рачин отметил, что ряд рекомендаций и экспериментальные данные обосновывают использование БАД Келтикан комплекс при болевых ощущениях у пациентов со спинальной травмой<sup>8</sup>.

Двухмесячный курс реабилитации был успешен. Еще в январе 2017 г. пациент не мог передвигаться без опоры, у него отсутствовала фланговая походка, была выраженная слабость в проксимальных отделах нижних конечностей. А к концу второго курса (декабрь 2017 г.) у пациента выросла мышечная сила, в январе 2018 г. он мог стоять без опоры. Таким образом, комплексная медицинская реабилитация с применением различных методов, направленных на укрепление паравертебральных мышц спины, выработку мышц передней брюшной стенки, косые мышцы живота, а также лекарственная терапия (Ксефокам для уменьшения выраженности боли и Келтикан комплекс для купирования невропатического компонента боли) позволили достичь хороших результатов.

### Тревожный пациент с болью в спине – сложная задача для врача

Профессор, д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета Эдуард Закирьянович ЯКУПОВ, прежде чем провести клинический разбор, подчеркнул, что боль – это междисциплинарная проблема и нередко помочь пациенту с болевым синдромом можно только при консолидации усилий.

Пациент обратился с жалобами на постоянные боли в грудном отделе позвоночника, особенно при физических нагрузках, с иррадиацией в грудную область, сердце, боль в левом подреберье, которая провоцирует приступы сердцебиения, одышки, чувство тревоги и страха смерти. Приступы возникают с частотой от трех раз в день до двух-трех раз в неделю и сопровождаются оз-

нобopodobной дрожью, головными болями, иногда гиперемией лица. Фиксируется подъем артериального давления до 140/90 мм рт. ст. Жалобы на головные боли сжимающего и распирающего характера. Слабость в ногах: до болезни поддерживал хорошую физическую форму, пробегал по 20 км в день, теперь расстояние в 2 км проходит с трудом. Частое мочеиспускание по ночам. Постоянно мерзнут ноги, в них возникают боль и судороги, немеют руки. Нарушилось засыпание, появились угнетенное настроение, «упадок сил», «отсутствие интереса к жизни». Пациент считает себя больным с 2001 г., когда произошло падение с девятиметровой высоты. Непосредственно после падения чувствовал огушенность, боли и переломов не было. Лежа в больнице на вытяжении, резко почувс-



Профессор, д.м.н.  
Э.З. Якупов

твовал боль в области сердца, сердцебиение, страх, данное состояние повторялось около раза в неделю. Через три месяца после выписки, когда усилились приступы болей в области сердца, снова был госпитализирован. С этого времени неоднократно лечился в неврологическом и кардиологическом отделениях с диагнозом «дорсалгия с выраженным болевым синдромом,

<sup>6</sup> Hillstrom C., Jakobsson J.G. Lornoxicam: pharmacology and usefulness to treat acute postoperative and musculoskeletal pain a narrative review // Expert Opin. Pharmacother. 2013. Vol. 14. № 12. P. 1679–1694.

<sup>7</sup> Rawal N., Krøner K., Simin-Geertsen M. et al. Safety of lornoxicam in the treatment of postoperative pain: a post-marketing study of analgesic regimens containing lornoxicam compared with standard analgesic treatment in 3752 day-case surgery patients // Clin. Drug Investig. 2010. Vol. 30. № 10. P. 687–697.

<sup>8</sup> Miras-Portugal M.T., Gomez-Villafuertes R., Gualix J. et al. Nucleotides in neuroregeneration and neuroprotection // Neuropharmacology. 2016. Vol. 104. P. 243–254.



обусловленная посттравматическим компрессионным переломом тел Th8–Th9 позвонков с псевдокардиологическим синдромом. Последствия черепно-мозговой травмы в виде двусторонней пирамидной недостаточности, синдромом вегетативной дисфункции с частыми висцеро-вегетативными пароксизмами, синдромом интракраниальной гипертензии с цефалгиями. Астено-депрессивный синдром». Выведен на третью группу инвалидности в 2003 г.

Тот факт, что болевой синдром появился в сочетании с паническими атаками, был оставлен без внимания, врачи сосредоточились на жалобах пациента на боли в груди. В 2003 г. пациент прошел полное кардиологическое обследование, был поставлен диагноз «ишемическая болезнь сердца, безболевая форма». По результатам обследования в Межрегиональном клиническом диагностическом центре в 2008 г. (электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование и тредмил-тест), патологии не обнаружено. Как отметил профессор Э.З. Якупов, длительное и объемное кардиологическое обследование, направленное на поиск несуществующей патологии, завершилось у тревожного пациента формированием «кардиоипохондрического синдрома», о котором писал А.М. Вейн.

С целью поиска причин боли в вертеброгенной патологии пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография грудного отдела позвоночника и головного мозга, несмотря на то что доказано отсутствие прямой связи между выраженностью дегенеративных изменений в позвоночном столбе и тяжестью болевого синдрома<sup>9</sup>. Согласно европейским и российским клиническим рекомендациям, рентгенография, компьютерная и магнитно-резонансная томография не показаны для рутинного обследования больного

с неспецифической болью в пояснично-крестцовой области.

Первое стационарное обследование и лечение в отделе неврологии пациент получил в декабре 2004 г., куда поступил с дорсалгией с выраженным болевым синдромом.

Таким образом, с момента травмы в 2001 г. состояние пациента не улучшилось, качество жизни существенно снизилось, боль перешла в хроническую форму. Профессор Э.З. Якупов напомнил, что среди причин хронизации боли могут быть наследственная предрасположенность, биомеханические изменения в позвоночно-двигательных сегментах, регионарные нейроциркуляторические изменения мышц, связок, суставных капсул, неадекватная анальгетическая терапия в остром периоде, присоединение невропатического компонента боли. Однако наиболее значимую роль в хронизации боли играют психосоциальные факторы. Авторитетный специалист в области изучения боли R. Baron акцентирует внимание на том, что при хронической боли любой локализации обязательным этапом обследования является диагностика нарушений в эмоциональной сфере, а программы по лечению хронических болей в спине, в которые не входит адекватный компонент, относящийся к психическому здоровью, обречены на провал<sup>10</sup>. Среди психологических факторов, способствующих хронизации боли, выделяют депрессию, тревогу, беспокойство, агитацию, страх, неправильное представление пациента о боли (катастрофизация), «болевого» тип личности. К социальным факторам относят низкий уровень образования, неудовлетворенность работой, конфликты на рабочем месте, тяжелый физический труд, желание пассивного лечения. В данном клиническом случае из анамнеза известно, что наследственность пациента не отягощена психическими заболеваниями.

Однако он не женат, личную жизнь всегда оставлял на потом, на первое место ставя работу и заботу о родных. Тяжело переживал собственную болезнь, отчасти из-за сильной боли, отчасти из-за невозможности помочь родным. Пытался занять себя домашним хозяйством, но не справился с нагрузкой. Живет с 85-летней матерью. Этот психологический фон, безусловно, оказал влияние на течение заболевания.

В истории болезни пациента имеется выписка из отделения неврозов, где в 2007 г. он находился с диагнозом «хроническое соматоформное болевое расстройство с частыми вегетативными пароксизмами» и ему была назначена соответствующая терапия, но время уже было упущено. Результатом шестилетнего «хождения по мукам» стало получение пациентом второй группы инвалидности в отсутствие реальной органической патологии. Профессор Э.З. Якупов перечислил основные ошибки, которые привели к печальному исходу, подчеркнув прежде всего отсутствие комплексного подхода и недооценку личностных характеристик пациента. В дебюте заболевания паническая атака была неверно расценена как болевой пароксизм. Длительное кардиологическое обследование усугубило ситуацию, сформировав стойкое тревожное расстройство. Неврологическое обследование выявило умеренные «вертеброгенные проблемы», и дальнейшая терапия проводилась только с учетом этого компонента, а коррекция эмоционально-аффективных расстройств была начата слишком поздно и осуществлялась без комплексного неврологического подхода.

Докладчик напомнил алгоритм лечения неспецифической боли в спине. Перед врачом стоит задача уменьшить боль, чтобы пациент мог в скорейшем времени вернуться к активному образу жизни. Необходимо информировать пациента о добро-

<sup>9</sup> Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N. et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. № 2. P. 69–73.

<sup>10</sup> Baron R., Förster M., Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach // Lancet Neurol. 2012. Vol. 11. № 11. P. 999–1005.





качественном характере заболевания и высокой вероятности его быстрого разрешения. Постельный режим замедляет выздоровление и отрицательно влияет на процесс реабилитации, поэтому рекомендуется сохранять активный образ жизни, что способствует регрессу симптоматики и уменьшает риск трансформации боли в хроническую. При острой и подострой боли (до 12 недель) показаны НПВП, миорелаксанты, эпидуральные инъекции глюкокортикостероидов и анестетики<sup>11, 12</sup>. Среди множества НПВП профессор Э.З. Якупов также выделил лорноксикам, который не уступает золотому стандарту диклофенаку в лечении острой боли в позвоночнике по таким показателям, как разница в интенсивности боли (PID), суммарная разница в интенсивности боли (SPID) и полное облегчение боли TOTPAR<sup>13</sup>. Интенсивность боли при терапии лорноксикамом с быстрым высвобождением (Ксефокам рапид) была значимо ниже, чем при терапии диклофенаком ( $p = 0,0107$ ). В течение первых 90 минут лорноксикам обеспечивал более выраженное обезболивание, чем диклофенак<sup>14</sup>. При хронической боли (свыше 12 недель) рекомендуется назначать НПВП, дулоксетин, трамадол, опиоиды<sup>11, 12</sup>. Если в течение четырех – восьми недель результат не достигнут, а причина боли не вызывает сомнений, то переходят к комплексному (мультидисциплинарному) лечению. Конечно, при определении тактики терапии следует руководствоваться биопсихосоциальной моделью, рассматривая проблему боли в единстве биологических, психологических и социальных факторов, учитывать личностные качества пациента, особенности клинической картины и фенотип болевого синдрома.

### Заключение

Подводя итог симпозиума, его модератор профессор А.Б. Данилов отметил, что были рассмотрены три сложных случая лечения болевого синдрома из клинической практики: боль в области лица, спины и при спинальной травме. Эксперты обсудили постановку диагноза на основе данных анамнеза, клинических симптомов, результатов обследования и предложили схему лечения, аргументировав выбор конкретных лекарственных средств.

Известно, что к препаратам первой линии терапии боли относятся НПВП. По мнению докладчиков, лорноксикам, сбалансированный ингибитор циклооксигеназы 1 и 2, может считаться препаратом выбора для лечения острой и хронической боли. Лорноксикам комплексно подавляет продукцию простагландинов за счет ингибции ключевого фермента их синтеза циклооксигеназы. Кроме того, он стимулирует выработку эндогенного динорфина и эндорфина и уменьшает образование провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6) и синтез индукционного оксида азота. В клинических исследованиях показано, что препарат эффективно купировал боль, при этом его прием не сопровождался развитием серьезных побочных эффектов. Следует отметить безопасность лорноксикама в отношении желудочно-кишечного тракта. Отдельного упоминания заслуживает Ксефокам рапид – лорноксикам быстрого действия, который предназначен для быстрого и эффективно лечения острой боли.

Биологически активная добавка Келтикан комплекс содержит важ-

ные компоненты, необходимые для восстановления поврежденных нервных тканей. В состав препарата входят уридинмонофосфат (в форме натриевой соли), витамин B<sub>12</sub> и фолиевая кислота, которые стимулируют собственные восстановительные процессы в организме. Уридинмонофосфат имеет особое значение для ускорения восстановления поврежденных нервов. Клинически доказано, что при поражении периферических нервов повышается потребность в пиримидиновых нуклеотидах, таких как уридинмонофосфат. Поэтому его поступление в организм имеет важное значение для процессов восстановления и регенерации нервов. В результате его метаболизма обеспечивается восстановление важных компонентов клеточных мембран нейронов, а также поступление достаточного количества ферментов к поврежденным нейронам. Фолиевая кислота и витамин B<sub>12</sub> играют важную роль в поддержании нейронного метаболизма (биосинтеза белка, процессы миелинизации), а также в профилактике или снижении выраженности микроангиопатий. Прием комплекса способствует усилению регенерации нервной ткани и нормализации процессов проведения нервного импульса, что может способствовать снижению выраженности болевого синдрома при полиневропатиях, радикулопатиях, токсическом или травматическом повреждении нервов, недифференцированной боли в спине, шее, бедре. Келтикан комплекс хорошо переносится и не вызывает побочных реакций. \*

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE Guideline, No. 59. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016.

<sup>13</sup> Herrmann W.A., Geertsens M.S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 11. P. 1613–1621.

<sup>14</sup> Yakhno N., Guekht A., Skoromets A. et al. Analgesic efficacy and safety of lornoxicam quick-release formulation compared with diclofenac potassium: randomised, double-blind trial in acute low back pain // Clin. Drug Investig. 2006. Vol. 26. № 5. P. 267–277.



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра нервных болезней Института профессионального образования и отделение медицины сна Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов»

Национальное общество специалистов по детскому сну

Российское общество исследователей сновидений

Секция сомнологии Физиологического общества им. И.П. Павлова РАН

*приглашают принять участие в*

## ХI ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОМНОЛОГИИ»

### 15–16 ноября 2018 года

Москва, конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

#### СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

**Председатели:** проф. В.Л. Голубев,

доц. М.Г. Полуэктов

**Секретарь:** к.м.н. К.Н. Стрыгин

**Члены:** проф. Р.В. Бузунов, проф. Е.В. Вербицкий,

д.б.н. В.Б. Дорохов, проф. А.В. Голенков,

д.б.н. В.М. Ковальзон, проф. Е.А. Корабельникова,

проф. О.В. Курушина, проф. О.С. Левин,

д.м.н. И.М. Мадаева, д.м.н. В.А. Михайлов,

проф. В.А. Парфенов, д.б.н. Ю.Ф. Пастухов,

д.б.н. И.Н. Пигарев, д.м.н. Ю.В. Свиряев,

проф. В.М. Свистушкин, д.м.н. О.В. Тихомирова,

проф. А.Н. Шеповальников, проф. Э.З. Якупов

#### ТЕМЫ СИМПОЗИУМОВ

1. Физиология, патофизиология и нейрохимия сна
2. Инсомния: диагностика и лечение
3. Нарколепсия и другие гиперсомнии: диагностика и лечение
4. Сновидения и другие формы психической активности во сне
5. Медицина сна
6. Парасомнии: диагностика и лечение
7. Синдром обструктивного апноэ сна
8. Расстройства движений во сне
9. Хронобиологические аспекты сна
10. Особенности и расстройства сна у детей
11. Методология исследования цикла «сон – бодрствование»

Материалы конференции будут опубликованы в печатном издании.

Окончание приема тезисов 30 сентября 2018 года.

Участие в конференции **БЕСПЛАТНОЕ.**

В рамках конференции пройдет тематическая выставочная экспозиция медицинского оборудования, инструментов и фармакологических препаратов. Приглашаем экспонентов для участия в выставке.

По вопросам участия в конференции и специализированной выставке обращаться в конгресс-центр

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России:

+7 (495) 609-14-00, доб. 3288, [pimenova.congress@mail.ru](mailto:pimenova.congress@mail.ru), Пименова Елена.

По вопросам формирования научной программы конференции:

+7 (499) 248-69-68, [strygin67@mail.ru](mailto:strygin67@mail.ru), Стрыгин Кирилл Николаевич.

15 мая 2018



Научно-практическая конференция

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АФФЕКТИВНОЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ

09.00 – 17.00

Здание Правительства Москвы  
Новый Арбат, 36

**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84  
info@medq.ru; www.medQ.ru

Реклама

# Интернет-магазин медицинской книги [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**



ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ПРОБЛЕМАМ МЕЛАНОМЫ

18-19 МАЯ 2018

# МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ



Реклама

БЕСПЛАТНАЯ ОНЛАЙН-РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ

ДО 01 МАЯ 2018, ДАЛЕЕ - РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕСТЕ ПРОВЕДЕНИЯ

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

МОСКВА, ГОСТИНИЦА "HOLIDAY INN LESNAYA"

УЛ. ЛЕСНАЯ, Д. 15

**МЕЛАНОМА** ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ  
**ПРО** РЕШЕНИЕ  
ПРОБЛЕМ  
МЕЛАНОМЫ

MELANOMAPRO.RU




# МОВАЛИС®


МЕЛОКСИКАМ

## Движение без боли!

### Сильный ход против боли и воспаления

благодаря двойному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:<sup>1,2</sup>

 преимущественное подавление циклооксигеназы-2<sup>1</sup>

 окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления ПГЕ<sub>2</sub><sup>2</sup>



Реклама



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

#### Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

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

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

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.

2. Xu S, Rouzer CA, Marnett L.J. IJMBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.