

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

17
2014

*неврология и
психиатрия №2*

Лекции для врачей

Базисная терапия остеоартрита
у полиморбидных больных

Возможности коррекции
неврологических посталкогольных
нарушений

Клинические исследования

Влияние пирибедила на когнитивные
функции у пациентов с болезнью
Паркинсона и паркинсонизмом

Медицинский форум

Патогенетическое и симптоматическое
лечение диабетической полиневропатии

Хронический болевой синдром
в амбулаторной практике

Nevrologia.info

информационный портал для неврологов
и врачей смежных специальностей

- Передовые статьи
- Свежие обзоры
- Видеолекции и презентации
- Рубрика «Вопрос Эксперту»
- Регулярные викторины для пользователей



XIII Всероссийская научно-практическая конференция ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС
ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ

15-18 апреля 2014 г.



Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Прибалтийская»,
ул. Кораблестроителей, д. 14 (ст. м. «Приморская»)

На конференции будет работать выставка современного
нейрохирургического оборудования и лекарственных препаратов.
Приглашаем компании к спонсорству и участию!

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Всемирная Федерация нейрохирургических обществ
Ассоциация нейрохирургов России
РНХИ им. проф. А.Л. Поленова
ВМедА им. С.М. Кирова
СЗГМУ им. И.И. Мечникова
МОО «Человек и его здоровье»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

ДО 1 ФЕВРАЛЯ 2014 г. – подача заявок на доклады
и публикацию тезисов/статей
ДО 1 ФЕВРАЛЯ 2014 г. – льготная аккредитация
ДО 10 МАРТА 2014 г. – гарантированное бронирование
проживания в отеле

Технический комитет конференции



МОО «Человек и его здоровье»
(812) 380 3155; 380 3156
ph@peterlink.ru

www.congress-ph.ru



ФГБУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии
им. академика Н.Н. Бурденко» РАМН

«НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ»

24–26 апреля 2014 года

НАУЧНАЯ ТЕМАТИКА СЕКЦИОННЫХ ЗАСЕДАНИЙ

- Нейромониторинг
- Нейрофизиологические методы диагностики в клинической практике
- Ультразвуковая диагностика в неврологии и нейрохирургии
- Мастер-классы по УЗ-диагностике

В дни работы конференции будет проходить выставка медицинского оборудования.

В ней примут участие отечественные и зарубежные компании и фирмы-производители современной нейрофизиологической аппаратуры для регистрации и анализа ЭЭГ, стимуляционных методов диагностики, интраоперационного мониторинга, УЗДГ.

Приглашаем к участию нейрофизиологов и врачей смежных специальностей: специалистов функциональной диагностики, неврологов, нейрохирургов, реабилитологов и др.

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- Регистрация для участия с докладом – до 20 марта 2014 года
- Регистрация для участия без доклада – до 10 апреля 2014 года

С условиями участия в конференции и в выставке также можно ознакомиться на сайте
www.nsi.ru/conference/12

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА КОНФЕРЕНЦИИ

125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16, НИИ нейрохирургии им. Бурденко РАМН,
лаборатория клинической нейрофизиологии

Трошина Елена Михайловна

Тел.: 8-499-972-85-58

e-mail: neurophys@nsi.ru

Содержание

Клинические исследования

А.А. СКОРОМЕЦ, А.А. ТИМОФЕЕВА, К.Т. АЛИЕВ, П.С. БИЛЕЦКИЙ,
Т.В. ЛАЛАЯН, А.П. СКОРОМЕЦ, Т.А. СКОРОМЕЦ, Д.Г. СМОЛКО,
С.В. ХЛЫНИНА

Когнитивные функции при болезни Паркинсона и паркинсонизме,
их коррекция Пронораном

6

Лекции для врачей

О.А. ШАВЛОВСКАЯ

Алкогольные поражения нервной системы. Нейропротективная терапия

16

Клиническая эффективность

Н.А. ШОСТАК, А.А. КЛИМЕНКО

Нестероидные противовоспалительные препараты в современной
клинической практике

26

А.В. НАУМОВ

Эффективная и безопасная длительная терапия остеоартрита
у полиморбидных больных

34

Медицинский форум

X Вейновские чтения

Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хемии/А.Менарини»

Полиневропатии: болезнь одна, а причины разные

40

Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

Стратегия успешного лечения дисфункциональных болевых синдромов
различной локализации

46

Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

Диабетическая полиневропатия: новые данные о старой проблеме

54

Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лэбораториз Лтд»

Проблемы амбулаторной практики в трех измерениях

62

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN, V.L. GOLUBEV,

A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,

N.Ye. IVANOVA, S.N. ILLARIOSHKIN,

P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV,

M.L. KUKUSHKIN, M.Yu. MARTYNOV,

O.S. LEVIN, M.G. POLUEKTOV,

V.I. SHMYRYOV, I.A. STROKOV,

G.R. TABEYEVA, O.V. VOROBYOVA,

N.N. YAKHNO, V.V. ZAKHAROV

Psychiatry

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

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

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNA NOV,

T.S. MELNIKOVA, S.N. MOSOLOV,

Yu.V. POPOV, I.I. SERGEYEV,

A.B. SMULEVICH, A.S. TIGANOV

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

Contents

Clinical study

A.A. SKOROMETS, A.A. TIMOFEYEV, K.T. ALIYEV, Ts.S. BILETSKY,
T.V. LALAYAN, A.Ts. SKOROMETS, T.A. SKOROMETS, D.G. SMOLKO,
S.V. KHLYNINA

Cognitive functions in Parkinson's disease and parkinsonism: effects of Pronoran 6

Clinical lecture

O.A. SHAVLOVSKAYA

Alcohol-induced nervous system disorders. Neuroprotective therapy 16

Clinical efficacy

N.A. SHOSTAK, A.A. KLIMENKO

Non-steroidal anti-inflammatory agents in current clinical practice 26

A.V. NAUMOV

Effective and safe long-term therapy of osteoarthritis in polymorbid patients 34

Medical forum

X Vein Readings

Satellite Symposium sponsored by Berlin-Chemie/A.Menarini

Polyneuropathies: one disease – different causes 40

Satellite Symposium sponsored by Takeda

Effective treatment strategy in patients with different dysfunctional pain syndromes 46

Satellite Symposium sponsored by Wörwag Pharma

Diabetic polyneuropathies: fresh details on the old problem 54

Satellite Symposium sponsored by Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Outpatient care problems in 3D 62



¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Когнитивные функции при болезни Паркинсона и паркинсонизме, их коррекция Пронораном

А.А. Скоромец¹, А.А. Тимофеева¹, К.Т. Алиев¹, П.С. Билецкий¹, Т.В. Лалаян², А.П. Скоромец², Т.А. Скоромец³, Д.Г. Смолко¹, С.В. Хлынина¹

Адрес для переписки: Александр Анисимович Скоромец, askoromets@gmail.com

В статье представлены данные по эпидемиологии, структуре, характеру нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона. Рассмотрены основные патогенетические факторы развития легких и умеренных нарушений когнитивных функций, методы диагностики и их оценки. Анализируются результаты собственного исследования, в рамках которого изучалась динамика когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза на фоне терапии пирибедилом (препарат Проноран) 50 мг/сут в течение 6 месяцев. Результаты терапии оценивались с помощью нейропсихологических вопросников и шкал. Установлено, что при болезни Паркинсона и паркинсонизме различного генеза легкие и умеренные нарушения когнитивных функций встречаются примерно с одинаковой частотой. На фоне 6-месячного приема Пронорана отмечалось достоверное улучшение показателей нейропсихологического тестирования.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, паркинсонизм, когнитивные функции, нарушения когнитивных функций, лечение, Проноран

Введение

К когнитивным (познавательным) функциям мозга относят интеллектуальную деятельность, включающую память, понимание, восприятие, воспоминание, представление, воображение, рассуждение, задумчивость и др. Расстройства когнитивных функций, связанных с процессами получения, переработки и анализа информации, в структуре болезни Паркинсона уступают по распространенности лишь двигательным и вегетативным нарушениям. При детальном нейропсихологическом тестировании расстройства когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона выявляются в 90–95% случаев [1–6]. На поздних стадиях заболевания у трети пациентов с болезнью Паркинсона тяжесть когнитивных нарушений достигает уровня деменции, в то время как в сход-



ной возрастной группе общей популяции доля лиц с деменцией почти в 10 раз ниже (3–4%). По данным некоторых исследователей [7], у пациентов с дебютом болезни Паркинсона до 70 лет деменция развивается в 17% случаев, тогда как при развитии заболевания после 70 лет – в 83% случаев.

Нарушение когнитивной функции приводит к возникновению профессиональной, социально-бытовой и психологической дезадаптации больных. Деменция повышает смертность пациентов с болезнью Паркинсона, ухудшает качество жизни не только самих больных, но и их родственников. Своевременная диагностика и лечение нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона снижают риск инвалидизации, уменьшают финансовые расходы по уходу и улучшают прогноз.

На начальных стадиях болезни Паркинсона чаще встречаются нарушения когнитивных функций, связанные с замедлением психических процессов (брадифрения), ухудшением внимания, ограничением способности к запоминанию. Мышление и интеллект больных остаются относительно сохранными, однако способность к решению сложных задач может снижаться из-за ограничения ресурсов внимания. Указанные расстройства не приводят к изменению социальной адаптации больных, однако могут неблагоприятно влиять на качество их жизни. Изменения познавательных функций преимущественно нейродинамического характера выражаются в ослаблении внимания и снижении скорости психомоторных реакций, определяются как легкие нарушения когнитивных функций [8, 9]. По мере прогрессирования болезни Паркинсона дефицит когнитивных функций может нарастать, чему способствует и достижение более пожилого возраста пациентами, и наличие сопутствующей патологии (артериальная гипертония, гиперхо-

лестеринемия, сахарный диабет). Интересные данные получены рядом авторов [10, 11], которые динамически наблюдали в течение 5 лет пациентов с болезнью Паркинсона с легкими нарушениями когнитивных функций: у 45,4% легкие нарушения когнитивных функций трансформировались в умеренные расстройства когнитивных функций, а у 3% была диагностирована деменция. Умеренные нарушения когнитивных функций проявляются более грубым снижением памяти, внимания, мышления и ориентации, но не приводят к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни [12–15]. На ранних стадиях болезни Паркинсона умеренные нарушения когнитивных функций диагностируют в 20,5% случаев, тогда как на более поздних стадиях болезни Паркинсона – в 42,3% случаев [16]. Критериями умеренных нарушений когнитивных функций по МКБ-10 являются:

- жалобы на снижение памяти или другие когнитивные проблемы со стороны родственников или самого пациента;
- указания на снижение когнитивных функций по сравнению с предшествующим уровнем;
- выявляемые при клиническом и нейропсихологическом исследовании расстройства когнитивных функций (в одной или нескольких когнитивных сферах);
- отсутствие влияния когнитивных расстройств на повседневную активность.

На основании нейропсихологического профиля умеренные нарушения когнитивных функций подразделяют на 2 типа [17–19]:

- амнестический тип с дефектом эпизодической памяти, связанный с нарушением запоминания (выявляется в тестах на опосредованное запоминание и узнавание);
- дизрегуляторный тип с преобладанием регуляторных нарушений, связанных с первичной или вторичной дисфункцией лобных долей.

Исторически первым показанием к применению пирибедила (Пронорана) были возрастные нарушения памяти и внимания. Во Франции и в других западноевропейских странах этот препарат на протяжении более 30 лет успешно используется при лечении возрастных нарушений памяти и синдрома умеренных нарушений когнитивных функций.

По мере прогрессирования заболевания нейропсихологические нарушения нарастают; появляются регуляторные и операционные расстройства, которые постепенно приводят к развитию деменции. На ранних стадиях болезни Паркинсона деменция диагностируется лишь у 4,5% пациентов, тогда как на более поздних – в 20–40% случаев [20]. Трансформации умеренных нарушений когнитивных функций в деменцию способствуют более пожилой возраст пациентов, мужской пол, грубый двигательный дефицит и нарушение регуляторных, зрительно-пространственных функций по данным нейропсихологического тестирования [21].

Ранними признаками деменции являются снижение инициативы, социальной, физической и интеллектуальной активности, усиление зависимости от окружающих, повышение сонливости, угнетенное настроение, повышение тревожности, тенденция к самоизоляции, сужение круга общения. Деменция при болезни Паркинсона определяется в том случае, если оценка по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) составляет менее 25 баллов, а когнитивные нарушения затрагивают несколько познавательных функций (память, внимание, зрительно-пространственные и исполнительные



функции) и выражены настолько, что затрудняют повседневную активность пациента [22].

Ряд исследователей обращают внимание на зависимость темпа прогрессирования нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона от ряда факторов: возраста, уровня образования, длительности заболевания, выраженности двигательных нарушений, характера проводимой терапии, наличия и выраженности психотических нарушений, наличия факторов риска сосудистых расстройств [7, 23].

По данным литературы, нарушения когнитивных функций при болезни Паркинсона развиваются на фоне поражения подкорково-корковых систем и характеризуются зрительно-пространственными, регуляторно-мнестическими, речевыми и поведенческими нарушениями [2, 3, 24].

У пациентов отмечается замедленность мышления (брадифрения), в связи с чем им требуется больше времени для выполнения нейропсихологических тестов, у них снижается скорость реагирования на предъявляемый стимул. Ухудшается способность к запоминанию, извлечению информации, тогда как прочность хранения информации не страдает. Кроме того, мышление пациентов с болезнью Паркинсона характеризуется значительной

инертностью: они склонны принимать то решение, которое было успешным в прошлом, стараются как можно реже менять стратегию своего поведения. Именно поэтому они недоверчивы ко всему новому и могут быть не вполне критичными к себе и актуальной жизненной ситуации. В связи с ослаблением внимания нарушается инициация реакций, затрудняется выполнение многокомпонентных заданий. Нарушение регуляторной функции снижает скорость переключения, анализа планирования действий. Ухудшение памяти характеризуется нарушением извлечения информации вследствие дефекта исполнительных функций.

Зрительно-пространственные нарушения выражаются в ограничении способности копировать и воспроизводить по памяти рисунки и фигуры, определять дистанцию и направление линий в пространстве. В повседневной жизни зрительно-пространственные нарушения могут приводить к трудностям ориентации на местности.

Патогенез нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона в большей мере определяется патоморфологическими изменениями в головном мозге и нарушениями функции нейромедиаторных систем. Нейроморфологической особенностью болезни Паркинсона является наличие нейродегенеративного процесса в коре головного мозга. Установлена зависимость между выраженностью когнитивных нарушений и таким проявлением указанного процесса, как количество телец Леви. На поздних стадиях болезни Паркинсона выявляются сенильные бляшки и нейрофибрилярные клубки в нейронах переднего мозга и гиппокампа, что типично для деменции альцгеймеровского типа [25]. Субкортикальные нарушения характеризуются поражением холинергического базального ядра Мейнерта, а также дофаминергической вентральной покрышечной области [3].

Нейрохимические нарушения при болезни Паркинсона связаны с дисбалансом дофамина, ацетилхолина, норадреналина, серотонина и других медиаторов. Ведущую патогенетическую роль в развитии нарушений когнитивных функций играет нарастание холинергической недостаточности при прогрессировании заболевания. Данный факт подтверждается снижением уровня ацетилхолинтрансферазы в больших полушариях головного мозга, гиппокампе и утратой холинергических нейронов в базальных ганглиях у пациентов с болезнью Паркинсона с деменцией. При использовании методов функциональной нейровизуализации установлена связь развития нарушений когнитивных функций и дефицита ацетилхолина в височных долях и участках архикортекса у пациентов с болезнью Паркинсона [14, 26].

Некоторые исследователи выявили диффузное снижение метаболизма в коре головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона уже на начальных стадиях заболевания [27]. Дефицит дофамина участвует в возникновении нарушений когнитивных функций в основном лобного типа и затрагивает преимущественно исполнительные функции у пациентов с болезнью Паркинсона. Нарушение реципрокных связей между дофаминергической и ацетилхолинергической системами в структурах лимбического комплекса может приводить к возникновению галлюцинаций. Кроме того, причиной психотических нарушений могут быть избыточное образование дофамина при неадекватной терапии препаратами леводопы и денервационная гиперчувствительность дофаминергических нейронов.

Дегенерация нейронов и снижение количества норадреналина в голубом пятне, новой коре и гиппокампе объясняют нарушение внимания и кратковременной памяти, а также депрессию у пациентов с болезнью Паркинсона, усугубляющую вы-

Проноран оказывает норадренергическое и дофаминергическое действие, влияя на основные патофизиологические механизмы когнитивных расстройств. Проноран улучшает кратко- и долговременную память, нормализует регуляторную функцию при болезни Паркинсона, влияя на активность психических процессов и нейродинамические нарушения.



раженность когнитивного дефицита [26, 28].

В последнее время обсуждается вопрос о влиянии глутамата на когнитивные функции при болезни Паркинсона. Дисбаланс в системе «дофамин – глутамат» приводит к преобладанию возбуждающего действия последнего на нейроны головного мозга. Глутамат активирует N-метил-D-аспартат (NDMA)-рецепторы, регулирующие приток ионов кальция внутрь клетки. Массивный вход и повышение концентрации кальция в нигростриарных дофаминергических нейронах приводят к запуску окислительного стресса. Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие об избирательной чувствительности нейронов черного вещества к окислительному стрессу, что может быть обусловлено двумя факторами: повышенным содержанием ионов железа, усиливающих окислительные процессы, и меньшим по сравнению с другими областями мозга уровнем глутатиона, который обладает антиоксидантной активностью. Другим немаловажным фактором прогрессирования нейродегенеративных процессов в головном мозге является гиперчувствительность NMDA-рецепторов, за счет чего даже незначительная концентрация глутамата может вызвать гиперстимуляцию NMDA-рецепторов и привести к еще большему образованию свободных радикалов [15].

Таким образом, высокая чувствительность и глутаматергическая гиперстимуляция NMDA-рецепторов, а также цитотоксическая концентрация ионов кальция, запускающая каскад эксайтотоксичности, ускоряют дегенеративные процессы в нейронах и приводят к нарушению работы сигнальных путей, участвующих в формировании памяти.

Целью нашего исследования являлось определение влияния агониста дофаминовых рецепторов пирибедила (препарат Проноран) на динамику нарушений когни-

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и полу

| Группа | Пол | Возраст | | | | Всего |
|--------------------|---------|---------|-------|-------|-------|-------|
| | | 31–40 | 41–50 | 51–60 | 61–75 | |
| Болезнь Паркинсона | Женский | – | 11 | 17 | 4 | 32 |
| | Мужской | 2 | 8 | 5 | 3 | 18 |
| Паркинсонизм | Женский | 5 | 4 | 7 | 31 | 47 |
| | Мужской | 1 | 2 | 9 | 11 | 23 |
| Итого | | 8 | 25 | 38 | 49 | 120 |

тивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза.

Материалы и методы

Нами обследовано 120 пациентов, диагноз болезни Паркинсона установлен у 50 из них (основная группа), а у 70 больных (группа сравнения) определили паркинсонизм различного генеза: сосудистого (n = 45), интоксикационного (n = 7), постинфекционного (n = 10), посттравматического (n = 8). Возраст пациентов (52 мужчины, 68 женщин) варьировал от 31 до 75 лет (табл. 1). В основной группе преобладали женщины (n = 32) в возрасте от 41 до 60 лет (n = 28). В группе сравнения женщин было 47, мужчин – 23. Большая часть больных была в возрасте от 51 года до 75 лет, из них женщин в этой возрастной категории было 38, мужчин – 20. Длительность заболевания до момента нашего осмотра в клинике колебалась в обеих группах от 6 до 11 лет, в среднем 8,3 ± 2,5 года. Диагностику проводили в три этапа: выявляли признаки паркинсонизма, дифференцировали симптомы-признаки, исключаящие болезнь Паркинсона, и распознавали симптомы, подтверждающие болезнь Паркинсона. В целом диагноз устанавливали на основании детального исследования неврологического статуса и дополнительных методик исследования: у всех пациентов выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга, доплерография сосудов шеи, электроэнцефалография, клинический и биохимические анализы крови. Ликвор изучен

у 37 больных, исследование методом полимеразной цепной реакции проведено у 31 пациента. У 40 пациентов исследовали сопряженность нарушений когнитивных функций с состоянием ряда нейрохимических систем мозга (активность холинэстеразы с субстратом бутирилтиохолинйодида и активность гамма-глутамилтрансферазы, содержание дофамина и катехоламинов – адреналина и норадреналина – в суточной моче флюорометрическим методом).

Болезнь Паркинсона диагностировали в соответствии с критериями Банка головного мозга общества болезни Паркинсона Великобритании. По шкале Хена – Яра пациенты имели 1–3-ю стадии болезни.

Средняя оценка степени тяжести болезни Паркинсона по шкале Хена – Яра составила 3,5 ± 0,5 балла, по Унифицированной шкале оценки симптомов болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) – 59,6 ± 16,2 балла. Распределение по формам заболевания было следующим: ригидно-дрожательная форма была диагностирована у 24,0%, дрожательно-ригидная – у 19,5%, акинетико-ригидная – у 14,5%, дрожательная – у 12,5% и смешанная – у 9,5% больных.

Анализ когнитивных нарушений проводили с использованием критериев Н.Н. Яхно [8], МКБ-10 и модифицированных критериев R. Petersen [14].

Для определения степени выраженности нарушений когнитивных функций использовали следующие шкалы и опросники:

психиатрия



- MMSE. Легкие нарушения когнитивных функций соответствуют 30–28 баллам; умеренные нарушения когнитивных функций – 27–25 баллам; деменция – 24 баллам и менее;
- батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB). Легкие нарушения когнитивных функций соответствовали 16–18 баллам; умеренные нарушения когнитивных функций – 12–15 баллам; деменция – 11 баллам и менее;
- шкала оценки деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS). Легкие нарушения когнитивных функций соответствуют 124 баллам и выше; умеренные нарушения когнитивных функций – 115–123 баллам; деменция – 115 баллам и ниже.

При деменции использовали тест рисования часов, тест пяти слов, батарею тестов для оценки лобной дисфункции [29], бостонский тест названия [30], тест ориентации линий [31], тест вербальных ассоциаций [11].

Известно, что для оценки степени нарушения когнитивных функций по приведенным выше шкалам и тестам требуется около часа времени работы с пациентом. По этой причине сначала все пациенты прошли скрининговый тест А.А. Скоромца и соавт. [32]. Этот тест сопоставили с данны-

ми использованных выше шкал и опросников с целью оценки его валидности. Его адекватность совпадала со многими тестами, которые используются нейропсихологами. Вместе с тем тестирование с использованием оригинальной скрининговой шкалы требует всего несколько минут, а его результаты могут быть легко оценены врачом любой квалификации. Тест состоит из повторения последовательно предлагаемых коротких фраз типа: «Один особенный оригинал», «Два добрых диких дикообраза», «Три толстых тихих темных тарантула», «Четыре черпахи чесали четками череп кудаку», «Пять полных перепелочек пели плотно пообедав». В частности, если пациент путает слова уже в первой фразе, диагностируется деменция, при пропуске слов во второй фразе речь идет о выраженном нарушении когнитивных функций, в третьей фразе – диагностируется умеренное нарушение когнитивных функций, при пропуске слов в четвертой фразе можно говорить о хорошем состоянии когнитивных функций; а правильное повторение пятой фразы свидетельствует об отличном состоянии памяти и в целом когнитивных функций.

Двигательные нарушения и оценку их степени тяжести проводили по шкалам Хена – Яра [20] и UPDRS [33].

У всех пациентов основной и группы сравнения были выявлены нарушения когнитивных функций от легких (38,5%) до умеренно выраженных (61,5%).

Критерием исключения было диагностирование деменции при скрининговом тестировании пациентов нашей оригинальной методикой.

Когнитивные функции были исследованы при первичном осмотре больных, а затем спустя 3 и 6 месяцев лечения Пронораном в дозе 50 мг 1 р/сут на протяжении 3 месяцев.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica версии 6 с применением непараметрических методов (кри-

терий знаков и парный критерий Вилкоксона).

Результаты и их обсуждение

При клинической диагностике болезни Паркинсона на первом этапе распознавали синдром паркинсонизма и разграничивали его со сходными неврологическими и психопатологическими проявлениями, то есть проводили синдромальную дифференциальную диагностику. Паркинсонизм считали истинным при наличии гипокинезии в сочетании как минимум с одним из следующих симптомов: мышечной ригидностью, тремором покоя 4–6 Гц, постуральной неустойчивостью, не связанной с первичными зрительными, вестибулярными, мозжечковыми и проприоцептивными нарушениями.

На втором этапе диагностики болезни Паркинсона предусматривали исключение других заболеваний, которые могут проявляться синдромом паркинсонизма (негативные критерии диагностики болезни Паркинсона). Критериями исключения болезни Паркинсона считали следующие:

- анамнестические указания на повторные инсульты со ступенчатым прогрессированием симптомов паркинсонизма, повторные черепно-мозговые травмы или достоверный энцефалит, тяжелый грипп;
- окулогирные кризы;
- лечение нейролептиками перед дебютом болезни;
- длительную ремиссию;
- строго односторонние проявления в течение более 3 лет;
- надъядерный паралич зрения;
- мозжечковые симптомы;
- раннее появление симптомов выраженной вегетативной недостаточности;
- раннее появление выраженной деменции;
- симптом Бабинского;
- наличие опухоли головного мозга или открытой (сообщающейся) гидроцефалии;
- отсутствие эффекта от больших доз леводопы (если исключена мальабсорбция);

Пирибедил (Проноран) зарекомендовал себя как высокоэффективный противопаркинсонический препарат. Было установлено, что применение Пронорана сопровождается улучшением показателей психометрических шкал и регрессом субъективных неврологических симптомов (головная боль, несистемное головокружение, повышенная утомляемость).



- интоксикацию метилфенилтетрагидропиридином.

Наконец, для повышения точности диагноза на третьем этапе проводили поиск симптомов, подтверждающих болезнь Паркинсона. Чтобы поставить достоверный диагноз болезни Паркинсона, необходимо наличие не менее 3 критериев из перечисленных ниже:

- начало болезни с односторонних проявлений;
- наличие тремора покоя;
- постоянная асимметрия с более выраженными симптомами на стороне тела, с которой началась болезнь;
- ранняя аносмия без воспалительных заболеваний носа;
- хорошая реакция (70–100%) на леводопу;
- прогрессирующее течение заболевания;
- наличие выраженной дискинезии, индуцированной леводопой;
- сохранение эффективности леводопы в течение 5 лет и более;
- длительное течение заболевания (10 лет и более).

Следует помнить, что любой клинический диагноз может быть только вероятным или возможным. Для постановки достоверного диагноза целесообразно проведение нейровизуализационного исследования (магнитно-резонансной или позитронно-эмиссионной томографии и т.п.). Таким образом, современные диагностические категории болезни Паркинсона таковы:

- возможная болезнь Паркинсона. Наличие как минимум двух кардинальных симптомов, одним из которых является акинезия, а другим – тремор или ригидность; прогрессирующее течение; отсутствие атипичных симптомов;
- вероятная болезнь Паркинсона. Наличие критериев возможной болезни Паркинсона, а также как минимум двух из следующих признаков: выраженное улучшение при приеме леводопы; связанные с леводопой флюктуации двигатель-

ных симптомов или вызванные приемом леводопы дискинезии; асимметрия симптомов;

- достоверная болезнь Паркинсона. Наличие критериев вероятной болезни Паркинсона; обнаружение дегенерации пигментированных нейронов черной субстанции при патоморфологическом исследовании; в оставшихся нейронах черной субстанции обнаруживаются тельца Леви; олигодендроглиальные включения отсутствуют.

Оптимального результата в лечении когнитивных нарушений можно добиться при их раннем выявлении, определении их характера и степени тяжести, своевременном назначении патогенетической терапии. При выявлении когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона необходимо проводить коррекцию противопаркинсонической терапии (отмена холинолитиков, седативных препаратов). Препараты леводопы на ранних стадиях болезни Паркинсона могут оказывать положительное влияние на легкие и умеренные нарушения когнитивных функций, восстанавливая дефицит дофамина.

Терапевтический эффект наблюдают при легких нарушениях когнитивных функций, используя немедикаментозные методы коррекции в виде снижения стрессовой нагрузки, умеренной физической активности, коррекции уровня холестерина и сахара в крови. Для лечения применяют препараты метаболического действия, однако их эффективность подтверждена лишь в единичных исследованиях [9] и с кратковременным улучшением когнитивных функций [34].

В отдельных исследованиях на небольшом контингенте пациентов с болезнью Паркинсона показано положительное влияние агонистов дофаминовых рецепторов (пирибедила – Пронорана) в лечении легких и умеренных нарушений когнитивных функций [12]. Пирибедил оказывает одновременно норадренергическое и дофаминергическое действие,

На фоне 6-месячного приема Пронорана достоверно улучшились показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различной этиологии. Это позволяет рекомендовать Проноран для применения у больных с нарушением когнитивных функций на фоне болезни Паркинсона и паркинсонизма.

влияя на основные патофизиологические механизмы возникновения нарушений когнитивных функций. Выявлено, что пирибедил улучшает мышление, кратковременную и долговременную память, повышает внимание, нормализует регуляторную функцию у пациентов с болезнью Паркинсона, влияя на активность психических процессов и нейродинамические нарушения [35].

В отечественной неврологической практике Проноран зарекомендовал себя как высокоэффективный противопаркинсонический препарат, особенно на ранних стадиях болезни Паркинсона [2, 35]. Следует заметить, что исторически первым показанием к применению данного препарата были возрастные нарушения памяти и внимания. Во Франции и в других западноевропейских странах этот препарат на протяжении более 30 лет успешно используется при лечении возрастных нарушений памяти и синдрома умеренных нарушений когнитивных функций. По данным показаний эффективность Пронорана оценивалась в серии двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, где было установлено, что применение Пронорана сопровождается улучшением показателей психометрических шкал и регрессом субъективных неврологических симптомов, таких как головная боль, несистемное голо-



Таблица 2. Динамика показателей нейропсихологического тестирования пациентов с болезнью Паркинсона с умеренными нарушениями когнитивных функций на фоне лечения Пронораном

| Нейропсихологические функции и соответствующие им тесты | До лечения | Через 3 месяца лечения | Через 6 месяцев терапии |
|---|-------------|------------------------|-------------------------|
| MMSE | 25,7 ± 0,9 | 26,3 ± 1,4 | 27,5 ± 1,5 |
| FAB | 13,8 ± 2,3 | 15,1 ± 2,3 | 15,6 ± 2,4 |
| MDRS | 120,0 ± 6,5 | 122,1 ± 1,7 | 124,1 ± 8,4 |
| Инициация (MDRS) | 20,4 ± 1,6 | 20,3 ± 1,8 | 20,0 ± 2,3 |
| Концептуализация (MDRS) | 38,9 ± 2,5 | 37,2 ± 2,3 | 34,8 ± 5,3 |
| Концептуализация (FAB) | 2,9 ± 0,4 | 3,0 ± 0,2 | 3,0 ± 0,2 |
| Тормозной контроль (FAB) | 1,8 ± 0,9 | 2,3 ± 0,7 | 2,5 ± 0,9 |
| Динамический праксис (FAB) | 1,8 ± 1,0 | 1,9 ± 0,8 | 2,0 ± 0,8 |
| Конструктивный праксис (MMSE) | 0,6 ± 0,3 | 0,7 ± 0,4 | 1,0 ± 0,2 |
| Конструктивный праксис (MDRS) | 5,9 ± 0,5 | 5,9 ± 0,4 | 5,8 ± 0,8 |
| Память (MMSE) | 1,5 ± 0,8 | 2,0 ± 0,6 | 2,1 ± 0,8 |
| Память (MDRS) | 23,6 ± 2,7 | 24,4 ± 5,0 | 24,5 ± 2,7 |
| Внимание (MMSE) | 4,1 ± 0,9 | 4,1 ± 0,9 | 4,5 ± 0,8 |
| Внимание (MDRS) | 35,5 ± 2,5 | 35,9 ± 0,9 | 39,8 ± 3,3 |
| Речевая активность (FAB) | 2,7 ± 0,6 | 2,7 ± 0,9 | 2,7 ± 0,6 |

MDRS (Mattis Dementia Rating Scale) – шкала оценки деменции Маттиса; FAB (Frontal Assessment Battery) – батарея тестов для оценки лобной дисфункции; MMSE (Mini-mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса.

вокружение, повышенная утомляемость [36].

Особого внимания заслуживает исследование D. Nagaradja и S. Jayashree [18], в котором Проноран применяли у 60 пациентов с синдромом умеренных нарушений когнитивных функций в условиях двойного слепого плацебоконтролируемого клинического испытания. Было продемонстрировано, что на фоне применения Пронорана частота случаев когнитивного улучшения по шкале MMSE вдвое превышает таковую при приеме плацебо.

Нейропсихологическое обследование показало, что участники исследования имели дизрегуляторные расстройства в виде снижения активности, трудности переключения с одного задания на другое, нарушения контроля результата деятельности (субтест «концептуализация» и динамический праксис при исследовании FAB; субтесты «память» и «ослабление внимания по шкале MDRS»), повышения тормозимости следа памяти интерференцией, а также нарушения зрительно-простран-

ственной функции (субтест «конструктивный праксис» при использовании MMSE) (табл. 2).

В группе больных паркинсонизмом различного генеза по сравнению с истинной болезнью Паркинсона наблюдали более выраженные морфологические изменения головного мозга по данным нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии) в виде расширения желудочковой системы, наличия зон глиоза, участков лейкоараиоза, мелких постишемических кист в области базальных ганглиев больших полушарий головного мозга, расширения субарахноидальных пространств на уровне лобной и теменной долей мозга, наличие множественных периваскулярных пространств Вирхова – Робена. Результаты нейропсихологических исследований всеми использованными нами шкалами достоверно не отличались от аналогичных показателей пациентов с болезнью Паркинсона. Это относится как к исходным данным тестирования, так и к оценке в динамике

при приеме Пронорана на протяжении 6 месяцев.

Как видно из таблицы 3, исследованные биохимические показатели под влиянием терапии выраженных нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона имели тенденцию к нормализации.

При анализе двигательных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне терапии Пронораном через 3 и 6 месяцев терапии отмечалась тенденция к уменьшению выраженности симптомов паркинсонизма и балльной оценки по шкале UPDRS.

Таким образом, на фоне приема Пронорана по 50 мг в сутки у пациентов с болезнью Паркинсона и умеренными нарушениями когнитивных функций отмечается достоверное повышение общего балла по таким шкалам, как MMSE, FAB и MDRS, в том числе в субтестах «память» (MMSE), «внимание» (MDRS) и «тормозной контроль» (FAB). Выявляется уменьшение выраженности дизрегуляторных нарушений к 6-му месяцу наблюдения, о чем свидетельствует тенден-



ция повышения балльной оценки в субтестах «инициация», «концептуализация», «конструктивный праксис» и «динамический праксис». Проноран в дозе 50 мг в сутки замедляет трансформацию легкого нарушения когнитивных функций в умеренные, а умеренных – в деменцию. Динамика нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона через 6 месяцев от начала лечения была менее четкой по сравнению с лечением в первые 3 месяца. Очевидно, необходимо повышение терапевтической дозы Пронорана до 100 мг в сутки, что требует проведения дополнительного изучения группы сравнения по различным дозам Пронорана (50 и 100 мг). При выраженном нарушении когнитивных функций отмечено снижение экскреции дофамина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы и снижение активности холинэстеразы. После 3-месячного курса лечения Пронораном наблюдается тенденция к нормализации этих биохимических показателей наряду с уменьшением степени выраженности наруше-

Таблица 3. Динамика биохимических показателей у пациентов с болезнью Паркинсона с умеренными нарушениями когнитивных функций на фоне лечения Пронораном (n = 40)

| Показатели | Исходно | Через 3 месяца лечения |
|--|---------------|------------------------|
| Дофамин, нмоль/сут | 906,42 ± 44,3 | 957,15 ± 11,34 |
| Адреналин, нмоль/сут | 53,28 ± 1,87 | 56,81 ± 3,15 |
| Норадреналин, нмоль/сут | 249,03 ± 6,14 | 230,62 ± 13,63 |
| Холинэстераза, нмоль/с · л | 6,56 ± 0,91 | 7,18 ± 0,59 |
| Гамма-глутамилтрансфераза, мкмоль/ч · мл | 1069,1 ± 75,8 | 642,65 ± 59,1 |

ний когнитивных функций (по результатам нейропсихологического исследования).

Заключение

Уменьшение выраженности когнитивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона при адекватном лечении способствует снижению уровня экономических затрат на обеспечение данной группы больных и приводит к повышению качества жизни и их повседневной ак-

тивности. На фоне 6-месячного приема Пронорана отмечалось достоверное улучшение показателей нейропсихологического тестирования у пациентов с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различной этиологии. Полученные результаты позволяют рекомендовать Проноран для широкого применения для лечения больных с нарушением когнитивных функций на фоне болезни Паркинсона и паркинсонизма. *

Литература

1. *Артемов Д.В., Глоzman Ж.М.* Нарушения высших психических функций при болезни Паркинсона // Достижения в нейрогеронтологии / под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М., 1995. Вып. 1. С. 46–58.
2. *Бабкин А.П.* Когнитивные нарушения и их лечение Пронораном в клинической практике // Психические расстройства в общей медицине. 2010. № 4. С. 36–41.
3. *Бугрова С.Г., Новиков А.Е.* Когнитивные нарушения и функция нейромедиаторных систем при дисциркуляторной энцефалопатии с учетом результатов лечения Пронораном // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 8. С. 63–65.
4. *Дамулин И.В.* Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. 2004. № 2. С. 149–153.
5. *Дамулин И.В.* Болезнь Паркинсона и деменция: патогенетические и терапевтические аспекты. Методические рекомендации. М., 2005.
6. *Bronnick K., Emre M., Lane R. et al.* Profile of cognitive impairment in dementia associated with Parkinson's disease compared with Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007. Vol. 78. № 10. P. 1064–1068.
7. *Marder K., Tang M.X., Cote L. et al.* The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease // Arch. Neurol. 1995. Vol. 52. № 7. P. 695–701.
8. *Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Приложение 1. С. 5–12.
9. *Golomb J., Kluger A., Garrad P. et al.* Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment. London: Science Press, 2001.
10. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Степкина А.Д.* Когнитивные нарушения при прогрессировании болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 10. С. 13–19.
11. *Lezak M.D.* Neuropsychology Assessment. N.Y.: University Press, 1983.
12. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // РМЖ. 2004. № 10. С. 573–576.
13. *Левин О.С., Голубева Л.В.* Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты // Consilium medicum. 2006. № 2. С. 106–112.
14. *Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. 1999. Vol. 56. № 3. P. 303–308.
15. *Petersen R.S., Touchon J.* Consensus on mild cognitive impairment // Res. Pract. Alzheimer's Dis. 2005. Vol. 10. № 1. P. 24–32.



16. Lewy G., Jacobs D.M., Tang M.X. et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease // *Mov. Dis.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 1221–1226.
17. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. № 6. С. 91–97.
18. Nagaraia D., Jayasbree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158. № 9. P. 1517–1519.
19. Peppard R.F., Martin W.R., Carr G.D. et al. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia // *Arch. Neurol.* 1992. Vol. 49. № 12. P. 1262–1268.
20. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology*. 1967. Vol. 57. № 10. Suppl. 3. P. 11–26.
21. Jacobs D.M., Marder K., Cote L.J. et al. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease // *Neurology*. 1995. Vol. 45. № 9. P. 1691–1696.
22. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the mental state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.* 1975. Vol. 12. № 3. P. 189–198.
23. Hobson P., Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom // *Mov. Disord.* 2004. Vol. 19. № 19. P. 1043–1049.
24. Садикова А.Н. Коррекция клинических, нейропсихологических, компьютерно-томографических данных при болезни Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
25. Bartoli G., Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in cerebrovascular insufficiency // *Clin. Ter.* 1976. Vol. 78. № 2. P. 141–151.
26. Gaspar P., Duyckaerts C., Alvarez C. et al. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1991. Vol. 30. № 3. P. 365–374.
27. Mattis S. Mental state examination for organic mental syndrome in the elderly patients // *Geriatric Psychiatry / ed. by L. Bellack, T.B. Karasu*. N.Y.: Grune and Stratton, 1976. P. 77–121.
28. Захаров В.В. Деменция при болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. 2006. Приложение 1. С. 13–18.
29. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // *Neurology*. 2000. Vol. 55. № 11. P. 1621–1626.
30. Kaplan E., Goodglass H., Weintraub S. Boston Naming test. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
31. Benton A.L., Varney N.R., Hamsher K.D. Visuospatial judgment. A clinical test // *Arch. Neurol.* 1978. Vol. 35. № 6. P. 364–367.
32. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. СПб.: Политехника, 2002.
33. Fahn S., Elton R.L. Unified Parkinson's disease rating scale // *Recent developments in Parkinson's disease / ed. by S. Fahn, C. Marsden, D. Calne et al.* N.Y.: McMillan, 1987. P. 153–163.
34. Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia // *JAMA*. 1997. Vol. 278. № 16. P. 1327–1332.
35. Пилипович Л.А., Голубев В.Л. Влияние Пронорана на когнитивные и аффективные нарушения при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005. № 4. С. 41–47.
36. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Проноран в лечении больных с ранними стадиями болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. 2004. № 6. С. 34–39.

Cognitive functions in Parkinson's disease and parkinsonism: effects of Pronoran

A.A. Skoromets¹, A.A. Timofeyeva¹, K.T. Aliyev¹, P.S. Biletsky¹, T.V. Lalayan², A.P. Skoromets², T.A. Skoromets³, D.G. Smolko¹, S.V. Khlynina¹

¹First Saint Petersburg Pavlov State Medical University

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

³V.M. Bekhterev St.Petersburg Psychoneurological Research Institute

Contact person: Aleksandr Anisimovich Skoromets, askoromets@gmail.com

The article addresses epidemiology, type and structure of cognitive impairment in Parkinson's disease, common pathogenetic factors of mild and moderate cognitive disorder, diagnosis and assessment methods. Effects of piribedil (Pronoran, 50 mg daily during 6 months) on the time course of cognitive impairment were studied in patients with Parkinson's disease and patients with varied etiology parkinsonism. To estimate the results of treatment, neuropsychological questionnaires and scales were used. In patients with Parkinson's disease and parkinsonism, prevalence of mild and moderate cognitive impairment was much the same. After 6 months of Pronoran, significant improvement of neuropsychological parameters was observed.

Key words: Parkinson's disease, parkinsonism, cognitive function, cognitive impairment, therapy, Pronoran

ПРОНОРАН

Пирибедил 50 мг

-  **УЛУЧШАЕТ ПАМЯТЬ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ВНИМАНИЯ**
-  **УМЕНЬШАЕТ СОПУТСТВУЮЩИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ**
(головную боль, головокружение, шум в ушах и др.)
-  **ПОВЫШАЕТ НАСТРОЕНИЕ И ИНТЕРЕС К ЖИЗНИ**



**Помнит -
не помнит?**

Улучшает
норадренергическую
передачу

Корректирует
дефицит
дофамина

**ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ
И ГИБКОСТЬ УМА**



**1 раз
в день**

Рег. номер: П № 15516/01



Научно-исследовательский центр Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, научно-исследовательский отдел неврологии научно-образовательного клинического центра неврологии

Алкогольные поражения нервной системы. Нейропротективная терапия

О.А. Шавловская

Адрес для переписки: Ольга Александровна Шавловская, shavlovskaya@mma.ru

В статье рассмотрены возможности терапии неврологических посталкогольных нарушений. Отмечается, что алкоголь и его токсические метаболиты отрицательно действуют на центральную нервную систему и весь организм в целом. Во многих исследованиях показано негативное влияние алкоголя на когнитивные функции. Исходя из данных о метаболизме и эффектах этанола, в том числе в отношении нервной системы, в качестве альтернативной терапии посталкогольных нарушений нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями и алкогольная полиневропатия, предложена нейропротективная терапия. Из множества лекарственных средств универсальные нейрометаболические, в том числе нейропротективные, свойства подтверждены у препаратов Цераксон и Актовегин. Цераксон назначают в капсулах по 500 мг 2 раза в день коротким курсом, Актовегин назначают в комплексной терапии для купирования алкогольного абстинентного синдрома по 2 мл внутримышечно или внутривенно.

Ключевые слова: алкоголизм, алкогольная энцефалопатия, алкогольная полиневропатия, наркотическая зависимость, когнитивные нарушения, нейропротективная терапия, Цераксон, Актовегин

Введение

Алкоголизм – это заболевание, характеризующееся совокупностью психических и соматических расстройств, возникающих в результате систематического злоупотребления алкоголем в дозах, вызывающих алкогольное опьянение. Важнейшими проявлениями алкоголизма являются измененная толерантность к алкоголю, патологическое влечение к опьянению, возникновение после прекращения приема спиртных напитков синдрома отмены. По данным Российской ассоциации общественного здоровья, уровень потребления алкоголя в России является одним из самых высоких в мире. Соответственно, в нашей стране не теряют актуальности медико-социальные последствия острой и хронической алкоголизации [1].

Алкоголизм, хроническая алкогольная интоксикация и алкогольные висцеропатии при их объединении в одну группу «ал-



когальная болезнь» входят в первую десятку причин смерти населения в Москве среди классов заболеваний по МКБ-10 [2]. При хронической алкогольной интоксикации нередко развивается алкогольная болезнь, которая может приобрести вид любой как соматической, так и психической патологии с преимущественным поражением органов-мишеней и развитием угрожающих жизни состояний. У пожилых людей влияние алкоголизма осложняется его взаимодействием с возрастными физиологическими изменениями. Наиболее важными последствиями злоупотребления алкоголем являются нарушения иммунитета со снижением способности противостоять инфекции и опухоли, повышенная заболеваемость артериальной гипертензией, аритмиями, инфарктом миокарда, кардиомиопатиями, инсультом, возросший риск развития алкогольной деменции, рака пищевода и опухолей иной локализации, а также цирроз и других заболеваний печени [3].

Статистика

На начало 2012 г. в лечебно-профилактических учреждениях РФ на учете с диагнозом «алкоголизм» и «алкогольные психозы» состояло 1866 тыс. человек (1304 на 100 тыс. человек постоянного населения) [4]. Это на 4,5% меньше, чем годом ранее (заболеваемость на 4,6% меньше), и на 25% меньше, чем было в конце 1990 г. (на 22% по показателю в расчете на 100 тыс. человек). Наиболее высокие значения показателя были зарегистрированы в середине 1980-х гг. – 2,8 млн человек, или 1959 на 100 тыс. человек. Под наблюдением с впервые установленным диагнозом «алкоголизм» и «алкогольные психозы» в 2011 г. было взято 138,1 тыс. человек, или 97 в расчете на 100 тыс. человек. Это меньше, чем регистрировалось начиная с середины 1970-х гг. По сравнению с 2010 г. число взятых под наблюдение пациентов уменьшилось на 10,3% (по показателю в расчете на 100 тыс.

человек – на 10,4%), а по сравнению с 1990 г. – на 38,5% (на 36,4%). Кроме того, на профилактический учет в связи с вредными последствиями алкоголя за 2011 г. было взято 136,2 тыс. человек (в 2010 г. – 142 тыс. человек). В отличие от тенденции к снижению заболеваемости, связанной со злоупотреблением алкоголем, число лиц, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях с диагнозами «наркомания» и «токсикомания», стало снижаться лишь в последние годы.

Алкоголь и его токсические метаболиты действуют на центральную нервную систему и весь организм в целом. Алкогольные энцефалопатии – одна из групп металкогольных психозов, развивающихся при хроническом алкоголизме, для которых характерно сочетание психических расстройств с системными соматическими и неврологическими нарушениями, нередко доминирующими в клинической картине. Непременным фоном для развития всех форм алкогольной энцефалопатии является хронический алкоголизм, с продолжительностью злоупотребления алкоголем от 6–7 до 20 лет и более [5]. Для всех форм алкогольной энцефалопатии характерен продромальный период продолжительностью от нескольких недель или месяцев до года и более. Каждый перенесенный психоз сопровождается стойкими, а зачастую и необратимыми изменениями в центральной нервной системе, проявляющимися в виде хронической энцефалопатии [6].

Общепринятой классификации алкогольной энцефалопатии нет, обычно выделяют острые, подострые и хронические алкогольные энцефалопатии. К первым двум относятся заболевания типа Гайе – Вернике; хронические алкогольные энцефалопатии соотновляются с корсаковскому психозу [5]. Энцефалопатия Гайе – Вернике – это геморрагическая энцефалопатия с подострым течением. В патогенезе данного состояния особую роль играет

Цитиколин (Цераксон) – естественный эндогенный нуклеозид – стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов в нейрональных мембранах, повышает активность метаболизма в головном мозге и влияет на уровни различных нейротрансмиттеров.

нарушение обмена витамина В₁. Острые энцефалопатии наблюдаются при массивной алкогольной интоксикации на III, реже на II стадии алкоголизма или при интоксикации суррогатами алкоголя и техническими жидкостями. На фоне проводимой терапии проявления острой алкогольной энцефалопатии редуцируются, их исходом могут быть преходящие неврологические и астенические расстройства различной степени тяжести или хроническая алкогольная энцефалопатия. Хроническая энцефалопатия, по сути, является следствием длительной, систематической алкогольной интоксикации. В клинической картине наряду с когнитивными нарушениями, достигающими уровня деменции, наблюдаются нарушения чувствительности, ослабление сухожильных рефлексов в нижних конечностях (алкогольная полиневропатия), корсаковский синдром (фиксационная, ретро-антероградная амнезия, амнестическая дезориентировка, конфабуляции (ложные воспоминания), эйфория) и другие расстройства [1, 6].

Влияние алкоголя на структуру и функции центральной нервной системы

В эксперименте на животных моделях (взрослые самцы мышей) оценивали повреждающее воздействие этанола на орбитофронтальную или медиальную префронтальную область коры головного мозга, следствием которого является угнетение когни-



тивных функций [7]. Изменения, происходящие под воздействием алкоголя, фиксировали в течение 72 часов и через 10 дней после проведения повторных циклов формирования хронической неустойчивости к этанолу. В первые 72 часа алкогольной абстиненции у мышей наблюдалась утрата выполнения ранее заученных заданий. Тестирование через 10 дней показало, что выявляемый ранее дефицит уже не определялся, то есть вызванные этанолом изменения в функции орбито-фронтальной коры исчезли. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что угасание когнитивных функций нарушается кратковременно в момент абстиненции. Результаты многочисленных исследований головного мозга у больных алкоголизмом методами рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии подтвердили наличие выраженных структурных изменений. Так, M. DeBellis и соавт. [8] при магнитно-резонансной томографии головного мозга у подростков, злоупотребляющих алкоголем, обнаружили, что у больных обоего пола объем гиппокампа с обеих сторон оказался меньше, чем у здоровых подростков. На этом основании они предположили, что гиппокамп наиболее чувствителен к токсическому влиянию алкоголя. G. Halliday и A. Harding [9] изучали систематическое влияние алкоголя на вазопрессинпродуцирующие нейроны гипоталамуса на ауто-

псийном материале в случаях смерти больных алкоголизмом мужчин. Макроскопически они констатировали уменьшение размеров мозга у больных алкоголизмом по сравнению с контрольной группой, а при гистологическом исследовании установили, что хроническое потребление алкоголя вызывает дозозависимую дегенерацию вырабатывающих вазопрессин нейронов: на каждые 100 г ежедневно потребляемого алкоголя теряется около 13,5% нейронов. При этом дегенерация коррелирует в большей степени с токсическим действием алкоголя, нежели с его кумулятивным эффектом. Более общие изменения в виде поражения нейронов и глиоза были обнаружены в среднем мозге людей, злоупотребляющих алкоголем, с помощью метода изотопного магнитного резонанса D. Meyerhoff и соавт.

В других работах [10, 11] были выявлены атрофия коры (69%), атрофия мозолистого тела (61,9%), атрофия мозжечка (30,9%), расширение борозд коры, третьего и боковых желудочков (50%), вазогенные изменения (26,1%). В большинстве случаев атрофия мозолистого тела сочеталась с атрофией коры и реже – с вазогенными нарушениями. Чаше патологические изменения локализовались в мозолистом теле. По некоторым данным, атрофия коры была наиболее выражена в лобных долях, и ее степень коррелировала с интенсивностью злоупотребления алкоголем [12]. R. Emsley и соавт. обнаружили выраженную атрофию мозга с преимущественным поражением субкортикальных структур у больных алкоголизмом с корсаковским синдромом. Авторы связывают данный факт с нутриционозависимой диэнцефальной патологией, но не с нейротоксическим действием алкоголя на кору головного мозга [13]. В эксперименте на животных моделях (мыши) L. Qin и F.T. Crews попытались (на основании данных гистохимических показателей) обосновать тот факт, что корсаковский синдром при эн-

цефалопатии Вернике может быть следствием дефицита тиамин и дегенерации таламуса, которые развиваются под воздействием этанола [14]. Для исследования выделены следующие группы: контрольная, «дефицит тиамин», «этанол», «дефицит тиамин + этанол». На 5-й день активация микроглии, провоспалительного гена-индуктора и нейродегенерация таламуса были определены в группе «дефицит тиамин + этанол». К 10-му дню дегенерация таламуса и глиальная нейроиммунная дегенерация установлены в группах «дефицит тиамин», «этанол», при этом активация микроглии и астроцитов энторинальной коры выявлена в группе «дефицит тиамин + этанол» и, напротив, дегенерация энторинальной коры не была зарегистрирована в группе «дефицит тиамин». Получены данные о гибели множественных астроцитарных маркеров в таламусе, входящих в состав глиальных клеток. Дефицит тиамин блокирует метаболизм глюкозы в большей степени, чем ацетат. Ацетат – производное метаболизма этанола в печени – транспортируется уже как монокарбоновая кислота в нейроны и астроциты, которые «используют» далее ацетил-КоА-синтазу для энергообеспечения клетки. Авторы предполагали, что если экспрессия монокарбоновой кислоты и ацетил-КоА-синтазы в таламусе ниже, чем в энторинальной коре, то фокальная дегенерация таламуса может быть связана с данными процессами. Для проверки этой гипотезы ученые применили триацетат глицерина для увеличения уровня ацетата в крови и обнаружили, что это препятствует дегенерации таламуса, вызванной дефицитом тиамин. Таким образом, дефицит тиамин ингибирует общий метаболизм глюкозы, и, следовательно, уменьшается клеточный энергообмен, что ведет к фокальной дегенерации таламуса при алкоголизме. Результаты другого исследования на животных моделях (крысы)

Цитиколин увеличивает уровни норадреналина и дофамина в центральной нервной системе, благодаря чему он оказывает нейропротективное действие при состояниях гипоксии и ишемии и улучшает обучаемость и память на животных моделях старения головного мозга.



демонстрируют, что несостоятельность трансмиссии глутамата оказывает неблагоприятное влияние на нейронные связи в мезокортиколимбическом контуре подкрепления (*nucleus accumbens* – прилежащее ядро, также центр удовольствия, префронтальная кора), участвующем в формировании алкогольной зависимости [15]. На основании результатов исследования Y. Sagi предположил, что транспортер глутамата 1, участвующий в регуляции глутаматной трансмиссии, можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень в лечении алкоголизма.

В некоторых исследованиях [16, 17] проведена оценка отрицательного влияния алкоголя на когнитивные функции – ослабление мышления, памяти (как кратковременной, так и оперативной), познавательной деятельности и способности к концентрации внимания, что приводит к ухудшению адаптивных возможностей, выраженному профессиональному и социальному снижению. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что при употреблении алкоголя значительно возрастает риск нарушений мозгового кровообращения [18] и особенно геморрагического мозгового инсульта (данные экспериментального исследования на животных моделях) [19]. Кроме того, у больных алкоголизмом отмечена повышенная встречаемость энцефалопатий и полиневропатий, полиневритов, энцефаломиелопатий [20].

Алкогольная невропатия занимает второе место по частоте (после диабетической) среди соматических невропатий. Полиневропатия развивается у алкоголиков вторично (алиментарная), а также может быть непосредственным следствием токсических эффектов алкоголя. Считается, что алкоголь нарушает защитный барьер периферической нервной системы и может быть фактором риска развития хронической гипергликемии, нарушая утилизацию витаминов группы В [21].

Так, K. Schott и соавт. [22], используя метод Н-рефлекса, оценивали степень выраженности алкогольной полиневропатии: сенсорные нарушения были выявлены в 12% случаев, симптомы поражения вегетативной нервной системы – в 50%; при электромиографии патологическая задержка рефлекса (поражение двигательного нерва) определялась у 60% пациентов. Своевременная коррекция нарушений обмена витаминов, наряду с другими лечебными мероприятиями, способна предупредить развитие полиневропатии или облегчить ее течение.

Нейропротективная терапия посталкогольных нарушений нервной системы

В настоящее время доказана универсальность механизмов повреждения клеток при различных видах патологических процессов, в том числе и воздействии этанола. Конечным звеном при воспалении, ишемии является нарушение окислительно-восстановительных процессов, нарушение метаболизма и энергетического обеспечения клеток. Сегодня нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность и нейрогенез рассматриваются как фундаментальные нейробиологические процессы, участвующие в реализации эндогенной защитной активности, а также в попытках противодействовать патофизиологическим повреждающим механизмам и стимулировании эндогенного восстановления. Нейропротекцию определяют как непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям, являющуюся ключевой предпосылкой к уменьшению повреждений мозговой ткани, вызванных ишемией; она действует на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов [23].

Одним из широко используемых сегодня нейропротекторов является препарат Цераксон (цитидин 5³-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) – естественный эндогенный нуклеозид, участвующий

На молекулярном уровне Актовегин улучшает утилизацию и захват кислорода, так же как и энергетический метаболизм и усвоение глюкозы, которая служит основным источником энергии для центральной нервной системы.

в трех основных метаболических путях в качестве промежуточного звена. Образование цитиколина в мембранах нейронов и фосфолипидов макросом является этапом, лимитирующим скорость синтеза фосфатидилхолина (лецитина). Цитиколин служит донором холина для синтеза ацетилхолина и может ограничивать объем последнего; при окислении образуется бетаин – донор метильных групп [24]. Основная роль фосфолипидов сводится к восстановлению структуры и функций поврежденных клеточных мембран. Предотвращая потерю клетками ферментов и других биологически активных веществ, фосфатидилхолин, составляющий основу в структуре фосфолипида, нормализует белковый и жировой обмен, восстанавливает детоксицирующую функцию печени, ингибирует процессы формирования соединительной ткани, тем самым снижая интенсивность развития фиброза и цирроза печени [1]. Цитиколин стимулирует биосинтез структурных фосфолипидов в нейрональных мембранах, повышает активность метаболизма в головном мозге и влияет на уровни различных нейротрансмиттеров. Так, в экспериментах было показано, что цитиколин увеличивает уровни норадреналина и дофамина в центральной нервной системе. Благодаря этим фармакологическим механизмам, цитиколин оказывает нейропротективное действие при состояниях гипоксии и ишемии и улучшает обучаемость и память на животных моделях старения головного мозга [25].



Клинический опыт применения Цераксона при алкоголизме и наркомании не столь обширен, хотя есть некоторые свидетельства его эффективности при этих состояниях [25]. Так, в рандомизированном, двойном слепом исследовании А. Chinchilla и соавт. (1995) [26] изучали эффекты Цераксона у 20 пациентов с абстинентным алкогольным синдромом. В группе пациентов, получавших Цераксон, в конце исследования (через 2 месяца) отмечалось значимое улучшение внимания и концентрации, а также ориентации во времени и пространстве. Как отметили авторы, данное наблюдение свидетельствует о том, что препарат может быть полезен в лечении хронического алкоголизма.

В ряде работ показана эффективность применения Цераксона у наркозависимых лиц, в том числе употреблявших этанол. Так, P.F. Renshaw и соавт. (1999) [27] провели двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование по оценке влияния Цераксона на улучшение функционального состояния центральной нервной системы. В исследовании приняли участие 14 пациентов с кокаиновой зависимостью, рандомизированные в группы приема Цераксона ($n = 6$; $38,0 \pm 6,1$ года, также длительно употребляли этанол) и плацебо ($n = 8$; $35,8 \pm 6,5$ года).

Цераксон назначали в капсулах 500 мг 2 р/сут коротким курсом (2 недели). Оценивался эффект

влияния Цераксона на непосредственную тягу к наркотику и субъективное настроение. По данным результатов опросника «Зависимость от кокаина» было отмечено достоверное ($p = 0,002$) уменьшение тяги к наркотику при сравнении показателей до и после лечения, а также снижение уровня тревоги ($p = 0,013$), улучшение настроения (желание испытывать приятные чувства) по визуальной аналоговой шкале ($p = 0,07$). Субъективные показатели после лечения в тесте «Необходимость (убежденность) в кокаине» в группе плацебо были достоверно выше ($p = 0,057$), чем в группе лечения. Были также отмечены достоверные ($p = 0,046$) изменения после курса лечения Цераксоном в тестах «Желание использовать кокаин прямо сейчас» и «Отсутствие контроля над применением кокаина». За весь период наблюдения побочные эффекты отмечены не были. Результаты пилотного исследования позволяют предполагать, что Цераксон может быть использован в качестве дополнительного средства лечения наркотической зависимости.

E.S. Brown и соавт. (2007) [28] провели 12-недельное, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое наблюдение по назначению Цераксона как дополнительного средства терапии у больных манией (гипоманией) и зависимостью от кокаина. Цель исследования заключалась в оценке изменения в декларативной памяти, настроении и тяги (зависимости) к кокаину. В исследование были включены 44 пациента, которым назначали Цераксон ($n = 23$; $42,1 \pm 6,6$ года) или плацебо ($n = 21$; $40,7 \pm 8,0$ лет). Цераксон применялся начиная с 1 таблетки (500 мг/сут) с последующим увеличением до 2 таблеток (1000 мг/сут) в течение 2 недель, далее по 3 таблетки (1500 мг/сут) в течение 4 недель и по 4 таблетки (2000 мг/сут) в течение 6 недель. Настроение, тягу к кокаину, побочные эффекты оценивали каждые две недели, познавательные процессы – каждые 4 недели.

О побочных эффектах пациенты не сообщали. По результатам оценки теста Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test) авторы пришли к заключению, что применение Цераксона можно рассматривать как новый подход в лечении наркозависимости.

S.J. Yoon и соавт. (2010) [29] провели продольное исследование методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии с целью оценки изменения уровня нейрометаболитов после 4-недельной терапии Цераксоном у пациентов с метамфетаминовой зависимостью. В исследовании принял участие 31 больной с метамфетаминовой зависимостью, получавшие Цераксон ($n = 16$; $38,6 \pm 3,9$ лет) или плацебо ($n = 15$; $38,3 \pm 3,5$ лет) в течение 4 недель. На основании уровней N-ацетиласпартата и холина в префронтальной зоне было установлено, что изменения данных маркеров выше в группе Цераксона, нежели плацебо. Побочные действия отмечены не были. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что терапия Цераксоном может иметь непосредственное нейроактивное влияние на снижение дозировки употребляемого наркотика при метамфетаминовой зависимости.

Было проведено еще одно двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по оценке эффектов влияния цитиколина у лиц с кокаиновой зависимостью [30]. Всего в исследовании приняли участие 29 участников с наркозависимостью (кокаин, алкоголь), из них методом рандомизации выделили группу цитиколина ($n = 15$; $38,4 \pm 4,5$ лет) и плацебо ($n = 14$; $39,0 \pm 5,3$ лет). Цитиколин назначали по 500 мг 2 р/сут. Курс лечения составил 8 недель с последующим 4-недельным наблюдением в группе кокаиновой зависимых лиц. Побочные эффекты (головная боль, ощущение холода/потливость, мышечные спазмы, тошнота/расстройство желудка/диарея, дрожь/

Увеличение активации гиппокампальных зон головного мозга с усилением их интенсивности обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под действием комплексного полимодального, в том числе нейропротективного, механизма препарата Актовегин.



тремор) наблюдались в обеих группах в период исследования. По результатам самоотчетов пациентов за весь период наблюдения отмечено улучшение концентрации внимания, аппетита, качества сна, преимущественно в группе цитиколина, а также снижение уровня раздражительности и физического дискомфорта до и после терапии. Однако не было никаких существенных изменений в эмоциональной сфере (настроение, беспокойство, напряженность) как во время периода лечения, так и при последующем лечении и не получено существенных различий между группами цитиколина и плацебо. В каждой из групп (цитиколин, плацебо) в анамнезе наряду с употреблением кокаина у пациентов было употребление алкоголя и табакокурение. Результаты позволили авторам предположить, что препарат может быть использован как вспомогательное средство (уменьшение дозы употребления) в терапии алкогольной и кокаинозависимости. Однако необходимо дальнейшее проведение исследований препарата как вспомогательного средства в терапии кокаиновой и алкогольной зависимости. Пока не достаточно результатов исследования по назначению нейропротективной терапии у больных с алкогольным поражением нервной системы, имеются лишь единичные сообщения о применении Актовегина, обладающего плейотропным нейропротективным эффектом. Доклинические исследования показали, что на молекулярном уровне Актовегин улучшает утилизацию и захват кислорода, так же как и энергетический метаболизм и усвоение глюкозы, которая служит основным источником энергии для центральной нервной системы [31]. Результаты доклинических исследований показали, что Актовегин улучшает метаболический баланс путем повышения усвоения глюкозы и потребления кислорода в условиях ишемии [31]. Известно, что переносчики глюкозы играют

важную роль в нейрональном гомеостазе и утилизации глюкозы. Нарушение гомеостаза глюкозы в центральной нервной системе приводит к нарушению нейрональной активности и когнитивных функций, что особенно значимо для гиппокампа, области мозга, связанной с обучением и памятью [32].

Лечение алкогольной энцефалопатии является одним из ведущих компонентов терапии неотложных состояний, связанных с приемом этанола [33]. Из множества лекарственных средств, применяемых в лечении энцефалопатии, универсальные нейрометаболические, в том числе нейропротективные, свойства подтверждены у препарата Актовегин. Нередко Актовегин назначают в комплексной терапии для купирования алкогольного абстинентного синдрома по 2 мл в/м или в/в.

За последние годы накоплен большой опыт назначения Актовегина у больных с когнитивными нарушениями, страдающими цереброваскулярными заболеваниями (которые характерны также для больных алкоголизмом), поскольку одним из самых важных направлений лечения недементных когнитивных расстройств является именно нейропротективная терапия. Так, в исследовании с участием 44 пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, страдающих психоэмоциональными (тревога, депрессия, астенизация) и когнитивными нарушениями, был проведен 14-дневный курс в/в терапии Актовегином в дозе 1000 мг/сут [34]. По полученным данным, терапия высокими дозами Актовегина в 90,5% случаев позитивно влияет на динамику клинических симптомов, в частности на когнитивно-мнестические процессы (объем зрительного запечатления, продуктивность мнестической деятельности). Кроме того, был проведен анализ результатов функциональной магнитно-резонансной томографии до и после курса внутривенных инфузий Актовегина,

Нейропротективная терапия препаратами Цераксон и Актовегин может стать альтернативой в лечении посталкогольных изменений нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями и алкогольная полиневропатия.

который выявил увеличение активации гиппокампальных зон головного мозга с усилением их интенсивности. Подобное действие обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под действием комплексного полимодалного, в том числе нейропротективного, механизма Актовегина.

Эффективность Актовегина изучалась у 1549 пациентов пожилого возраста (средний возраст 74,1 года) с нарушением церебральных функций. Препарат назначали по стандартной схеме лечения: 2 недели в/в инъекций 10 мл раствора Актовегина, а затем 4 недели перорального приема таблеток Актовегина, покрытых оболочкой (по 2 таблетки 3 р/сут) [35]. Была показана практическая значимость комбинированной терапии: старт с внутривенного введения 10 мл Актовегина для достижения быстрого и хорошего ответа, с последующим продолжением перорального приема Актовегина.

В другом исследовании принял участие 101 пациент с дисциркуляторной энцефалопатией I–II степени в возрасте 50–80 лет с выраженными когнитивными расстройствами [36]. Актовегин назначался по 10 мл в/в ежедневно в течение 10 дней с последующим переходом на пероральный прием по 2 таблетки 2 р/сут в течение 2 месяцев. После лечения Актовегином у больных достоверно уменьшилась лобная дисфункция (по результатам батареи тестов для оценки лобной дисфункции), достоверно улуч-



пились показатели в тестах на оптико-пространственные и интеллектуальные функции.

Оценивалось влияние Актовегина на когнитивные функции у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью: наблюдались 38 больных в возрасте 48–63 года, страдающих артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом [37]. Курс Актовегина включал 10 в/в инъекций по 10 мл с последующим дневным приемом таблетированной формы препарата по 200 мг 3 р/сут в течение 2 месяцев. После приема Актовегина в 60,5% случаев отмечена нормализация пространственно-временной структуры по данным

электроэнцефалографии (уменьшились признаки межполушарной асимметрии и выраженность локальных изменений), наблюдалось улучшение когнитивных функций, уменьшение неврологического дефицита, что позволило рекомендовать Актовегин к применению в лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Лечение дистальной полиневропатии базируется на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы ее формирования, в том числе таких, как [38]:

1) сосудорасширяющие препараты и аналоги простагландинов, способствующие уменьшению

гипоксии и увеличению эндоневрального кровотока;

2) ингибиторы протеинкиназы С для улучшения эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки;

3) антиоксиданты.

Заключение

Исходя из данных о метаболизме и эффектах этанола, о его влиянии на нервную систему, нейротропная терапия препаратами Цераксон и Актовегин может стать альтернативой в лечении посталкогольных изменений нервной системы, таких как энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями и алкогольная полиневропатия. *

Литература

1. Вёрткин А.Л., Скотников А.С. Значение комплекса растительных фосфолипидов и глицерата в терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола. Методические рекомендации для врачей. М., 2008.
2. Зайратьянц О.В., Ковальский Г.Б., Рыбакова М.Г. и др. Медико-демографические показатели: Россия, Москва, Санкт-Петербург. XX век и начало XXI века. Справочное пособие. Таблицы и графики. М.: МГМСУ, 2006.
3. Smith J.W. Medical manifestation of alcoholism in the elderly // *Int. J. Addict.* 1995. Vol. 30. № 13–14. P. 1749–1798.
4. Щербакова Е. Число состоящих на учете с диагнозом алкоголизм и алкогольные психозы, наркомания и токсикомания в 2011 году продолжало сокращаться // www.demoscope.ru/weekly/2013/0547/barom04.php
5. Никифоров И.А. Соматоневрологические расстройства при злоупотреблении психоактивными веществами // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2006. Т. 106. № 8. С. 65–73.
6. Уткин С.И. Алкогольные психозы // *Лечащий врач.* 2003. № 4. С. 23–28.
7. Badanich K.A., Becker H.C., Woodward J.J. Effects of chronic intermittent ethanol exposure on orbitofrontal and medial prefrontal cortex-dependent behaviors in mice // *Behav. Neurosci.* 2011. Vol. 125. № 6. P. 879–891.
8. DeBellis M.D., Clarc D.B., Beers S.R. et al. Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders // *Am. J. Psychiat.* 2000. Vol. 157. № 5. P. 737–744.
9. Halliday G., Harding A. What drives an alcoholics thirst? // *Search.* 1996. Vol. 27. № 8. P. 254–256.
10. Pfefferbaum A., Rosenbloom M., Deshmukh A. et al. Sex differences on the effects of alcohol on brain structure // *Am. J. Psychiat.* 2001. Vol. 158. № 2. P. 188–197.
11. Rosse R.B., Riggs R.L., Dietrich A.M. et al. Frontal cortical atrophy and negative symptoms in patients with chronic alcohol dependence // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1997. Vol. 9. № 2. P. 280–282.
12. Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Mathalon D.H. et al. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics // *Alcoholism.* 1997. Vol. 21. № 3. P. 521–529.
13. Emsley R., Smith R., Robert M. et al. Magnetic resonance imaging in alcoholics Kosakoff's syndrome: evidence for an association with alcoholic dementia // *Alcohol and Alcohol.* 1997. Vol. 32. № 5. P. 479–486.
14. Qin L., Crews F.T. Focal thalamic degeneration from ethanol and thiamine deficiency is associated with neuroimmune gene induction, microglial activation, and lack of monocarboxylic acid transporters // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013. www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acer.12272/pdf
15. Sari Y. Potential therapeutic role of glutamate transporter 1 for the treatment of alcohol dependence // *OA Alcohol.* 2013. Vol. 1. № 1. P. 6.
16. Acheson S.K., Swartzwelder H.S. Acute effects of ethanol on human learning and memory: age-related // *Alcoholism.* 1997. Vol. 21. № 3. Suppl. P. 80A.
17. Fogarty J.N., Vogel-Sprott M. Cognitive processes and motor skills differ in sensitivity to alcohol impairment // *J. Stud. Alcohol.* 2002. Vol. 63. № 4. P. 404–411.
18. Amponsah A., Knapp G., Berestoford T.P. Case comparison of cerebrovascular accident prevalence in alcoholics and nonalcoholics with hypertension // *Alcoholism.* 1997. Vol. 21. № 3. Suppl. P. 134A.
19. Zhao H., Mayhan W.G., Arrick D.M. et al. Alcohol-induced exacerbation of ischemic brain injury: role of NAD(P)H oxidase // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010. Vol. 34. № 11. P. 1948–1955.
20. Баранов В.Н., Герасимова М.М., Черкесова И.В. и др. Особенности неврологических проявлений хронического алкоголизма // *Нижегородский медицинский журнал.* 2002. № 6. С. 48–51.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротенинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Реклама



21. Шавловская О.А. Полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии // Медицинский совет. 2013. № 12. С. 38–42.
22. Schott K., Schäfer G., Günthner A. et al. T-wave response: a sensitive test for latent alcoholic polyneuropathy // Addict. Biol. 2002. Vol. 7. № 3. P. 315–319.
23. Шавловская О.А. Особенности терапии перенесенного инсульта у больных сахарным диабетом // Фарматека. 2013. № 16. С. 78–83.
24. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия неврологического дефицита при цереброваскулярной патологии // Практикующий врач сегодня. 2012. № 3. С. 39–44.
25. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev. Neurol. 2011. Vol. 52. Suppl. 2. P. S1–S62.
26. Chinchilla A., Lopez-Ibor J.J., Vega M. et al. CDP-colina en la evolucion de las funciones mentales en el sindrome de abstinencia alcoholica // Psiquiatria Biologica. 1995. Vol. 2. № 5. P. 171–175.
27. Renshaw P.F., Daniels S., Lundahl L.H. et al. Short-term treatment with citicoline (CDP-choline) attenuates some measures of craving in cocaine-dependent subjects: a preliminary report // Psychopharmacology. 1999. Vol. 142. № 2. P. 132–138.
28. Brown E.S., Gorman A.R., Hyman L.S. A randomized, placebo-controlled trial of citicoline add-on therapy in outpatients with bipolar disorder and cocaine dependence // J. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 27. № 2. P. 498–502.
29. Yoon S.J., Lyoo I.K., Kim H.J. et al. Neurochemical alterations in methamphetamine-dependent patients treated with cytidine-5'-diphosphate choline: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study // Neuropsychopharmacology. 2010. Vol. 35. № 5. P. 1165–1173.
30. Licata S.C., Penetar D.M., Ravichandran C. et al. Effects of daily treatment with citicoline: a double-blind, placebo-controlled study in cocaine-dependent volunteers // J. Addict. Med. 2011. Vol. 5. № 1. P. 57–64.
31. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades // Wien. Med. Wochenschr. 2011. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.
32. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 222–227.
33. Огурцов П.П., Жиров И.В. Неотложная алкогольная патология. Пособие для врачей многопрофильного стационара. СПб.: Невский диалект, 2002.
34. Танашия М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В. и др. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». М., 2009. С. 168–171.
35. Летцел Х., Шиктигер У. Применение Актовегина у пожилых пациентов с органическим синдромом. Мультицентровое исследование 1549 пациентов // РМЖ. 2003. № 25. С. 1428–1431.
36. Бугрова С.Г. Эффективность Актовегина в коррекции когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008. 108. № 11. С. 93–95.
37. Деревянных Е.А., Бельская Г.Н., Падабед Д.А. и др. Влияние Актовегина на когнитивные функции у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 10. С. 77–78.
38. Строчков И.А., Фокина А.С., Федорова О.С. и др. Диабетическая полинейропатия: эффективность Актовегина // Медицинский совет. 2012. № 4. С. 48–53.

Alcohol-induced nervous system disorders. Neuroprotective therapy

O.A. Shavlovskaya

Research Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Research Neurology Department of the Academic Clinical Neurology Center

Contact person: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya, shavlovskaya@mma.ru

The article addresses effects of alcohol on nervous system and treatment options for alcohol-induced disorders. Alcohol and its toxic metabolites affect central nervous system and a whole body. Numerous studies have demonstrated negative influence of alcohol on cognitive function. Based in the data on metabolism and effects of ethanol including effects on nervous system, neuroprotective agents are recommended as therapy option for patients with alcohol-induced nervous system disorders (i.e. encephalopathy with severe cognitive impairment and alcohol-induced polyneuropathy). Among numerous drugs, Ceraxon and Actovegin are characterized by proved general neurometabolic and neuroprotective activity. Recommended doses of Ceraxon are 500 mg b.i.d. during several days; Actovegin is administrated 2.0 ml i.m. or i.v. as a part of the management of alcohol withdrawal syndrome.

Key words: alcoholism, alcohol-induced encephalopathy, alcohol-induced polyneuropathy, drug abuse, cognitive impairment, neuroprotective therapy, Ceraxon, Actovegin

XV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ с международным участием «ЗДОРОВОЕ ПИТАНИЕ: от фундаментальных исследований к инновационным технологиям»



2–4 июня 2014 г.

**Место проведения: Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ
Москва, Проспект Вернадского, д. 84**

Основные вопросы научной программы конгресса

- Здоровое питание населения России – стратегическая задача государственной политики и науки. Обеспеченность продуктами питания и их доступность населению
- Геномные, протеомные и метаболомные исследования в нутрициологии
- Биомаркеры, ассоциированные с рисками развития алиментарно-зависимых заболеваний, а также в оценке эффективности диетотерапии, применения продуктов функционального, специализированного питания и БАДов
- Диетотерапия при сердечно-сосудистых заболеваниях, патологии желудочно-кишечного тракта, ожирения, заболеваниях эндокринной системы, нервной системы, мочевыводящей системы
- Инновационные пищевые продукты. Современные био-, нанотехнологии в производстве пищевых продуктов
- Вопросы питания спортсменов различных возрастных групп, спортивных специализаций и квалификаций
- Государственное регулирование в области здорового, безопасного, полноценного питания. Гармонизация с международными требованиями показателей безопасности пищевых продуктов

Официальный сайт конгресса **www.congress-ion.ru**



Организационная поддержка конгресса
ООО «МедЛайфЭкспо»
Тел.: +7 (499) 714-34-84, +7 (499) 714-54-84
E-mail: info@mlexp.ru, reklama@mlexp.ru





Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
кафедра
факультетской
терапии им. акад.
А.И. Нестерова

Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике

Н.А. Шостак, А.А. Клименко

Адрес для переписки: Алеся Александровна Клименко, aaklimenko@yandex.ru

В статье обсуждаются возможности медикаментозной терапии ревматологических заболеваний, которые сопровождаются болевым синдромом. На примере мелоксикама (Мовалис) рассматриваются преимущества назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, которые не только купируют воспаление, но и патогенетически влияют на формирование болевого синдрома. Отмечается, что Мовалис, помимо высокой эффективности, обладает низким уровнем гастроинтестинальной и сердечно-сосудистой токсичности.

Ключевые слова: боль, нестероидные противовоспалительные препараты, диклофенак, мелоксикам

Введение

В последнее десятилетие в медицине активно развивается направление по изучению различных аспектов хронической патологической боли – алгология, или pain management («управление болью»). Предмет алгологии – всестороннее изучение

этиологии, патогенеза, клиники, диагностики хронических болевых синдромов и разработка методов их лечения. В зависимости от фактора, который лежит в основе классификации, выделяют острую и хроническую, ноцицептивную и невропатическую, послеоперационную боль, мигрень,

болевым синдромом, связанным с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, онкологическими заболеваниями и многими другими состояниями, поскольку известно, что боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болевые синдромы являются одной из ведущих причин (от 11,3 до 40%) обращений к врачу [1]. Распространенность хронической боли умеренной и тяжелой степени тяжести среди взрослого населения в США и Европе оценивается в 35,5% и 19% соответственно [2, 3].

В системной фармакотерапии хронического болевого синдрома используются следующие лекарственные препараты:

- неопиоидные анальгетики (ацетаминофен, метамизол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): диклофенак, индометацин,



ибупрофен, мелоксикам, нимесулид, кеторолак и др.);

- опиоидные анальгетики (трамадол, фентанил, морфин, Омнопон и др.);
- адьювантные препараты (трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, бензодиазепины, нейролептические препараты, кортикостероиды, местные анестетики).

В зависимости от типа и выраженности болевого синдрома ВОЗ был разработан трехступенчатый подход к лечению хронической боли, подразумевающий дифференцированное назначение обезболивающих препаратов (рис. 1) [4].

НПВП в терапии болевого синдрома

НПВП – большая группа лекарственных средств, уникальность которых заключается в сочетанном эффекте и многогранном механизме действия. НПВП не только купируют воспаление, но и влияют на патогенез болевого синдрома, что обуславливает их широкое применение во многих областях медицины, в том числе ревматологии. Терапия остеоартроза, который страдает каждый 6-й человек на планете, спондилоартроза, ревматоидного артрита, ревматических синдромов на фоне заболеваний внутренних органов, а также ряда других чрезвычайно распространенных ревматических заболеваний невозможна сегодня без НПВП.

Основной механизм терапевтического действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, в результате чего подавляется синтез простагландинов – важнейших медиаторов воспаления. Синтез простагландинов осуществляется в два этапа: окисление арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и затем конечной простагландинсинтазы. Вследствие блокирования путей превращения арахидоновой кислоты основными фармакологическими эффектами НПВП являются:



Рис. 1. Трехступенчатая терапия боли, рекомендованная ВОЗ

- противовоспалительный как результат уменьшения проницаемости сосудистой стенки и снижения ее чувствительности к гистамину, серотонину, брадикинину, связанной с простагландинами;
- жаропонижающий из-за снижения чувствительности гипоталамических центров к действию пирогенных веществ;
- анальгетический вследствие увеличения порога болевой чувствительности ноцицепторов.

На способности к блокированию различных форм ЦОГ основана современная классификация НПВП (таблица).

По данным Центра маркетинговых исследований «ФармЭксперт», наиболее продаваемыми НПВП в 2011 г. были ибупрофен, кеторолак, диклофенак, нимесулид, мелоксикам, кетопрофен, индометацин (представлены в порядке убывания объема продаж) [5]. Однако необходимо выяснить, насколько рационален выбор препаратов этой группы и учитываются ли

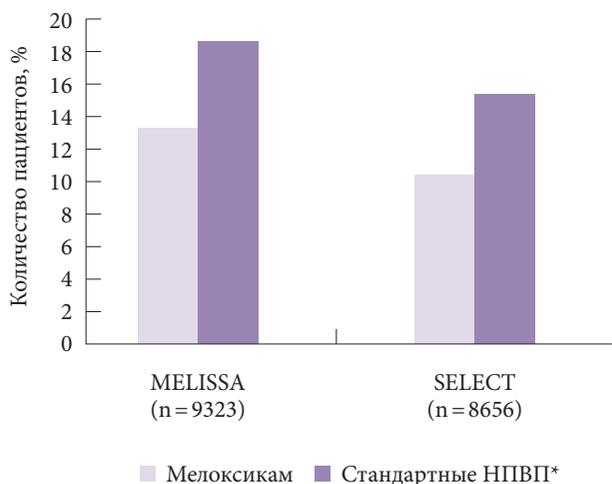
современные стандарты оценки безопасности их применения.

В 1966 г. было синтезировано высокоактивное вещество GP 45840, которое вошло в историю ревматологии под названием «диклофенак». В экспериментах на животных было показано, что это действующее вещество обладает выраженными обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами [6]. После многочисленных рандомизированных клинических исследований была доказана его высокая эффективность и хорошая переносимость, что сделало диклофенак «золотым стандартом» при лечении многих ревматологических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом [7]. Однако в последнее время все большее распространение получает не оригинальный препарат, а дженерики диклофенака, которые зачастую не прошли оценки в клинических исследованиях. Именно с этим во многом могут быть связаны негативные отзывы о препарате среди врачей [8].

Таблица. Классификация нестероидных противовоспалительных препаратов

| Группы НПВП | Основные представители |
|--|--|
| Селективные ингибиторы ЦОГ-1 | Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты |
| Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (традиционные НПВП) | Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.) |
| Селективные ингибиторы ЦОГ-2 | Мелоксикам, нимесулид, этодолак |
| Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 | Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб |
| Ингибиторы ЦОГ-3 | Парацетамол |

Неврология



* В исследовании MELISSA – диклофенак, в исследовании SELECT – пироксикам.

Рис. 2. Сравнительная характеристика частоты осложнений со стороны ЖКТ

Накопление знаний о побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек заставляет более тщательно оценивать риски применения НПВП и использовать метод персонализированного (индивидуального) подхода к назначению того или иного НПВП.

Мелоксикам (Мовалис) в терапии ревматологических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом

Среди селективных ЦОГ-2-ингибиторов в качестве препарата

выбора симптом-модифицирующей терапии можно рассматривать мелоксикам (Мовалис, Boehringer Ingelheim), появившийся на российском рынке в 1996 г. Мелоксикам характеризуется высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, а также отличается достаточно высоким уровнем безопасности. Структурно мелоксикам отличается от других ЦОГ-2-ингибиторов, например коксибов, он связывается с верхней частью канала ЦОГ-2, а не с боковой частью этого фермента, как целекоксиб.

Мелоксикам хорошо всасывается в ЖКТ, о чем свидетельствует высокая биодоступность (89%) после приема препарата внутрь. Одновременный прием пищи не изменяет всасывание. Мелоксикам хорошо связывается с белками плазмы (99,5%), достигая максимальной концентрации через 5–6 часов после перорального приема одной дозы. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация равняется 40–50% от концентрации в плазме крови, что особенно важно при лечении воспалительных артропатий (анкилозирующего спондилоартрита, ревматоидного артрита, а также остеоартрита) [9].

При использовании препарата внутрь (в дозах 7,5 и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в пределах 3–5 дней. Концентрации препарата после постоянного приема в течение периода, превышающего 6 месяцев, сходны с теми концентрациями, которые отмечаются после первого достижения устойчивого состояния фармакокинетики.

Препарат почти полностью метаболизируется с образованием 4 неактивных в фармакологическом отношении производных [10]. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется путем окисления промежуточного метаболита, 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также экскретирует-

ся, но в меньшей степени (9% от величины дозы). Исследования *in vitro* показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет СУР 2С9, дополнительное значение имеет изофермент СУР 3А4. В образовании двух других метаболитов (составляющих соответственно 16 и 4% от величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует. Средний период полувыведения мелоксикама из организма составляет 20 часов, препарат выводится из организма в равной степени с калом и мочой.

Мелоксикам (Мовалис) выпускается в таблетках по 7,5 и 15 мг. Препарат принимают один раз в сутки после еды, запивая небольшим количеством воды, лучше газированной.

Для быстрого достижения обезболивающего эффекта была разработана инъекционная форма Мовалиса, которая содержит 15 мг действующего вещества и также назначается один раз в сутки. Ступенчатая терапия Мовалисом с большим успехом используется в ревматологической практике: 3 дня подряд назначается инъекционная форма препарата 15 мг внутримышечно, после чего осуществляется переход на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг.

Новые перспективы открыло появление Мовалиса в форме суспензии для приема внутрь [10]. Суспензия – жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсионную систему, в которой относительно крупные твердые частицы Мовалиса находятся во взвешенном состоянии в дисперсионной среде. Применение препарата в форме суспензии дает возможность получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект.

Мовалис в форме суспензии принимается один раз в сутки, максимальная доза составляет 15 мг (2 мерные ложки). Доза расчи-

Ступенчатая терапия Мовалисом с большим успехом используется в ревматологической практике: для быстрого достижения обезболивающего эффекта 3 дня подряд назначается инъекционная форма препарата 15 мг внутримышечно, после чего осуществляется переход на таблетированную форму в дозе 7,5–15 мг.



тывается в зависимости от возрастной группы пациентов и показаний к применению. Однако следует отметить, что препарат не назначается детям младше 2 лет. При приеме Мовалиса в форме суспензии действующее вещество достигает максимальной концентрации в плазме крови через 2 часа (при использовании инъекционной формы Мовалиса – через 1 час, пероральной формы – через 6 часов). Таким образом, можно сказать, что арсенал врача пополнился новым и обладающим быстрым обезболивающим эффектом пероральным НПВП.

Клиническая эффективность и безопасность Мовалиса

Эффективность мелоксикама была оценена в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях при остеоартрозе (исследования MELISSA, n = 9323, и SELECT, n = 8656), при ревматоидном артрите (n = 894), анкилозирующем спондилоартрите (n = 473) [11–14]. Было показано, что эффективность мелоксикама и неселективных НПВП (диклофенака, пироксикама) при лечении больных остеоартрозом сопоставима, а переносимость мелоксикама намного лучше [11, 12] (рис. 2). Препарат продемонстрировал равнозначную эффективность с неселективными НПВП (диклофенаком) при ревматоидном артрите и при анкилозирующем спондилоартрите [13, 14]. Безопасность мелоксикама при лечении основных заболеваний суставов и позвоночника ревматологического профиля была оценена в метаанализе 1999 г., который включил данные 10 исследований [15]. Метаанализ подтвердил преимущества мелоксикама по сравнению с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном по числу осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 36%), по частоте отмены из-за осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 41%) и по частоте перфораций, язв, кровотечений из верхних отделов ЖКТ (снижение риска на 48%).

В 2001 г. в США было проведено крупное рандомизированное контролируемое исследование по изучению сравнительной эффективности НПВП [16]. Анализу было подвергнуто 1309 больных (67% женщин), средний возраст которых составил 64 года, а средняя продолжительность заболевания – 9 лет. 662 больных принимали мелоксикам в дозе 7,5 мг/сут и 647 больных – другие НПВП, включая диклофенак, напроксен, ибупрофен, этодолак, пироксикам, сулиндак, целекоксиб, рофекоксиб и др. На фоне приема мелоксикама успех терапии был достигнут у 66,8% больных и только у 45% – при приеме других НПВП.

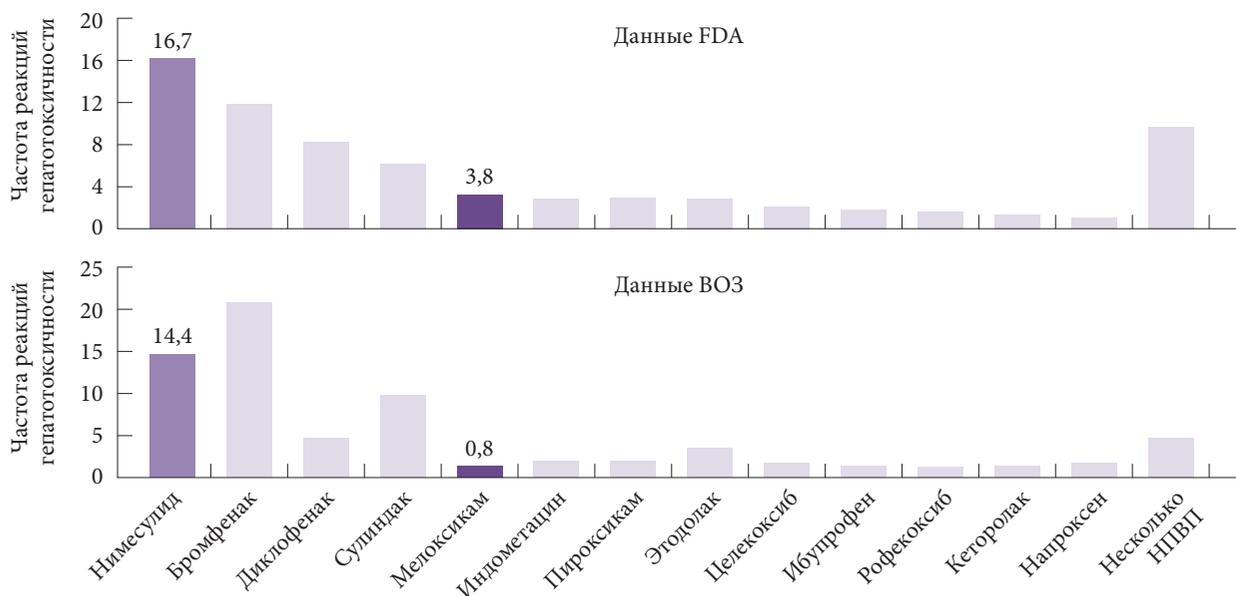
Побочные реакции при приеме НПВП

Основными побочными реакциями при применении НПВП считаются развитие НПВП-гастро- и энтеропатий, лекарственного гепатита, повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений и др. Риск гастроинтестинальных осложнений представляет собой серьезную проблему. В рамках проекта по изучению безопасности НПВП (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs, SOS) проведен систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований для оценки относительного риска (ОР) осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с применением определенных НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 [17]. Из найденных 2984 статей (опубликованных в период с 1 января 1980 г. по 31 мая 2011 г.) было отобрано 59, из них 28 работ были включены в анализ. В результате суммарный ОР гастроинтестинальных осложнений варьировал от 1,43 [0,65; 3,15] для ацеклофенака до 18,45 [10,99; 30,97] для азапропазона. ОР был менее 2 для ацеклофенака, целекоксиба (ОР 1,45 [1,17; 1,81]) и ибупрофена (ОР 1,84 [1,54; 2,20]); 2–4 для рофекоксиба (ОР 2,32 [1,89; 2,86]), диклофенака (ОР 3,34 [2,79; 3,99]), мелоксикама (ОР 3,47 [2,19; 5,50]), нимесулида (ОР 3,83 [3,20; 4,60])

и кетопрофена (ОР 3,92 [2,70; 5,69]). ОР гастроинтестинальных осложнений при высоких суточных дозах НПВП (в сравнении с отсутствием их применения) был в 2–3 раза выше, чем ОР при низких суточных дозах. Риск возникновения гастроэнтерологических побочных реакций был меньше у мелоксикама в сравнении с нимесулидом, кетопрофеном, меньше даже в случае сочетанного применения мелоксикама и кардиопротективных доз аспирина [18].

Определенную тревогу при использовании НПВП вызывает возможность развития редкого, но потенциально угрожающего жизни осложнения – лекарственного гепатита и острой печеночной недостаточности [19]. Еще в 1995 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) были представлены данные анализа 180 случаев серьезных осложнений со стороны печени при использовании диклофенака, в том числе приведших к летальному исходу. При этом в США диклофенак не являлся часто используемым НПВП (уступая аспирину, ибупрофену и напроксену). К моменту проведения анализа диклофенак применялся в США лишь в течение 7 лет, поскольку был допущен FDA на фармакологический рынок страны только в 1988 г. [20].

Новые перспективы открыло появление Мовалиса в форме суспензии для приема внутрь (действующее вещество достигает максимальной концентрации в плазме крови через 2 часа). Применение препарата в форме суспензии дает возможность получить большую суммарную поверхность твердой фазы и обеспечить тем самым лучший терапевтический эффект.



FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

Рис. 3. Сравнительная характеристика различных НПВП по гепатотоксичности (по данным FDA и ВОЗ)

G. Travers и соавт. проанализировали частоту гепатотоксических реакций у 397 537 больных за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота данных осложнений на фоне приема НПВП составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет. Соответственно показатель ОР тяжелых гепатотоксических реакций для НПВП суммарно оказался равным 1,4. При этом частота осложнений со стороны печени при использовании диклофенака составила 39,2 эпизода на 100 тыс. пациенто-лет и была существенно выше, чем в среднем в популяции.

Этот показатель оказался немного выше, чем при использовании нимесулида (35,3 на 100 тыс. пациенто-лет) – препарата, который многие эксперты считают одним из наиболее гепатотоксичных НПВП [21].

Достаточно высокий риск гепатотоксических реакций при использовании диклофенака (в сравнении с другими НПВП) установили D. Sanchez-Matienzo и соавт. Ученые проанализировали число спонтанных сообщений о побочных эффектах различных НПВП, полученных FDA и ВОЗ на 1–3-й квартал 2003 г. (соответственно 158 539 и 185 253). Из всех сообщений они выделили те, в которых говорилось о каком-либо значимом поражении печени, уделяя особое внимание эпизодам острой печеночной недостаточности. Эти данные имеют серьезный вес, поскольку основаны на очень большом материале. Так, суммарное число полученных ВОЗ сообщений о побочных эффектах, связанных с диклофенаком, составило 21 082. Всего зарегистрированных случаев негативных явлений со стороны печени оказалось 990, в число которых входил 21 эпизод развития

острой печеночной недостаточности [22]. По результатам данной работы можно сказать, что среди многих наиболее часто применяемых НПВП мелоксикам обладает наилучшим профилем печеночной безопасности (рис. 3).

В других исследованиях также отмечена менее выраженная гепатотоксичность мелоксикама по сравнению с таковой диклофенака. Например, в исследовании J. Dequeker повышение аспартат-аминотрансферазы при приеме мелоксикама зарегистрировано в 3%, а диклофенака – в 9% случаев [23].

В исследовании D. Yocum и соавт. оценивали эффективность и безопасность 3 доз мелоксикама (3,75, 7,5 и 15 мг/сут) по сравнению с плацебо и диклофенаком “head to head”. Ученые не нашли существенных различий в частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ между плацебо и группами мелоксикама, но доля нежелательных явлений была значительно ниже у мелоксикама при сравнении с диклофенаком (рис. 4).

При приеме другого распространенного НПВП – нимесулида – также описаны случаи острого гепатита. По данным компании

Сравнительная оценка различных доз Мовалиса по сравнению со стандартными НПВП показала, что препарат не обладает нефро- и гепатотоксичностью и его применение не увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии).



Helsinn Healthcare, за 15-летний период его использования (1985–2001) было зарегистрировано 195 сообщений о развитии гепатотоксических реакций, при этом 123 случая были классифицированы как «серьезные» [12, 23]. В 2007 г. Ирландский совет по лекарственным средствам (Irish Medicines Board, IMB) опубликовал распоряжение, согласно которому использование коммерческих препаратов, содержащих нимесулид, в связи с гепатотоксичностью должно быть немедленно прекращено. По предложению IMB данный вопрос был рассмотрен Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, ЕМЕА) – основным органом Европейского Союза, осуществляющим контроль над использованием лекарственных средств. ЕМЕА приняло решение, что достаточных оснований для полного прекращения использования нимесулида нет, однако рекомендуется ограничить его применение в странах Европы сроком не более 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут, изъять из продажи все упаковки нимесулида, содержащие более 30 стандартных доз.

В 2003 г. G.C. Traversa и соавт. изучили популяционную частоту гепатотоксических реакций, связанных с приемом нимесулида и других НПВП (n = 397 537) [21]. Всего было проанализировано 2 млн назначений за период с 1997 по 2001 г. Суммарная частота гепатопатий составила 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет и ассоциировалась в большей степени с традиционными НПВП (диклофенаком – 39,2 на 100 тыс. пациенто-лет; кеторолаком – 66,8; ибупрофе-

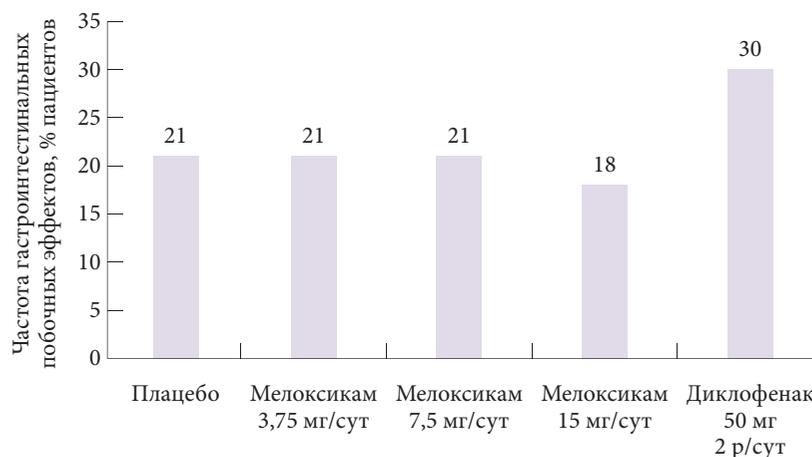


Рис. 4. Гастроинтестинальные негативные явления, установленные с помощью оценки по методу Каплана – Майера

ном – 44,6), чем с нимесулидом (35,3 на 100 тыс. пациенто-лет). Гепатотоксичность НПВП невозможно предсказать, однако регулярный биохимический контроль позволяет при необходимости своевременно отменить препарат и принять надлежащие меры. При длительном приеме НПВП следует контролировать печеночные ферменты. FDA США рекомендует ежемесячно определять активность аланин- и аспартатаминотрансфераз в течение первого года терапии НПВП. При появлении клинических или лабораторных признаков поражения печени рекомендуется немедленно отменить НПВП и при необходимости начать соответствующее лечение. Сравнительная оценка различных доз Мовалиса по сравнению со стандартными НПВП показала, что препарат не обладает нефро- и гепатотоксичностью и его применение не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, ар-

териальной гипертензии). Кроме того, в последнее время были получены интересные данные о возможном кардиопротективном действии Мовалиса у больных с острым коронарным синдромом [25]. Это исследование подтверждает принципиальное отличие Мовалиса от других ингибиторов ЦОГ-2, назначение которых может, по некоторым данным, приводить к увеличению частоты инфаркта миокарда и тромботических осложнений.

Заключение

Выбор НПВП должен определяться не стоимостью препарата и предпочтениями врача, а прежде всего эффективностью и профилем безопасности. Мовалис, помимо высокой эффективности, обладает низким уровнем гастроинтестинальной и сердечно-сосудистой токсичности, что позволяет широко применять его при различных ревматических заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом. *

Литература

- Gureje O., Simon G.E., von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // Pain. 2001. Vol. 92. № 1–2. P. 195–200.
- Harstall C., Ospina M. How prevalent is chronic pain? // Pain: Clinical Updates. 2003. Vol. 11. № 2. P. 1–4.
- Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
- Crombie I.K. Epidemiology of persistent pain // Proceedings of the 8th World Congress on Pain: Progress in Pain Research and Management. Seattle: IASP Press, 1997. P. 53–61.
- Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? // Современная ревматология. 2011. № 3. С. 68–72.



6. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей / под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтера, 2003.
7. Насонова В.А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века // РМЖ. 2004. № 6. С. 1380–1385.
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России // РМЖ. 2006. № 15. С. 1073–1078.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис в таблетках // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=20570&isOld=1&t=fc3bc9f9-9e49-4e13-a78b-78d5b0acf806
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис®, суспензия для приема внутрь // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=26226&isOld=1&t=fc3bc9f9-9e49-4e13-a78b-78d5b0acf806
11. Yocum D., Fleishmann R., Dalgin P. et al. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple doses, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators // Arch. Intern. Med. 2000. Vol. 160. № 19. P. 2947–2954.
12. Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment // Br. J. Rheumatol. 1988. Vol. 37. № 9. P. 937–945.
13. Lemmel E.M., Bolten W., Burgos-Vargas R. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis // J. Rheum. 1997. Vol. 24. № 2. P. 282–290.
14. Dougados M., Gueguen A., Nakache J.P. et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial // Rheumatology. 1999. Vol. 38. № 3. P. 235–244.
15. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials // Am. J. Med. 1999. Vol. 107. № 6A. P. 48S–54S.
16. Gagnier P., Singh G., Reed J.I. et al. The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in usual care setting. The results of the IMPROVE trial // Ann. Rheum. Dis. 2001. Vol. 60. Suppl. 1. P. 235.
17. Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs // www.sos-nsaids-project.org/
18. Degner F., Lanes S., van Ryn J. et al. Pharmacological and clinical profile of meloxicam // Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors / Ed. by J.R. Vane, R.M. Batting. London: William Harvey Press, 2001. P. 498–523.
19. Каратеев А.Е., Насонова В.А. НПВП-ассоциированная гепатопатия: проблема нимесулида // Научно-практическая ревматология. 2003. № 4. С. 87–91.
20. Banks A., Zimmerman H.J., Isshak K.G. et al. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions // Hepatology. 1995. Vol. 22. № 3. P. 820–827.
21. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // BMJ. 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
22. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J. et al. Hepatic disorders in patient treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports // Clin. Ther. 2006. Vol. 28. № 8. P. 1123–1132.
23. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability on the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // Br. J. Rheumatol. 1998. Vol. 37. № 9. P. 946–951.
24. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2013. Vol. 22. № 6. P. 559–570.
25. Altman R., Luciaridi H.L., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study // Circulation. 2002. Vol. 106. № 2. P. 191–195.

Non-steroidal anti-inflammatory agents in current clinical practice

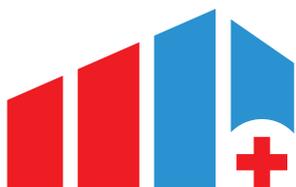
N.A. Shostak, A.A. Klimenko

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Intermediate Level Therapy Department named after A.I. Nesterov, Member of the Academy of Medical Sciences

Contact person: Alesya Aleksandrovna Klimenko, aaklimenko@yandex.ru

The article addresses medical treatment of rheumatologic diseases and related pain syndrome. Using the example of meloxicam (Movalis) the authors describe the effects of non-steroidal anti-inflammatory agents which inhibit inflammation and positively influence pathogenetical mechanisms of pain. Good efficacy and low gastrointestinal and cardiovascular toxicity of Movalis is emphasized.

Key words: pain, non-steroidal anti-inflammatory agents, diclofenac, meloxicam



ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА
29–30 МАЯ 2014 г.

И III СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ
ПО РАЗВИТИЮ НЕПРЕРЫВНОГО
МЕДИЦИНСКОГО
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ



Департамент здравоохранения
города Москвы



НАЦИОНАЛЬНАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ
ПАЛАТА



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ

при участии



Всемирная организация
здравоохранения

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Руководители федеральных
и региональных органов управле-
ния здравоохранением

Главные врачи и заместители
главных врачей медицинских ор-
ганизаций

Руководители территориальных
фондов обязательного медицин-
ского страхования и страховых
медицинских организаций

Руководители компаний – произво-
дителей лекарственных средств,
медицинских изделий и оборудо-
вания

Руководители медицинских про-
фессиональных и пациентских
объединений

ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Технологии эффективного управления
медицинской организацией. Инновации
в организации медицинской помощи в
первичном звене

Оптимизация структуры коечного фон-
да и повышение эффективности рабо-
ты стационаров

Оценка эффективности деятельности
медицинских организаций и труда ме-
дицинского персонала

Непрерывное медицинское образова-
ние – основа качества и безопасности
медицинской деятельности. Реализа-
ция пилотного проекта Минздрава РФ

Тарифная политика в здравоохране-
нии. Перевод медицинских работников
на эффективный контракт

Безопасность пациентов и стандарты
аккредитации в медицинских органи-
зациях

Практический опыт внедрения между-
народных стандартов аккредитации
Управление качеством медицинской
деятельности в новых условиях

Переход на оплату стационарной по-
мощи по клинко-статистическим
группам



Место проведения:
МИВЦ «Инфопространство»
Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4

Прием тезисов и регистрация
участников на сайте конференции:
www.rosmedobr.ru



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова,
кафедра терапии,
клинической
фармакологии
и скорой медицинской
помощи

Эффективная и безопасная длительная терапия остеоартрита у полиморбидных больных

А.В. Наумов

Адрес для переписки: Антон Вячеславович Наумов, nanton78@gmail.com

В статье рассматриваются подходы к базисной терапии остеоартрита у полиморбидных пациентов. Отмечается, что наличие хронического болевого синдрома при остеоартрите является важным фактором риска более тяжелого течения сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистых. Среди препаратов, обладающих обезболивающим эффектом при остеоартрите, оказывающих патогенетическое действие и положительно влияющих на течение отдельных компонентов полиморбидности, можно выделить препарат на основе экстракта масла бобов сои и авокадо Пиаскледин 300. Результаты клинических исследований подтверждают, что Пиаскледин способствует уменьшению болей в суставах и улучшению их функциональной способности.

Ключевые слова: полиморбидность, остеоартрит, болевой синдром, Пиаскледин 300

Континуум мультиморбидности

Клиническая практика в настоящее время претерпевает ряд видимых и значимых метаморфоз. Все чаще ряд отдельных нозологических единиц международные эксперты включают в единый континуум (сердечно-сосудистый, онкологический, болевой

и т.п.) или объединяют в одну патофизиологически значимую группу, тем самым подчеркивая патогенетическое и/или анатомическое единство нарушения/заболевания, проявляющегося различными синдромами (например, метаболический синдром и др.). Привычный для русского врача

термин «коморбидность» стал заменяться термином «полиморбидность» (калька с английского, имеет то же значение) или «мультиморбидность». Все эти термины означают наличие двух и более патологических процессов у одного больного. Проблема полиморбидности приобретает все большую значимость и становится темой для широкого обсуждения в мировом медицинском сообществе, в том числе и в России.

Прогрессирующее старение населения во всем мире, «гериатрический патоморфоз» известных заболеваний, одновременное возникновение ряда инволютивных патологических изменений обуславливают и особенности клинического подхода к таким больным. Полиморбидность у пациентов создает предпосылки для создания иного взгляда на танатогенез человеческого организма. Сегодня нам уже не достаточно представления о сердечно-сосудистом континууме или терминальном поражении сердца, поскольку оно не учитывает роли мультиморбидного статуса



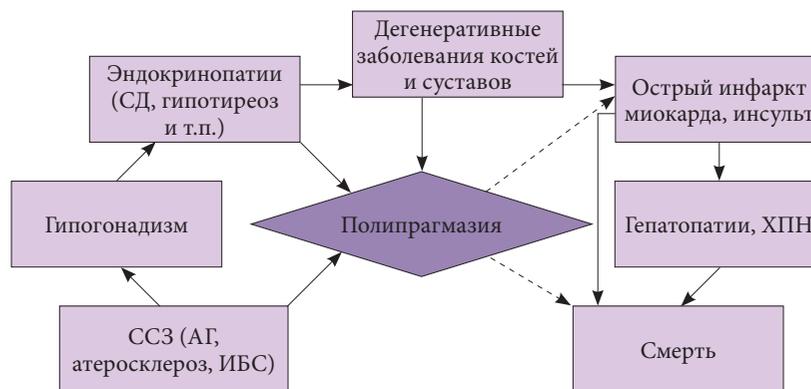
больного.

Например, с одной стороны, лекарства, назначаемые для коррекции болевого синдрома у пациентов с остеоартритом, имеют целый ряд побочных эффектов, отягощающих течение сердечно-сосудистых заболеваний, и могут стать причиной смертельных сердечно-сосудистых осложнений. С другой стороны, сам по себе хронический болевой синдром, вызывая нейроэндокринный ответ, может явиться причиной развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, обсуждая концепцию мультиморбидности пациентов, необходимо учитывать современное представление о танатогенезе, который условно можно определить как «континуум мультиморбидности» (рис. 1). Следует признать, что игнорирование мультиморбидности пациентов в настоящей и будущей персонифицированной клинической практике будет препятствовать как адекватной диагностике, так и оптимальному лечению пациентов.

Остеоартрит и полиморбидность

В начале XXI века целый ряд заболеваний в связи с увеличением продолжительности жизни, а также распространением мультиморбидности приобрел особую социальную значимость. Речь идет в том числе о заболеваниях костно-суставной системы, среди которых наиболее распространены являются остеопороз и остеоартрит (рис. 2). Не случайно Всемирная организация здравоохранения объявляла первое десятилетие XXI века «Декадой заболеваний костей и суставов» (Bone and Joint Decade, 2000–2010). Это связано с тем, что темп прироста этих заболеваний значительно выше, чем сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Данный факт подтверждают и результаты проведенного нами исследования по оценке соматического статуса больных, перенесших артропластику коленного сустава. Подавляющее большинство па-



АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХПН – хроническая почечная недостаточность.

Рис. 1. Континуум мультиморбидности

циентов имели сочетанную соматическую патологию (индекс коморбидности Чарлсона – 3,2). Так, у 60% мужчин были выявлены различные формы ишемической болезни сердца, а у 42,4% – сахарный диабет 2 типа. Кроме того, все мужчины страдали артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Среди женщин, перенесших артропластику, более 92% также имели сочетанную соматическую патологию. У всех женщин была констатирована артериальная гипертензия, причем у 93,7% на фоне избыточной массы тела. 66,9% женщин имели различные формы ишемической болезни сердца, а 37,8% – сахарный диабет 2 типа. По данным F. Sescchi, у каждой третьей женщины и каждого десятого мужчины начиная с возраста 65 лет имеется болевой синдром в коленном суставе [2]. Наличие болей в пораженных суставах и снижение функциональной активности суставов

вследствие деформаций являются непосредственными клиническими проявлениями остеоартрита. Причины боли при остеоартрите до конца не ясны. Как известно, сам хрящ не имеет иннервации. Источником боли могут быть кость, синовиальная оболочка и периартикулярные ткани. Сначала боли механического характера возникают лишь периодически после значительной физической нагрузки и быстро проходят в покое, но по мере прогрессирования остеоартрита интенсивность боли увеличивается, она не проходит после отдыха и появляется в ночные часы. Боли часто сочетаются с непродолжительной (до 30 минут) утренней скованностью, являющейся признаком вторичного синовита. Важно помнить о том, что причины и механизмы боли при остеоартрите многообразны, а взаимосвязь между выраженностью болей и рентгенологическими изменениями нередко

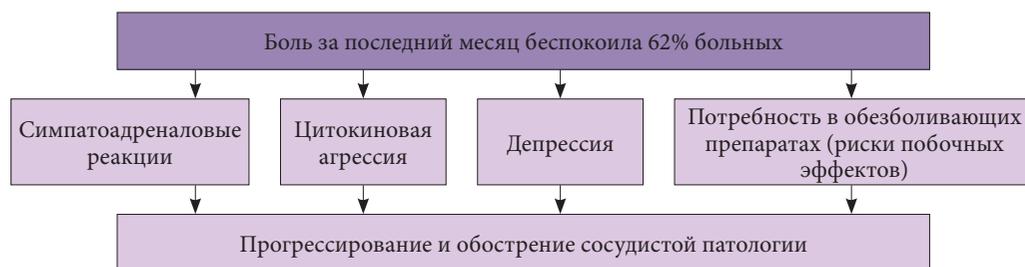


Рис. 2. Медико-социальная значимость остеоартрита



Таблица 1. Риск тромбоземболических осложнений при приеме НПВП

| Препарат | Обобщенный относительный риск (95% доверительный интервал) |
|-------------|--|
| Напроксен | 1,09 (1,02–1,16) |
| Ибупрофен | 1,18 (1,11–1,25) |
| Целекоксиб | 1,17 (1,08–1,27) |
| Рофекоксиб | 1,45 (1,33–1,59) |
| Диклофенак | 1,40 (1,27–1,55) |
| Индометацин | 1,30 (1,19–1,41) |
| Пироксикам | 1,08 (0,91–1,30) |
| Мелоксикам | 1,20 (1,07–1,33) |
| Этодолак | 1,55 (1,28–1,87) |
| Эторикоксиб | 2,05 (1,45–2,88) |
| Валдекоксиб | 1,05 (0,81–1,36) |

отсутствует.

Кроме болей при остеоартрите отмечается небольшая крепитация в пораженном суставе при активном движении. При прогрессировании заболевания в связи с наличием боли и появлением рефлекторного спазма мышц может возникнуть ограничение движений в пораженном суставе вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур.

Зачастую практикующий врач сталкивается с проблемой множественного поражения периферических и межпозвоночных суставов, что требует от него использования термина «генерализованный остеоартрит» в официальной медицинской документации.

Постановка диагноза «остеоартрит» осуществляется согласно классификационным диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) для коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей [3]. Именно болевой синдром на ранних стадиях заболевания заставляет пациентов обращаться к врачу. Наличие хронического болевого синдрома при остеоартрите является важным фактором риска усугубления течения сопутствующих состояний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, что яв-

ляется значимым для прогнозирования продолжительности жизни пациентов с остеоартритом.

Обезболивающая терапия при остеоартрите

Следует подчеркнуть, что целью фармакотерапии остеоартрита является не только снижение интенсивности болевого синдрома, но и предупреждение повторяющихся рецидивов боли. Согласно рекомендациям ACR 2012 г., при болях слабой выраженности показаны парацетамол, местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при боли умеренной выраженности – местные, пероральные и парентеральные НПВП, при боли сильной выраженности – дулоксетин, центральные анальгетики (трансдермальная форма).

НПВП – ключевое звено в терапии при боли в суставах. Однако у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеется целый ряд причин, определяющих особое отношение к выбору НПВП по причине более высокого риска развития побочных эффектов. В этой связи, учитывая не всегда удовлетворительный профиль безопасности, следует рекомендовать назначение этих препаратов минимально короткими (но до купирования боли!!!) курсами и в минимально эффективных дозах.

В большинстве клинических исследований эффективности НПВП пациенты рафинированно подбираются с исключением коморбидных состояний. Сложность назначения адекватной обезболивающей терапии в реальной клинической практике обусловлена сочетанием нескольких заболеваний у одного пациента, по поводу которых он принимает большое количество лекарственных препаратов, а также необходимостью планирования долгосрочной терапии болевого синдрома.

Существует несколько причин невозможности долгосрочной терапии остеоартрита НПВП. Во-первых, остеоартрит явля-

ется постоянным компонентом соматической полиморбидности (чаще всего у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями), что увеличивает риск возникновения следующих нежелательных эффектов НПВП:

- НПВП-гастропатия (до 20% случаев назначения НПВП) – требует обязательной профилактики (ингибиторы протонной помпы, с учетом полипрагматии и фармакодинамических характеристик, оптимальным препаратом является пантопрозол);
- увеличение риска тромбоземболических осложнений (табл. 1) [4];
- повышение артериального давления.

Во-вторых, большинство НПВП ингибируют синтез протеогликанов хондроцитами (есть исключения, например, лорноксикам).

В-третьих, все НПВП увеличивают скорость и объем резорбтивных процессов в костной ткани, в том числе и субхондральной кости (ингибирование синтеза простагландина E2 приводит к снижению скорости простагландинзависимого созревания остеообластов, дисбалансу простагландинзависимого синтеза медиатора рецептора активатора ядерного фактора каппа В RANK (receptor activator for nuclear factor kappa B), стимулирующего созревание остеокластов и остеопротегерина – медиатора, связывающего RANK). Это приводит к увеличению риска переломов и грубому нарушению микроархитектоники субхондральной кости (табл. 2) [5].

Пиаскледин 300 в базисной терапии остеоартрита

С клинической точки зрения препарат для терапии остеоартрита должен обладать обезболивающим эффектом (и влиять на другие симптомы остеоартрита), оказывать патогенетическое действие и положительно влиять на течение отдельных компонентов полиморбидности. В этой связи необходимо отметить как



минимум два возможных направления фармакотерапии: назначение витамина D₃ или симптоматических медленнодействующих препаратов (например, неомыляемые соединения авокадо и сои – Пиаскледин 300). Что касается патогенетического действия, С. Voileau показал, что неомыляемые соединения авокадо и сои (Пиаскледин 300) [6]:

- повышают экспрессию трансформирующих факторов роста (бета 1 и 2);
- повышают экспрессию ингибитора активации плазминогена 1;
- стимулируют синтез протеогликанов;
- ингибируют интерлейкин 1;
- угнетают синтез хондроцитами коллагеназы, стромелизина;
- ингибируют стимулирующее действие интерлейкина 1-бета на экспрессию интерлейкинов 6 и 8 и простагландина E₂;
- угнетают интерлейкин-1-бета-стимулированный синтез металлопротеиназ (коллагеназы и стромелизина) хондроцитами;
- стимулируют синтез коллагеновых волокон в культуре хондроцитов;
- обладают превентивным действием на развитие экспериментального (посттравматического) остеоартрита у экспериментальных животных.

F.M. Soliman установил снижение на фоне приема Пиаскледина 300 апоптоза хондроцитов (вероятно, за счет снижения синтеза индуцибельной синтазы оксида азота (inducible nitric oxide synthase), стимулирующей апоптоз) [7].

Наиболее значимым аргументом в пользу выбора Пиаскледина 300 для базисной терапии остеоартрита у полиморбидных пациентов является более выраженный клинический эффект Пиаскледина 300 у больных с атеросклерозом [8]. Самый лучший эффект терапии был продемонстрирован в группе пациентов с высоким уровнем антител к окисленным липопротеинам низкой плотности в сыворотке крови (94,4%). Положительный

результат лечения у пациентов, имеющих нормальный уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности в сыворотке крови, был достигнут только в 63,6% случаев. Полученные результаты можно объяснить следующим образом. Согласно литературным данным, накопление продуктов перекисного окисления, в первую очередь гидроперекисей липидов, окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним, может приводить к прогрессированию остеоартрита [9]. Эти соединения способны модифицировать и повреждать липидные компоненты липопротеинов низкой плотности, а также вызывать истощение низкомолекулярных антиоксидантов [10]. Считается, что окисленные липиды могут становиться аутоантигенами, вследствие чего происходит выработка антител к окисленным липопротеинам низкой плотности, которые оказывают негативное действие на суставной хрящ. Пиаскледин 300 представляет собой липидные соединения авокадо и сои в соотношении 1:2, полученные после предварительного гидролиза. Предположительно, эти вещества положительно влияют на перекисное окисление липидов, стабилизируют мембраны клеток, уменьшают патогенное действие активных форм кислорода. Именно поэтому пациенты с более высоким уровнем окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним более чувствительны к Пиаскледину 300.

Можно сказать, что Пиаскледин 300 представляет собой лекарственный препарат

с патогенетически обоснованным механизмом действия для базисной фармакотерапии остеоартрита и болевого синдрома; эффективность применения препарата повышается при наличии у пациента атеросклероза.

Компоненты, входящие в состав Пиаскледина 300, имеют натуральное происхождение, поэтому их фармакокинетика не связана с цитохромной системой печени P450. Следовательно, назначение препарата не приведет к изменению метаболизма других препаратов. Таким образом, Пиаскледин 300 может претендовать на роль безопасного препарата у полиморбидных пациентов.

Данные клинических исследований, а также рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 г. указывают на высокий уровень доказательности и рекомендаций (IA) в отношении Пиаскледина 300. Симптом-модифицирующий эффект Пиаскледина 300 подтвержден результатами многочисленных контролируемых исследований [11–13]. На фоне проводимой терапии отмечалось достоверное снижение интенсивности боли в суставах и функционального индекса движений (в 1,58 и 1,42 раза соответственно), а также отмечено достоверное улучшение глобальной оценки своего состояния пациентом [14].

Следует также отметить, что в отличие от большинства симптоматических медленнодействующих препаратов Пиаскледин 300 имеет удобную дозировку (1 капсула

Таблица 2. Риск переломов при приеме НПВП

| Локализация переломов | Число переломов | | Относительный риск (95% доверительный интервал) |
|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------|---|
| | Регулярный прием НПВП, n = 501 000 | Контроль, n = 215 000 | |
| Позвонки | 808 | 192 | 2,9 (2,5–3,4) |
| Все внепозвонковые переломы | 10505 | 5793 | 1,5 (1,4–1,5) |
| Предплечье | 2516 | 1556 | 1,3 (1,2–1,4) |
| Бедро | 973 | 686 | 1,1 (0,98–1,2) |



в сутки), что несомненно увеличивает приверженность пациентов лечению.

Заключение

Для лечения полиморбидных пациентов с остеоартритом можно

рекомендовать назначение Пиааскледина 300, поскольку компоненты, входящие в его состав, имеют натуральное происхождение и их фармакокинетика не связана с цитохромной системой печени P450. Пиааскледин 300 обла-

дает симптом-модифицирующим эффектом, который выражается в уменьшении болей в суставах и улучшении их функциональной способности, что подтверждено данными отечественных и зарубежных исследований. *

Литература

1. Long term conditions compendium of information: 3rd ed. // www.gov.uk/government/publications/long-term-conditions-compendium-of-information-third-edition
2. Cecchi F., Mannoni A., Molino-Lova R. et al. Epidemiology of hip and knee pain in a community based sample of Italian persons aged 65 and older // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 9. P. 1039–1046.
3. Altman R., Alarcón G., Appelrouth D. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip // Arthritis Rheum. 1991. Vol. 34. № 5. P. 505–514.
4. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // PLoS Med. 2011. Vol. 8. № 9. ID e1001098.
5. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of fractures // Bone. 2000. Vol. 27. № 4. P. 563–568.
6. Boileau C., Martel-Pelletier J., Caron J. et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13 // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 2. P. R41.
7. Soliman F.M. Evaluation of avocado/soybean unsaponifiable alone or concurrently with praziquantel in murine schistosomiasis // Acta Trop. 2012. Vol. 122. № 3. P. 261–266.
8. Зборовский А.Б., Заводовский Б.В., Никитина Н.В. и др. Лечение остеоартроза в зависимости от уровня окисленных липопротеинов и антител к ним // Доктор.Ру. 2010. № 3. С. 49–52.
9. Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis: a systematic review // Clin. Rheumatol. 2003. Vol. 22. № 4–5. P. 285–288.
10. Angermann P. Avocado-soybean unsaponifiables in the treatment of knee and hip osteoarthritis // Ugeskr. Laeger. 2005. Vol. 167. № 33. P. 3023–3025.
11. Maheu E., Mazieres B., Valat J.P. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect // Arthritis Rheum. 1998. Vol. 41. № 1. P. 81–91.
12. Blotman F., Maheu E., Wulwic A. et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Rev. Rheum. Engl. Ed. 1997. Vol. 64. № 12. P. 825–834.
13. Apptboom T., Schuermans J., Verbruggen G. et al. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study // Scand. J. Rheumatol. 2001. Vol. 30. № 4. P. 242–247.
14. Henrotin Y.E., Labasse A.H., Jaspard J.M. et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E₂ production by human articular chondrocytes // Clin. Rheumatol. 1998. Vol. 17. № 1. P. 31–39.

Effective and safe long-term therapy of osteoarthritis in polymorbid patients

A.V. Naumov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Emergency Care

Contact person: Anton Vyacheslavovich Naumov, nanton78@gmail.com

The article addresses background therapy for osteoarthritis in polymorbid patients. Chronic osteoarthritis-related pain is regarded as a risk factor for worsening of concomitant conditions, particularly cardiovascular diseases. In polymorbid patients with osteoarthritis, soya-bean oil preparation Piascledine 300 is characterized by analgesic effect, pathogenetical action and positive influence on concomitant diseases. Therapy with Piascledine 300 is associated with decreased joint pain and improved joint function.

Key words: polymorbidity, osteoarthritis, pain syndrome, Piascledine 300

Неврология

Для длительного лечения хронического болевого синдрома
и восстановления функциональной подвижности
позвоночника и суставов

ПИАСКЛЕДИН 300

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПИАСКЛЕДИНА ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

- хронической дорсалгии
- спондилоартрозе и остеохондрозе позвоночника
- остеоартрозе различных суставов



Значимый анальгетический эффект и качественное улучшение
жизнедеятельности зафиксировано уже через 1 месяц
от начала терапии



- Удобство приема:
1 капсула в день 3-6 месяцев
- Высокий стандарт безопасности
- Снижение дозы приема НПВП

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией

EXPANSCIENCE™
LABORATOIRES

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23
гостиница «Дом Ученых» ОНЦ РАМН 2 этаж, к.А
Тел.: (495) 324-96-40, 324-92-30
Факс: (495) 324-91-40

ESSE LTD
"Си Эс Си Лтд."



Полиневропатии: болезнь одна, а причины разные

В ходе симпозиума были рассмотрены особенности течения, методы диагностики и лечения невропатических расстройств лица и конечностей. Были предложены клинические рекомендации по патогенетическому и симптоматическому лечению алкогольной и диабетической полиневропатий, а также лицевых тригеминальных невропатий. На примере препарата альфа-липоевой кислоты Берлитион® рассмотрены возможности патогенетической терапии диабетической полиневропатии, алкогольной полиневропатии и невропатической боли в области лица.



К.м.н.
В.Н. Храмылин

Диабетическая полиневропатия. Многообразие форм

сахарного диабета. По статистике, 12–13% полиневропатий у больных сахарным диабетом могут быть ассоциированы с другими заболеваниями (злоупотребление алкоголем, уремия, токсические поражения, паранеопластический синдром и др.), которые могут сосуществовать с сахарным диабетом. Выявить преобладающий этиологический фактор практически невозможно. В этой связи в большинстве случаев речь идет о смешанных полиневропатиях. Диагноз диабетической полиневропатии (ДПН) ставится при исключении всех других этиологических причин поражения нервной системы. Иными словами, диагноз ДПН является диагнозом исключения. По словам к.м.н., доцента кафедры неврологии и диабетологии Российского

национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Владимира Николаевича ХРАМИЛИНА, современное представление о диабетической полиневропатии связано с ее гетерогенностью, которая обуславливает наличие типичной и атипичной форм ДПН. Типичная ДПН представляет собой симметричную сенсомоторную полиневропатию с поражением длинных нервных волокон, развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и действия факторов сердечно-сосудистого риска. В основе атипичной картины ДПН лежит невропатия тонких сенсорных волокон. При постановке диагноза, базирующегося на наличии сен-



Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А.Менарини»

сорного дефицита и возможном наличии специфической симптоматики (парестезии, боль, необычные ощущения), необходимо учитывать, что почти в 50% случаев ДПН протекает бессимптомно, 30–40% пациентов страдают хронической болевой ДПН и порядка 3–15% – острой болевой ДПН. Данное разнообразие форм и клинических проявлений подразумевает и разную тактику ведения больных ДПН (рисунок). Известно, что лечение диабетической полиневропатии должно включать, во-первых, компенсацию сахарного диабета, модификацию факторов риска, профилактику развития синдрома диабетической стопы, во-вторых, симптоматическую терапию и, в-третьих, патогенетическое лечение.

Какова стратегия лечения пациента с сахарным диабетом, но без ДПН? По данным В.Н. Храмилина, 61% врачей считают необходимым профилактическое назначение фармакотерапии больным сахарным диабетом без ДПН с целью первичной профилактики. Между тем ни один из существующих препаратов не имеет никакой доказательной базы в отношении возможной первичной профилактики диабетической полиневропатии. В этой связи, когда речь идет о первичной профилактике любых осложнений диабета, в том числе полиневропатии, необходимо прежде всего модифицировать факторы риска развития данного состояния (нормализовать уровень сахара и уровень липидов, отказаться от алкоголя и курения). Медикаментозное лечение острой болевой ДПН преимущественно направлено на купирование боли, но не влияет на причины и естественное течение ДПН. В качестве средств симптоматической терапии с доказанной эффективностью (уровень рекомендаций А) могут быть назначены три-



Рисунок. Тактика ведения больных в зависимости от клинических особенностей течения диабетической полиневропатии (ДПН)

циклические антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин), антиконвульсанты (прегабалин, габапентин). Монотерапию указанными препаратами следует рассматривать как терапию первой линии, а при недостаточной эффективности в ряде случаев возможно присоединение патогенетических средств, в частности альфа-липоевой кислоты. Эффективным лечение признается в случае снижения выраженности боли на 50% и более, если боль редуцировалась менее чем на 30%, препарат следует заменить.

В терапии хронической болевой ДПН и вторичной профилактике при бессимптомной ДПН перво-степенное значение приобретают препараты, влияющие на патогенез заболевания. В настоящее время единственным патогенетическим методом лечения болевой ДПН, эффективность которого установлена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях и в одном метаанализе

(уровень доказательности Ia), является применение альфа-липоевой кислоты. Этот факт подтверждают данные четырехлетнего исследования NATHAN, согласно которым именно в группе пациентов, получавших терапию альфа-липоевой кислотой, наблюдались самые низкие темпы прогрессирования полиневропатии по сравнению с группой плацебо¹.

Использование альфа-липоевой кислоты способствует регрессу клинической симптоматики, улучшает показатели функции периферических нервов. Но нельзя забывать о правильности соблюдения схем и режимов ее назначения, которые, по словам В.Н. Храмилина, могут быть различны, что он продемонстрировал на примере препарата альфа-липоевой кислоты Берлитион®: «Как правило, все диктуется клиническими особенностями. При выраженной болевой симптоматике рекомендуется трехнедельная курсовая внутривенная по 600 мг/сут или пероральная по 1800 мг/сут терапия препаратом Берлитион® с последующим

Неврология

¹ Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.



Единственным патогенетическим методом лечения болевой диабетической полиневропатии, эффективность которого установлена в нескольких рандомизированных клинических исследованиях и в одном метаанализе (уровень доказательности Ia), является применение альфа-липоевой кислоты.

переводом пациента на пероральный прием Берлитиона в течение 2–3 месяцев в дозе 600 мг/сут. Хроническая болевая ДПН с умеренной или легкой болевой симптоматикой предусматривает длительный, в течение 3–6 месяцев, прием Берлитиона перорально (600 мг/сут).

К сожалению, как показывают данные опроса неврологов, эндокринологов и врачей общей практики, в подавляющем большинстве случаев российские специалисты отдают предпочтение курсовой терапии, назначая зачастую пациентам несколько курсов в год, что не всегда бывает клинически оправданно и экономически выгодно. В отличие от них, зарубежные коллеги чаще всего прибегают к длительной пероральной терапии.

Существует также такое понятие, как дозовый эффект препарата. Опрос показал, что только 10% специалистов назначают больным ДПН препараты в предписанных дозировках. Анализ же структуры назначений в Московском регионе при болевой ДПН и при бессимптомной ДПН, проведенный докладчиком, и вовсе продемонстрировал «широкое использова-

ние препаратов и методов лечения, которые вообще не имеют серьезной доказательной базы». Между тем, например, лечение бессимптомной диабетической полиневропатии, основанное на доказательствах, предусматривает только оптимальный контроль гликемии и применение препарата альфа-липоевой кислоты.

По словам докладчика, к назначению Берлитиона следует подходить с позиции целесообразности его использования, четкого соблюдения схем и режимов терапии. Необходимо помнить, что альфа-липоевая кислота (Берлитион®) применяется при наличии легкой и умеренной выраженности симптомов, при отсутствии тяжелого сенсорного дефицита, при хронической болевой ДПН и как компонент комбинированной терапии при выраженном болевом синдроме. Высокий уровень гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} > 8\%$) и тяжелые сенсорные нарушения могут служить предикторами низкой эффективности терапии альфа-липоевой кислотой.

Доказано, что альфа-липоевая кислота эффективна в лечении полиневропатий, индуцированных цитостатиками². Поскольку важным звеном развития диабетической полиневропатии и алкогольной полиневропатии (АПН) является окислительный стресс, назначение препарата альфа-липоевой кислоты (Берлитион®) представляется целесообразным и в лечении АПН. Результаты исследований продемонстрировали, что альфа-липоевая кислота, оказывая влияние на сенсорные и моторные симптомы, была эффективна у 70% пациентов с АПН³. При анализе эффективности и переносимости альфа-липоевой кислоты (Берлитион®)

в сравнении с тиаминном было обнаружено, что альфа-липоевая кислота была достоверно эффективнее витамина B_1 по клиническим и электрофизиологическим показателям, что позволило рекомендовать ее для применения в терапии АПН⁴.

Согласно данным В.Н. Храмилина, диабетическая полиневропатия развивается у 43,1% госпитализированных больных с впервые выявленным сахарным диабетом типа 2, при этом истинная ДПН обнаруживается у 31,2% обследованных, а у 11,9% она носит смешанный характер. В таких случаях следует назначать комбинированную терапию с применением альфа-липоевой кислоты и нейротропных витаминов группы В.

В.Н. Храмилин также акцентировал внимание участников симпозиума на том, что осложнения сахарного диабета – это полиорганная патология, поэтому в каскаде патологических процессов должны ориентироваться не только врачи-эндокринологи, но и неврологи, терапевты. Гетерогенность диабетической полиневропатии требует проведения дифференцированной диагностики и комплексного лечения. ДПН зачастую становится причиной ампутаций нижних конечностей, ранней инвалидности и в ряде случаев – внезапной смерти, поэтому алгоритм ведения больных ДПН должен включать не только контроль гликемии, коррекцию факторов риска и воздействие на болевую симптоматику, но и патогенетическую терапию препаратом альфа-липоевой кислоты (Берлитион®), а также скрининг других микроангиопатий и профилактику синдрома диабетической стопы.

² Gedlicka C., Kornek G.V., Schmid K. et al. Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14. № 2. P. 339–340.

³ Скляр И.А., Воробьева О.В., Шарялова Р.Б. и др. Тиоктацид в лечении алкогольной полиневропатии // Лечение нервных болезней. 2001. № 2. С. 39–41.

⁴ Ковражкина Е.А., Айрян 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.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А.Менарини»

Алкогольная полиневропатия. Взгляд нарколога

Злоупотребление алкоголем является основной причиной 60 болезней и одной из причин свыше 200 других заболеваний. Алкоголь оказывает токсическое воздействие, помимо печени, на сердце, легкие, поджелудочную железу, почки, а также периферическую и центральную нервную систему. «Данные о частоте развития алкогольной невропатии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, противоречивы и колеблются от 35% до 90%. В руководстве же по судебно-психиатрической диагностике утверждается, что не бывает алкогольной зависимости без алкогольной полиневропатии. Другими словами, не может человек злоупотреблять алкоголем и не иметь тот или иной вариант алкогольной полиневропатии», – констатировала руководитель отделения психотерапии и реабилитации Национального научного центра наркологии, д.м.н., профессор Татьяна Васильевна АГИБАЛОВА.

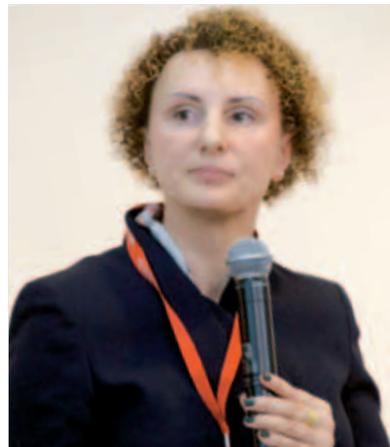
Как правило, обращаемость к врачу в результате злоупотребления алкоголем в большей степени определяется соматическими последствиями. Зачастую такие пациенты идут за помощью не к наркологу, а к терапевту или неврологу, поэтому при беседе с больными следует учитывать проявления алкогольной анозогнозии (на первом месте – отрицание заболевания) и по возможности собирать объективный анамнез. Некоторые трудности могут возникнуть при разъяснении стратегии лечения и антиалкогольной терапии.

У больных алкоголизмом в большей степени страдает периферическая нервная система – по данным разных авторов, частота поражения периферических

нервов при алкогольной болезни может достигать 90%. В результате порядка 64% больных АПН становятся ограниченно трудоспособными или нетрудоспособными⁵. Необходимо отметить, что в клинической практике наиболее часто встречаются сенсорная, моторная и смешанная формы алкогольной полиневропатии. Основу этиотропного лечения составляет отказ от приема алкоголя и обязательное полноценное питание. Многофакторный патогенез алкогольной полиневропатии определяет и различные подходы к ее лечению. Учитывая, что одним из наиболее значимых звеньев патогенеза АПН является окислительный стресс, целесообразно использовать антиоксиданты, в первую очередь альфа-липоевую кислоту, которая обладает следующими биологическими свойствами:

- улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов окисления глюкозы;
- снижение интенсивности процессов гликирования белков;
- антиоксидантный эффект;
- снижение концентрации жирных кислот в плазме крови;
- снижение содержания общего холестерина и его эфиров в крови;
- повышение устойчивости клеток к гипоксии;
- предупреждение ингибирования активности NO.

В 2012 г. альфа-липоевая кислота вошла в федеральные стандарты оказания помощи, в том числе и в стандарт первичной медико-санитарной помощи при злоупотреблении психоактивными веществами, алкоголем. На сегодняшний день альфа-липоевая кислота (Берлитион® концентрат) также входит в алгоритмы оказа-



Профессор
Т.В. Агибалова

ния скорой и неотложной медицинской помощи больным и пострадавшим бригадами службы скорой медицинской помощи города Москвы. «В настоящее время существует ряд исследований, демонстрирующих эффективность и благоприятный профиль безопасности Берлитиона в лечении АПН. Например, результаты электронной миографии в динамике свидетельствовали об улучшении проводимости по чувствительным и двигательным волокнам нервов ног на фоне терапии Берлитионом⁵», – пояснила профессор Т.В. Агибалова.

Докладчик представила участникам симпозиума клинический пример, подтверждающий вышеназванные преимущества Берлитиона в лечении больных АПН.

Пациент Л., 1954 г.р. Работает главным энергетиком. Находился на лечении в клинике ННЦ наркологии с 03.12.12 по 09.01.13. Причина обращения – жалобы на онемение, похолодание, слабость и боли в левой и правой голенях, в стопах, которые появились после очередного запоя.

Из наркологического анамнеза: злоупотребляет алкоголем более 15 лет. Алкогольный абстинентный синдром сформировался к 30 годам. Пьет по типу псевдозапоев по 5–6 дней с различ-

⁵ Зиновьева О.Е. Антиоксидантная терапия в лечении диабетической и алкогольной полиневропатии // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 8. С. 120–124.



X Вейновские чтения

ными светлыми промежутками, которые составляют от 1 до 3 месяцев. Толерантность – 1,0 литр водки в сутки. Терапевтические ремиссии: 2006–2007 гг. – 1,5 года; 2008 г. – 9 месяцев.

Из неврологического статуса: снижение мышечной силы в сгибателях стоп, болевая гипестезия по дистальному типу (по типу «носков») и в области переднебоковой поверхности левой голени, гипотрофия мышц левой голени. Диагноз: зависимость от алкоголя, средняя стадия, периоди-

ческая форма злоупотребления, алкогольная полиневропатия нижних конечностей.

Лечение по схеме: Берлитион® 600 по 1 ампуле (24 мл) в разведении натрия хлоридом 0,9%, 400 мл внутривенно капельно медленно (№ 10), затем Берлитион® 300 *per os* 2 раза в день и тиамин внутримышечно.

Результаты: на фоне проводимого лечения значительно уменьшились проявления полиневропатии нижних конечностей – исчезли боли, существенно

уменьшились проявления гипестезии и парестезии.

Таким образом, по мнению профессора Т.В. Агибаловой, современное лечение АПН должно учитывать механизмы патогенеза заболевания, а также особенности действия лекарственных препаратов и обязательно включать в схему лечения антиоксидантные препараты, одним из наиболее эффективных и обладающих высоким профилем безопасности представителей которых является препарат Берлитион®.



К.м.н.
Л.Р. Мингазова

Боли в области лица являются одной из самых сложных проблем в медицине. Они могут быть обусловлены собственно заболеваниями нервной системы, патологией глаз, пазух носа, зубочелюстного аппарата. По данным ведущего невролога Центра междисциплинарной стоматологии и неврологии, к.м.н. Ленизы Рифкатовны МИНГАЗОВОЙ, в 80% случаев любые болевые феномены в области лица и полости рта трактуются специалистами как невралгия тройничного нерва, что ведет к назначению не всегда эффективной терапии.

Результаты собственного клинико-эпидемиологического исследования докладчика 400 пациентов с болевыми феноменами в области лица и полости рта показали, что наиболее распространен-

Болевые и сенсорные невропатические расстройства орофациальной области – частые ошибки диагностики и трудности терапии

ным является миофасциальный болевой синдром лица, который был диагностирован у 35% больных, тригеминальная невралгия отмечалась в 18,5% случаев, чуть реже – у 17,5% пациентов – выявлялась невропатия верхне- и нижнечелюстных нервов.

Как отметила Л.Р. Мингазова, насколько трудно при боли в области лица и полости рта установить истинный диагноз, настолько сложно подобрать метод лечения. Если говорить о тригеминальной невралгии, то зачастую ее причиной становятся аномально расположенные артерии в полости мозга. В этом случае проводится операция, направленная на декомпрессию тройничного нерва, во время которой корректируется положение артерий, сдавливающих его, и между нервом и близкорасположенными к нему сосудами устанавливается прокладка. Однако микроваскулярная декомпрессия тоже чревата осложнениями. «Под нашим наблюдением находились 25 пациентов, которым весьма успешно была проведена микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва. У 4 из 25 приступы лицевой боли рецидивировали, у 5 человек с деструктивными вмешательствами в анамнезе развились постоянные

невропатические боли, у 6 – сенсорные нарушения в области лица и у 6 пациентов – психогенные боли различной локализации», – констатировала Л.Р. Мингазова. Она также рекомендовала избегать хирургических вмешательств, связанных с деструкцией тройничного нерва (нервэкзезез, ретрогасселлярная терморизотомия, радиочастотное воздействие на Гассеров узел, алголизиация ветвей тройничного нерва и др.), поскольку они чреватые тяжелыми последствиями.

Бурное развитие отечественной косметической стоматологии привело к росту частоты невропатий верхне- и нижнечелюстных нервов. Причинами чаще всего выступают глубоко установленный дентальный имплантат, рост апикальной кисты, пломбировочный материал, выведенный за верхушку корня зуба, фрагменты зуба при травматичном удалении. Клинически эти невропатии проявляются постоянными болями, преимущественно жгучего характера, в полости рта, вдоль верхней или нижней челюстей, снижением сенсорного восприятия пищевого комка, нарушением эвакуации пищи, слабостью мимических мышц на стороне поражения, чувствительными нарушениями



Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А.Менарини»

в виде участков гипестезии, гиперестезии, аллодинии на слизистой полости рта и на коже перiorальной области.

К еще одному варианту невропатической боли, с которым все чаще приходится встречаться в клинической практике, относятся невралгия языкоглоточного нерва и невропатические расстройства в области лица после введения неперманентных филлеров.

При невралгии языкоглоточного нерва, которая может сочетаться с невралгией тройничного нерва, если оба нерва сдавлены извитым сосудом, развивается пароксизмальная интенсивная боль в глубине полости рта, корне языка, в области миндалин. Приступ боли длительно в несколько минут можно спровоцировать прикосновением к мягкому небу или миндалинам. Правда, обострения редки, а спонтанные ремиссии могут длиться от нескольких месяцев до нескольких лет.

Невропатические расстройства в области лица после введения неперманентных филлеров проявляются чувствительными нарушениями и постоянной неинтенсивной болью, чаще жгучего характера, которые возникают либо сразу, либо на 2–3-и сутки после инъекции. Они также сопровождаются вегетативными изменениями и тревожными расстройствами.

По словам Л.Р. Мингазовой, эмпирическим путем был подобран

оптимальный терапевтический метод лечения невропатической боли лица, который включает в себя назначение препаратов альфа-липоевой кислоты, нейротропных витаминов, амантадина, амитриптилина, прегабалина (при невралгии языкоглоточного нерва) и внутривенное введение ботулотоксина типа А.

«Из препаратов альфа-липоевой кислоты высокую эффективность продемонстрировал Берлитион®. Мы рекомендуем начинать терапию Берлитионом с медленного внутривенного капельного введения, особенно в острый период, поскольку восстановление чувствительности возможно уже после первой инъекции», – отметила Л.Р. Мингазова, представив схему лечения:

- Берлитион® 600 в/в капельно на 200 мл физиологического раствора в течение 30 минут, всего 10 процедур;
- затем Берлитион® 300 по 2 капсулы утром за полчаса до еды в течение 1 месяца.

В Центре междисциплинарной стоматологии и неврологии уже накоплен значительный опыт применения препарата Берлитион® для лечения болевых феноменов в области лица. Так, например, у пациентов с ятрогенной невропатией тройничного нерва на фоне терапии Берлитионом (в/в капельно) в первые 7–10 дней улучшается чувствительность (на 30%), прекращается боль, пациенты

начинают контролировать жевание и эвакуацию пищевого комка. Через месяц чувствительность улучшается еще на 20–30%, а к концу 3-го месяца полное восстановление отмечается в 80% случаев. Подобная динамика клинических проявлений наблюдается и у пациентов с невропатической болью после введения филлеров.

Терапия Берлитионом в комбинации с прегабалином у пациентов с невралгией языкоглоточного нерва уже после 1–2 инфузий приводит к снижению частоты и длительности болевых пароксизмов, а также интенсивности боли, приступы которой прекращаются после 5-й инфузии. Стойкого клинического эффекта удается достичь через 3 месяца терапевтического лечения. Берлитион® также доказал свою эффективность при лечении постгерпетической невралгии, невралгии лицевого нерва (острый период).

Завершая выступление, Л.Р. Мингазова отметила возможность использования препарата Берлитион® с профилактической целью в стоматологической практике перед дентальной имплантацией и различными оперативными вмешательствами у больных сахарным диабетом и у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, что позволяет достоверно снижать интенсивность боли и тревожных расстройств и улучшать качество жизни.

для инфузий, таблетки) позволяют подбирать удобные схемы лечения больных. Как правило, при выраженной болевой симптоматике рекомендуется начинать лечение с внутривенного введения препарата в дозе 600 мг с последующим переходом на пероральный прием в течение длительного времени. *

Заключение

Представленный докладчиками анализ клинических данных по эффективности и профилю безопасности препарата Берлитион® в виде внутривенных инфузий и таблетированной формы подтвердил его роль

как средства патогенетической терапии в лечении диабетической полиневропатии, алкогольной полиневропатии и болевой невропатии в области лица. Различные формы выпуска препарата (ампулы для приготовления раствора

Данная информация представлена в качестве информационной поддержки врачам. Информация о препаратах может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед назначением упомянутых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с утвержденной инструкцией по применению.

Неврология



Стратегия успешного лечения дисфункциональных болевых синдромов различной локализации

Болевые синдромы являются одной из ведущих причин обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи. Наиболее серьезную проблему в клинической практике по причине сложностей в диагностике и терапии представляют дисфункциональные боли. Оптимальные схемы терапии дисфункциональных болевых синдромов различной локализации с позиции невролога, уролога, нейрохирурга-алголога были представлены в рамках симпозиума «Клинический практикум клуба экспертов», состоявшегося при поддержке компании «Такеда».



Профессор
М.Н. Шаров

Профессор кафедры нервных болезней стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, заведующий нейростоматологическим отделением ГKB № 50, д.м.н. Михаил Николаевич ШАРОВ напомнил, что к дисфункциональным болевым син-

Болевая дисфункция височно-челюстного сустава. Результат через преодоление

дромам относятся различные состояния. Это дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, синдром раздраженного кишечника, персистирующая идиопатическая лицевая боль, синдром хронической усталости, интерстициальный цистит, фибромиалгия, головные боли напряжения. Указанные синдромы обусловлены не первичной патологией соответствующего органа или системы, а нейробиологическими – нейрофизиологическими, нейрохимическими и морфологическими – изменениями в центральной нервной системе.

В этой связи эффективное лечение дисфункциональной боли – сложная проблема, решить которую невозможно усилиями врачей одной специальности. Междисциплинарный подход к наблюдению пациентов с дис-

функциональными болями успешно реализуется в организованном на базе ГKB № 50 Центре боли, которым руководит профессор М.Н. Шаров. В схему лечения пациентов в Центре боли включаются не только лекарственные средства, физиотерапия, но и обязательно психологическая помощь пациентам. Это связано с тем, что зачастую длительно существующий болевой синдром вызывает отрицательные эмоции, ограничивает возможности больного, может стать причиной формирования тревоги и депрессивных расстройств. Наибольшие затруднения испытывает врач, сталкиваясь с хроническим затяжным характером соматизированных депрессий (дистимий). Именно при дистимии на первый план в клинической картине выхо-



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

дят хронические болевые синдромы различной локализации. Профессор М.Н. Шаров разобрал клинический случай пациентки, обратившейся в Центр боли.

Пациентка А. 29 лет. Первые симптомы появились в 20-летнем возрасте после лечения зуба у стоматолога. При поступлении пациентка была фиксирована на своих ощущениях, активно и подробно рассказывая о своих болях. Ее беспокоила боль в 5 зубах разного характера и интенсивности, а также боль при надкусывании, при надавливании другими зубами. Мучило ощущение жжения языка при соприкосновении с зубами с левой и правой сторон. Временами появлялось чувство удушья в области шеи, дискомфорт в ушах. Она жаловалась на неправильный прикус, бруксизм, а также на «треск» челюсти при разговоре. Интенсивность болей различной локализации уменьшалась лишь после курсового лечения у психотерапевта. Из-за болезни была вынуждена оставить престижную работу в банке. За 9 лет больная прошла лечение у более двух десятков неврологов, стоматологов и других специалистов. «Пациентка всегда представляла свое видение жалоб и анамнеза заболевания, что ставило в тупик специалистов различного профиля и сделало крайне сложным постановку диагноза и назначение адекватной терапии», – пояснил докладчик.

Результаты параклинических методов исследования позволили установить диагноз: хроническая болевая дисфункция височно-нижнечелюстных суставов со стойким, выраженным болевым синдромом, выраженным сенестопатическим компонентом, тризмом жевательной мускулатуры; синдром жжения в полости рта; синдром дисфункции вегетативной нервной системы; депрессивно-ипохондрический синдром.

Первоначальная комплексная терапия в течение 7 дней не привела

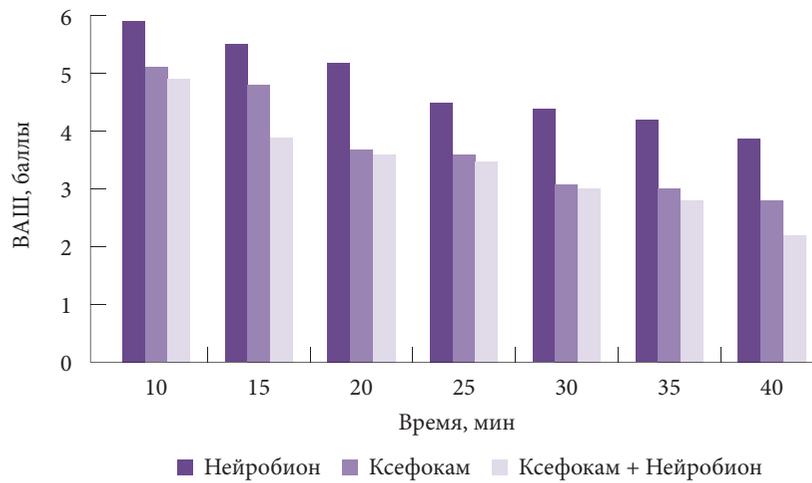


Рисунок. Динамика интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале

к выраженному эффекту, поэтому было принято решение скорректировать ее. Модифицированная схема лечения включала внутривенно-капельное введение amitriptилина с таблетированной поддержкой, нейролептики, психотерапию, физиотерапевтическое лечение, иглорефлексотерапию. На фоне оптимизированной схемы лечения удалось добиться видимого результата: на 15-й день терапии интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 3 балла, на 20-й день – 2 балла. После выписки пациентке была рекомендована длительная терапия нейролептиками и антидепрессантами. Таким образом, немаловажное значение в патогенезе дисфункциональной боли имеют психологические факторы, эмоциональный стресс. Главное же отличие дисфункционального типа боли заключается в том, что традиционное обследование не всегда позволяет выявить причину боли или органические заболевания, вызвавшие ее. В этой связи алгологу необходимо понимать, какие органы вовлечены в болевой синдром, иметь четкое представление о возможных путях распространения боли, учитывать психологические аспекты боли и возможности терапевти-

ческого воздействия. При этом специалист по боли должен уметь исключать четко определяемые заболевания с излечимыми причинами, а также избегать повторных, необязательных, затратных и потенциально опасных исследований или процедур.

Как правило, пациенты обращаются за помощью в момент обострения, и профессор М.Н. Шаров акцентировал внимание участников симпозиума на эффективности и безопасности препаратов, используемых во время эскалации болевых феноменов. Он отметил, что одним из наиболее перспективных обезболивающих препаратов является лорноксикам (Ксефокам), принадлежащий к оксикамовому классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие Ксефокама определяется его фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Ксефокам считается наиболее мощным ингибитором обоих изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2. Ксефокам быстро проникает в периваскулярное пространство, включая синовиальную жидкость, что позволяет быстро купировать обострение болевого синдрома. Благодаря ко-

Неврология



Таблица. Обезболивающий эффект препаратов по шкале субъективных ощущений

| Параметры | Группа 1 | Группа 2 | Группа 3 |
|---|----------|----------|----------|
| Боли полностью регрессировали | 10% | 30% | 85% |
| Боли уменьшились в значительной степени | 10% | 40% | 15% |
| Боли уменьшились незначительно | 65% | 20% | 0% |
| Боли сохранились | 15% | 10% | 0% |
| Боли усилились | 0% | 0% | 0% |

роткому периоду полувыведения (3–4 часа) Ксефокам не накапливается в плазме, что снижает риск дозозависимых побочных реакций и позволяет применять его у пожилых больных с сохраненной функцией почек и печени. Все формы Ксефокама имеют равную высокую биодоступность (97–100%), таким образом, нет необходимости в корректировке дозы при переключении с инъекционной терапии на пероральный прием.

Профессор М.Н. Шаров представил данные собственного рандомизированного открытого сравнительного исследования

по оценке эффективности комбинации препаратов Ксефокам и Нейробион у больных с миофасциальным болевым синдромом лица¹. Все больные были разделены на 3 группы по 10 человек. Пациентам первой группы был назначен Нейробион 3,0 мл внутримышечно, второй – Ксефокам 8 мг внутримышечно 2 р/сут, третьей – комбинация исследуемых препаратов внутримышечно. Максимальный срок терапии составил 10 дней. Проводилась оценка интенсивности боли, также регистрировалась интенсивность болевого синдрома по ВАШ. Достоверное

снижение интенсивности боли в первой группе отмечалось уже к 25-й минуте ($4,50 \pm 1,94$ балла по ВАШ) после приема первой дозы препарата, во второй группе – к 20-й минуте ($3,70 \pm 1,96$ балла по ВАШ), в третьей группе – к 15-й минуте ($3,90 \pm 1,90$ балла по ВАШ) (рисунок). Больным также предлагалось оценить обезболивающий эффект препаратов по шкале субъективных впечатлений (таблица). В целом было показано более быстрое и выраженное снижение болевого синдрома в мышцах лица при добавлении в схему лечения комплексного препарата витаминов группы В Нейробион в первые дни терапии, что особенно важно в период экзацербации прозопагии. «Полученные результаты подтвердили эффективность и безопасность применения комбинации Ксефокама и Нейробиона в лечении миофасциального болевого синдрома лица. Можно утверждать, что сочетание препаратов «анальгетик + витамины группы В» займет одно из достойных мест в терапии болевых синдромов и позволит сократить сроки пребывания больных в стационаре», – констатировал докладчик, завершая выступление.

Неврология



Профессор
А.В. Зайцев

Клинический случай. Тазовая боль. Путешествие во времени. Чей это пациент?

По словам профессора кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Андрея Владимировича ЗАЙЦЕВА, в урологии наиболее изученными дисфункциональными болевыми синдромами являются синдром хронической тазовой боли и хронический простатит, а также

синдром болезненного мочевого пузыря и интерстициальный цистит. Он отметил, что на долю таких пациентов приходится 15% амбулаторных обращений к урологу. Под синдромом хронической тазовой боли понимают наличие как у мужчин, так и у женщин постоянных или повторяющихся эпизодов боли, воспринимаемой в структурах таза. Боль нередко

¹ Шаров М.Н., Максимова М.Ю., Фищенко О.Н. и др. Эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в сочетании с витаминами группы В при миофасциальном болевом синдроме лица у больных с сопутствующей соматической патологией // Лечащий врач. 2012. № 9. С. 40–43.



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

бывает ассоциирована с симптомами нижних мочевыводящих путей, сексуальной, кишечной, гинекологической дисфункцией или нарушением функции тазового дна при отсутствии инфекции и другой очевидной патологии.

У женщин, например, хроническая тазовая боль может быть обусловлена эндометриозом, спаечной болезнью, синдромом болезненного мочевого пузыря, интерстициальным циститом и синдромом раздраженной толстой кишки. Причем у одной пациентки могут быть несколько причин одновременно. «Кто должен наблюдать такую пациентку? Она может обратиться с жалобами к гинекологу, проктологу, урологу или другому специалисту. Однако, безусловно, ведение таких пациентов требует единого междисциплинарного подхода», – констатировал докладчик.

Согласно консенсусу Международного общества по изучению синдрома болезненного мочевого пузыря (International Society for the Study of BPS), синдром болезненного мочевого пузыря диагностируется на основании хронической тазовой боли, давления или дискомфорта, которые сопровождаются по крайней мере одним из симптомов нижних мочевых путей. Необходимо также исключить заболевания, имеющие похожие симптомы, а дальнейшее определение и классификация синдрома болезненного мочевого пузыря у этих пациентов могут быть предприняты на основании данных цистоскопии. Нередко интерстициальному циститу и синдрому болезненного мочевого пузыря у женщин сопутствует эндометриоз. По данным специалиста по тазовой боли М. Chung, в США у 70% больных эндометриозом имеют место интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря². «Это подтверждается и нашими

данными. 84% больных с тазовой болью был установлен диагноз «наружный генитальный эндометриоз», после чего у 44% из них был диагностирован синдром болезненного мочевого пузыря и интерстициальный цистит с помощью одновременно проведенной лапароскопии и цистоскопии», – уточнил профессор А.В. Зайцев.

Как правило, стойкий болевой синдром при хронической тазовой боли обусловлен центральной сенситизацией. Причиной центральной сенситизации могут быть нарушения обработки сенсорных синтезов в мозге, дисрегуляция механизмов нисходящего подавления боли, повышенная активность проводящих боль путей, временное суммирование боли, длительное потенцирование нейронных синапсов в передней поясной извилине и выброс провоспалительных цитокинов. Центральная сенситизация лежит в основе многих синдромов, к которым относится и синдром болезненного мочевого пузыря, и дисменорея, и синдром раздраженной толстой кишки и т.д. Неудивительно, что важным и перспективным направлением, способствующим развитию персонализированного подхода к лечению боли, в том числе и у пациентов с интерстициальным циститом/синдромом болезненного мочевого пузыря, считается нейровизуализация. Значимым методом объективизации является метод качественного сенсорного тестирования (Quantitative sensory testing, QST), который на сегодняшний день применяется в Центре боли при ГКБ № 50.

Профессор А.В. Зайцев отметил, что в настоящее время часто можно встретить неоправданные вариации в лечении, отсутствие единых подходов к обследованию и назначению начальной терапии и предложил рассмотреть несколько клинических примеров.

Ксефокам комплексно подавляет продукцию провоспалительных простагландинов за счет ингибции ключевого фермента их синтеза ЦОГ. Препарат угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов и стимулирует выработку эндогенного динорфина и эндорфина.

Пациентка 63 лет 6 лет страдает интерстициальным циститом. Ее беспокоит тазовая боль, боль в мышцах тазового дна. Частота мочеиспусканий составляет 100 в сутки и даже больше (накопление 30–50 мл мочи в мочевом пузыре вызывает уже выраженный позыв). В анамнезе длительное лечение антибиотиками, инстилляции препаратов в мочевой пузырь, гидробужирование, лазерная электрокоагуляция гуннеровских поражений в мочевом пузыре, введение ботулинического токсина в мочепузырный треугольник. Больной была показана имплантация нейростимулятора или кишечная пластика мочевого пузыря. Однако учитывая тот факт, что кишечная пластика мочевого пузыря или полное удаление мочевого пузыря не избавляет от боли, причиной которой, как уже говорилось, является центральная сенситизация, пациентке был имплантирован нейростимулятор. Кроме того, рекомендована длительная медикаментозная терапия – прием антидепрессанта, анксиолитика, нейролептика. В результате проведенного лечения частота мочеиспусканий сократилась в 10 раз, качество ее жизни значительно улучшилось. У другой пациентки 62 лет, обротившейся с тазовыми болями,

² Chung M.K., Chung R.R., Gordon D. et al. The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: endometriosis and interstitial cystitis // JSLS. 2002. Vol. 6. № 4. P. 311–314.



X Вейновские чтения

тоже находили умеренные признаки цистита при цистоскопии. Помимо тазовых болей она жаловалась на учащенное мочеиспускание (до 20 раз в сутки). Однако, как выяснили сотрудники Центра боли, причиной болей стали множественные остеобластические поражения костной ткани (диффузно-разлитого характера в проекции лонного сочленения), а не морфологически обнаруженный цистит.

Приведенные примеры и клинический опыт в целом свидетельствуют, что больные с хронической тазовой болью не являются гомогенной группой. Хронический простатит, синдром хронической тазовой боли и болезненного мочевого пузыря, интерстициальный цистит имеют различные этиологические факторы, эти состояния протекают и прогрессируют по-разному, а пациенты индивидуально отвечают на лечение.

В урологической практике для лечения больных с тазовой

болью часто применяют НПВП. По словам докладчика, для эффективного купирования болевого синдрома препарат должен обратимо ингибировать ЦОГ, оказывать быстрое анальгетическое действие при невысоком риске возникновения нежелательных явлений, иметь различные формы выпуска и дозировки, обеспечивая удобство применения и гибкость дозирования. Всем этим критериям полностью отвечает препарат Ксефокам, основной механизм действия которого заключается в комплексном подавлении продукции провоспалительных простагландинов за счет ингибции ключевого фермента их синтеза ЦОГ. Препарат также угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов и стимулирует выработку эндогенного диноρφина и эндорфина.

«Возможности терапии боли расширились с появлением новой, быстродействующей формы

препарата – Ксефокам рапид. Действующее вещество лорноксикам заключено в гранулы, содержащие бикарбонат натрия. Гранулы создают слабощелочное микроокружение в желудке, способствуя скорейшему растворению лорноксикама, без образования осадка, который становится биодоступным для быстрого всасывания и проникновения в кровотоки. Сейчас Ксефокам рапид широко применяется в клинической практике», – пояснил профессор А.В. Зайцев.

Завершая выступление, профессор А.В. Зайцев особо подчеркнул, что только междисциплинарный подход к ведению пациентов, применение современных лекарственных средств, создание междисциплинарных центров боли, взаимодействие с международными организациями и специалистами в пограничных областях медицины позволят, в конечном итоге, сократить число больных, страдающих хронической тазовой болью.



Профессор
А.П. Рачин

Проблема дисфункциональных неврологических расстройств актуальна не только для взрослых пациентов. Профессор кафедры неврологии, физиотерапии, рефлексотерапии ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии, д.м.н. Андрей Петрович РАЧИН рассмотрел специфику

Дисфункциональная боль у детей и подростков

дисфункционального болевого синдрома у детей и подростков. Согласно эпидемиологическим данным, в последние десятилетия дети, так же как и взрослые, все чаще страдают от головной боли. Однако в детской неврологической практике зачастую достаточно сложно бывает выявить истинную причину болевого синдрома, в силу недостаточной степени вербализации болевых ощущений у ребенка, трудности интерпретации жалоб на головную боль с его стороны. Именно поэтому большинство специалистов на современном этапе «не ставят знак равенства между дисфункциональной болью у детей и у взрослых».

«Например, в клинической практике тригеминальная невралгия у детей и подростков фактически не встречается, как и кластерная цефалгия, которая, согласно раз-

личным данным, отмечается лишь в 1% случаев. Трудности возникают и при диагностике миофасциального болевого синдрома лица, который зачастую принимают за головную боль напряжения. Между тем при постановке диагноза специалист должен учитывать тот факт, что при миофасциальном синдроме локализация боли, как правило, односторонняя», – констатировал докладчик. Что же касается диагноза головной боли напряжения, то профессор А.П. Рачин охарактеризовал его как «диагноз-маску», за которым могут скрываться различные типы первичной и вторичной боли.

В большинстве случаев диагностика головной и лицевой боли у детей зависит от правильно собранного анамнеза, учитывающего возраст начала заболевания, продолжительность, динамику и фак-



Сателлитный симпозиум компании «Такеда»

торы, провоцирующие приступ головной боли, время, частоту возникновения и продолжительность приступа, качественную характеристику головной боли, ее локализацию и соответствующие феномены. Диагностика также включает клинико-неврологическое обследование и дополнительные методы (Rh-графия шейного отдела позвоночника, рентгено-компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга и др.).

«Нами был разработан протокол по объективизации степени боли. Фактически он является протоколом исследования Р 300 на слайд-стимуляцию. Пациенту, страдающему головной болью напряжения, накладывалась электроэнцефалографическая шапочка и через 1,5 метра на экране монитора появлялись вербальные либо невербальные стимулы. Как только пациент видел слово «боль», он должен был нажать на клавишу мышки. Результаты показали, что дети с высокой интенсивностью боли быстрее реагировали на предъявляемый стимул. Таким образом, чем интенсивнее боль, тем быстрее формируется потенциал

Р 300. Этот феномен мы обозначили как феномен стресс-вариации», – пояснил докладчик. Выбор терапевтической тактики лечения головной и лицевой боли детей и подростков является весьма непростой задачей. Эпизодическую головную боль напряжения рекомендуется купировать короткими курсами анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов или седативных средств. Что касается купирования головной боли напряжения у взрослых, то существует ряд лекарственных препаратов, которые имеют солидную доказательную базу. Среди них профессор А.П. Рачин выделил лорноксикам, который представлен на российском фармацевтическом рынке препаратами Ксефокам и Ксефокам рапид. «Ксефокам рапид отличается мощным анальгетическим эффектом, продемонстрированным разнообразными исследованиями, причем не только при лечении головной боли, но и боли в спине. Доказано, например, что Ксефокам рапид обеспечивает более эффективное обезболивающее действие, чем быстровысвобождаемые таб-

Лорноксикам (Ксефокам рапид) отличается мощным анальгетическим эффектом. В клинических исследованиях подтверждено, что Ксефокам рапид обеспечивает более эффективное обезболивающее действие, чем быстровысвобождаемые таблетки диклофенака.

летки диклофенака³», – уточнил профессор А.П. Рачин. При частой эпизодической головной боли напряжения с сопутствующими невротическими расстройствами следует проводить курсы комплексного медикаментозного лечения. В заключение профессор А.П. Рачин, отметив многообразие методов лечения боли, выразил надежду на то, что в самое ближайшее время специалистами будет определен четкий выбор оптимальной диагностики и терапии дисфункциональных неврологических расстройств у детей и подростков.

Методы нейростимуляции в комплексном лечении сложных болевых синдромов

Нейрохирургия последних десятилетий характеризуется переходом от деструктивных операций к модулирующим и корригирующим методам, в частности к нейромодуляции. Нейромодуляция подразделяется на нейростимуляцию и метод дозированного интратекального введения лекарственных средств. Как отметил научный сотрудник функциональной нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, нейрохирург-алголог Эмиль Давидович ИСАГУЛЯН, именно методы нейростимуляции (электри-

ческая стимуляция периферических нервов, спинного мозга, глубинных структур головного мозга и центральной коры головного мозга) применяются для лечения невропатических болевых синдромов. Важными условиями стабильных положительных результатов являются правильный выбор метода нейростимуляции и соблюдение строгих критериев отбора пациентов. Обычно критериями отбора к таким вмешательствам являются органическая природа боли, связанная с поражением определенного нерва или корешка, отсутствие у боли черт сенес-



Э.Д. Исаев

патии, отсутствие показаний к прямому хирургическому вмешательству, отсутствие функционального психосоматического

³ 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.



Не существует единого эффективного метода лечения тяжелых болевых синдромов, лечение должно быть индивидуальным, комплексным и проводиться в тесном сотрудничестве неврологов, алгологов, нейрохирургов, психоневрологов и других врачей смежных специальностей.

расстройств, выраженных неврозов и астенодепрессивных состояний, истероидных и психопатоподобных расстройств и пр. Одним из важнейших критериев отбора, по словам докладчика, является желание и способность пациента к сотрудничеству. «Однако зачастую к нам поступают пациенты с тяжелыми психиатрическими проблемами. У таких пациентов болит все, при этом боль не имеет отчетливых границ и описания. Они обращаются к нам, потому что многие специалисты просто не знают, как их лечить, а нам удается им помочь», – констатировал Э.Д. Исагулян.

Заключение

Дисфункциональные боли – сложная междисциплинарная проблема. Традиционно пациенты, у которых болевой синдром вызван соматическим заболеванием, наблюдаются у профильного врача. Однако помочь пациентам с дисфункциональным болевым синдромом возможно только при условии сотрудничества неврологов, алгологов, нейрохирургов, психоневрологов и врачей смежных специальностей. При этом лечение должно быть комплексным и включать медикаментозные и немедикаментозные методы, а также психологическую помощь. Препараты, используемые в купировании

Докладчик привел два примера из клинической практики. В первом случае больная с установленным диагнозом «невропатия второй ветви тройничного нерва» даже после двух операций по высвобождению защемленного нерва и удалению омертвевшего куска в течение двух лет страдала от постоянной боли. Только проведенная специалистами НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко нейростимуляция второй ветви тройничного нерва привела к регрессу болевого синдрома и полному восстановлению трудоспособности пациентки.

Во втором случае пациентка 25 лет с диагнозом «хроническая тазовая боль» длительное время наблюдалась у самых разных специалистов (гинеколог, психотерапевт, невролог), принимала противовоспалительные, обезболивающие препараты, которые не помогали. Для того чтобы смягчить остроту боли при мочеиспускании, пациентка была вынуждена каждый раз производить акт мочеиспускания в ванне, наполненной теплой водой. Только имплантация нейростимулятора позволила купировать болевой синдром и, по словам самой паци-

ентки, «улучшить качество жизни на 85%». Спустя два года, на фоне продолжающейся стимуляции, она даже смогла родить сына естественным путем.

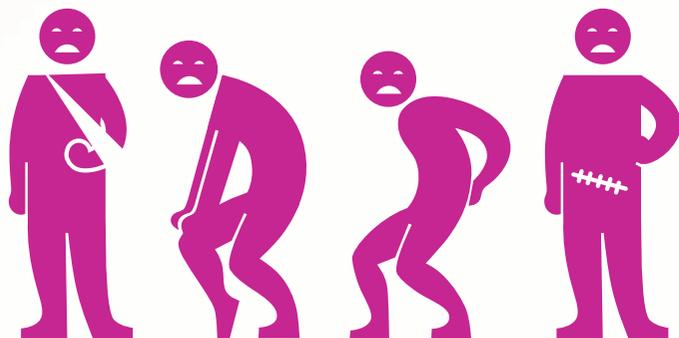
Нейростимуляция, как правило, проводится в несколько этапов, включающих имплантацию тестовых электродов; тестовый период 1–2 недели; имплантацию самого нейростимулятора; подбор индивидуальной программы стимуляции. Доказано, что чем меньше длительность хронического болевого синдрома, тем эффективнее нейростимуляция. По мнению докладчика, при неудовлетворительном результате продолжительность консервативной терапии не должна превышать 6 месяцев, после чего врач должен задуматься о необходимости лечения пациента с помощью нейростимуляции.

В заключение Э.Д. Исагулян отметил, что в лечении тяжелых болевых синдромов не существует единого эффективного метода, оно должно быть индивидуальным, комплексным и проводиться в тесном сотрудничестве неврологов, алгологов, нейрохирургов, психоневрологов и других врачей смежных специальностей.

Ксефокам рапид аналогична инъекционной форме, и поэтому при его применении эффект достигается быстро, что очень важно для купирования острого болевого синдрома. Доказано, что форма препарата с быстрым высвобождением Ксефокам рапид превосходит диклофенак по скорости наступления обезболивающего действия и по профилю безопасности. Ксефокам может применяться как в виде курса монотерапии, так и в комбинированной терапии. Так, например, в комбинации с Нейробионом Ксефокам достоверно эффективно купирует боли в спине. Ксефокам выпускается в различных дозировках и лекарственных формах, что обеспечивает удобство его применения и гибкость дозирования. *

Ксефокам®
лорноксикам

15 лет
в РОССИИ



Мощный¹ и быстрый⁶ НПВП для лечения болевого синдрома

- Сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
- Мощный анальгетический и противовоспалительный эффект^{1,5,7}
- Удобство применения (перорально, в/в, в/м)
- Наличие формы с быстрым высвобождением **Ксефокам Рапид**
- Короткий период полувыведения – 4 часа²
- Высокий уровень безопасности, хорошая переносимость у различных групп пациентов^{3,4,5}



1. Norholt S.E. et al. Pain 67 (2–3), 335–343, 1996. 2. Skjodt NM, Davies NM. Clin Pharmacokinetics. 1998 Jun; 34 (6): 421–8. 3. Петрова В.В., Осипова Н.А. и соавт. Анестезиология реаниматология №5, 2005. 4. Homdrum E.M. et al. Eur Surg, 38 (5), 342–352, 2006. 5. Möller PL, Nørholt SE. Clin Drug Investig. 2008; 28 (12): 757–66. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 7. Pruss TP et al. Postgrad Med J 1990; 66 (Suppl 4): 18–21. **Информация для специалистов здравоохранения.** Рег. номера МЗ РФ: П № 014845, ЛС-000323, П № 011189. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

Сокращенная информация по применению. Торговое название препарата: Ксефокам/Ксефокам Рапид. **МНН:** Лорноксикам. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и в/м введения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения от слабой до умеренной степени интенсивности. **Дополнительно (таб.):** симптоматическая терапия ревматических заболеваний. **Противопоказания:** гиперчувствительность к лорноксикаму или одному из компонентов препарата; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВС; нарушения свертываемости крови, а также постоперационный период, сопряженный с риском кровотечения; эрозивно-язвенные и воспалительные изменения ЖКТ в стадии обострения, активное ЖКТ кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение; декомпенсированная сердечная недостаточность; печеночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповолемия или обезвоживание; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** 8–16 мг/сут в 2–3 приема. Длительность терапии определяет врач. **Ксефокам рапид:** в первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 час. **Побочное действие:** часто – тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея, рвота; нечасто – запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастриальной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; анорексия, изменения веса, нарушение сна, депрессия, конъюнктивит, головокружение, сердцебиение, тахикардия, отеки, повышение показателей тестов функции печени, сыпь, зуд, потливость, артралгии, недомогание. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания:** эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ в анамнезе, умеренно выраженная почечная недостаточность, состояния после хирургических вмешательств, возраст старше 65 лет, гипертония, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. **Полная информация по применению содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625
www.xefocam.ru, www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: март 2014





Диабетическая полиневропатия: новые данные о старой проблеме

Вопросы этиологии, патогенеза и эффективного лечения сахарного диабета и его неврологических осложнений не теряют своей актуальности. Наиболее частым осложнением сахарного диабета является диабетическая полиневропатия, которая значительно снижает качество жизни больных, приводит к росту инвалидизации и смертности. В рамках междисциплинарного симпозиума компании «Вёрваг Фарма» эндокринолог, кардиолог и невролог представили свою точку зрения на возможности профилактики, диагностики и лечения диабетической полиневропатии.



Профессор
И.В. Гурьева

Несмотря на значительные успехи в клинической и экспериментальной эндокринологии, распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире неуклонно растет. В России, согласно статистике Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), уровень заболеваемости СД составляет 7–9%¹. Однако по последним данным, ко-

Диабетическая полиневропатия: от патофизиологии до перспективных терапевтических стратегий

торые привела профессор Ирина Владимировна ГУРЬЕВА (д.м.н., кафедра эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования), распространенность ранних нарушений углеводного обмена превышает распространенность СД и составляет 17%. Число больных СД в нашей стране приближается к 10 млн, из них 5 млн страдают диабетической полиневропатией (ДПН) – поражением центральной и периферической нервной системы. Клинически значимая невропатия выявляется примерно у 25% больных СД, при углубленном неврологическом исследовании – у 50% пациентов. В случае несвоевременной диагностики, неправильного или позднего лечения ДПН значительно снижается качество жизни больных, является причиной роста частоты инвалидизации и смертности. Это

связано с поздними осложнениями, приводящими к поражениям стоп с образованием язв и последующими ампутациями. Патогенез ДПН – многофакторный процесс, где первостепенное значение отводится хронической гипергликемии, которая запускает каскад метаболических нарушений, затрагивающий различные системы организма. В настоящее время рассматриваются несколько возможных патогенетических путей развития ДПН, среди которых основными признаются активизация полиолового пути, окислительный стресс, соотношение инсулина и С-пептида. Окислительный стресс – один из ведущих патогенетических механизмов развития ДПН. Повышенное образование свободных радикалов, характерное для СД, приводит к нарушению структуры и функции нервных клеток.

¹ Diabetes Atlas. 6th ed. / International Diabetes Federation // www.idf.org/diabetesatlas



Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

Обычно в организме окислительные и антиоксидантные процессы сбалансированы, поэтому постоянно образующиеся при окислительном стрессе свободные радикалы нейтрализуются. В условиях гипергликемии глюкоза и продукты ее обмена накапливаются внутри клетки, свободные радикалы, образующиеся при аутоокислении глюкозы, повреждают как сами нейроны, так и эндоневральные кровеносные сосуды.

Многообразные поражения нервной системы при СД нуждаются в четкой систематизации. По мнению профессора И.В. Гурьевой, оптимальной для клиницистов является классификация ДПН по S. Tesfaye, согласно которой выделяются периферическая, автономная и центральная формы ДПН². Центральная невропатия представляет собой острые невропсихические нарушения при гипогликемических, кетоацидотических, гиперосмолярных и лактацидотических состояниях, острые нарушения мозгового кровообращения, неврозоподобные и психопатоподобные состояния, энцефалопатию. Течение центральной невропатии различается при СД 1 и 2 типов. При СД 1 типа она сопровождается когнитивными нарушениями и является следствием гипогликемических состояний, при СД 2 типа у больных развивается атеросклероз.

Важное социальное значение имеет диабетическая автономная невропатия (нарушения автономной иннервации органов), в основе которой лежит поражение мелких волокон симпатического и парасимпатического нервов, приводящее к недостаточности автономной нервной системы. Диабетическая автономная невропатия является основным пре-

диктором смертности, наиболее частым осложнением сахарного диабета, результатом которого может быть ряд угрожающих работоспособности и жизни больных клинических состояний.

В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) приняли участие пациенты с СД 2 типа, имеющие высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие наличия двух и более факторов риска³. В исследовании анализировали три подхода к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений: интенсивный контроль гликемии, стандартный контроль гликемии и антигипертензивная и гиполипидемическая терапия. Выяснилось, что наличие кардиальной автономной невропатии сопровождается увеличением риска смерти в 1,55–2,14 раза. Риск смерти в случае кардиальной автономной невропатии в сочетании с ДПН увеличивался в 2,95 раза.

Однако наиболее частой формой поражения нервной системы при СД является периферическая ДПН (дистальная симметричная полиневропатия). Периферическая ДПН может носить болевой (острая и хроническая болевая формы) или безболевого характера (хроническая безболевого невропатия), в последнем случае представляя большую угрозу развития безболевых поражений стоп: хронических язв, остеоартропатии и нетравматических ампутаций.

Под невропатической подразумевают боль, возникающую при органическом поражении или нарушении функции различных отделов нервной системы. Причинами невропатической боли могут быть повреждения нервной системы на любом уровне, начиная от периферичес-

ких нервов и заканчивая корой больших полушарий. В формировании «порочного круга» боли участвуют центральные и периферические механизмы. К центральным механизмам относятся центральная сенситизация, нарушения ингибиторного нисходящего контроля, таламические изменения, к периферическим – изменения экспрессии Na^+ -, Ca^{++} -, K^+ -каналов, потеря спинального ингибиторного контроля, нарушения микрокровотока в нерве, аксональная атрофия, регенерация–дегенерация, увеличение глюкозного оборота. Невропатические болевые симптомы обнаруживаются при осмотре у 16% больных и значительно влияют на качество жизни, особенно могут нарушать сон и способствовать развитию депрессии.

Профессор И.В. Гурьева отметила, что в последние годы внимание эндокринологов-клиницистов привлекла проблема равновесия у больных СД⁴. Был сформулирован вопрос о взаимосвязи ДПН, возраста и риска падений больных СД. У пациентов старших возрастных групп (после 65 лет) прогрессивно нарушается состояние нервных волокон, от которых зависят проприоцепция, рефлекссы. Пациенты с СД и ДПН в 15 раз чаще получают повреждения (переломы, падения, вывихи, ушибы) при ходьбе, чем больные СД без ДПН. В пожилом возрасте наличие у пациента ДПН ассоциируется с инвалидностью и увеличивает риск переломов. В реабилитации пациентов с ДПН и нарушением равновесия используют терапию (компенсация углеводного обмена, препараты альфа-липоевой кислоты, половые стероиды), комплекс физических упражнений, техни-

Неврология

² 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.

³ Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 7. P. 1578–1584.

⁴ Cavanagh P.R., Derr J.A., Ulbrecht J.S. et al. Problems with gait and posture in neuropathic patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabet. Med*. 1992. Vol. 9. № 5. P. 469–474.

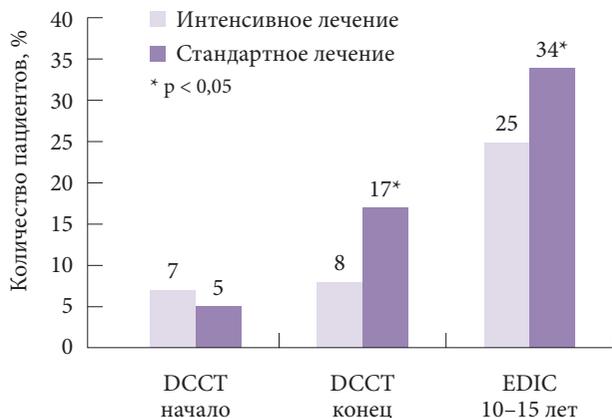


Рис. 1. Наличие осложнений диабета после интенсивного/стандартного контроля глюкозы крови

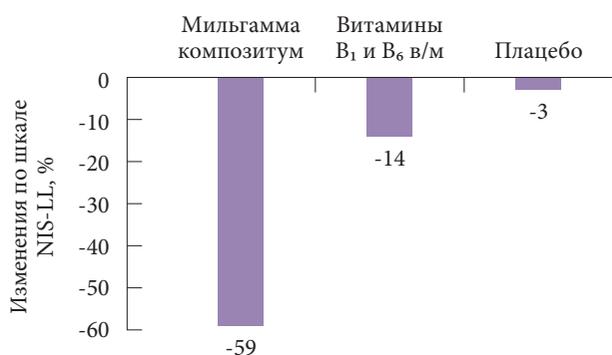


Рис. 2. Динамика состояния неврологической функции у пациентов с диабетической полиневропатией на фоне приема плацебо, Мильгаммы композитум и витаминов группы В

ческие средства, а также адаптируют для больных окружающее пространство. Предотвратить серьезные осложнения СД, в том числе ДПН, возможно при своевременной постановке диагноза. Согласно Международному руководству по амбулаторному ведению ДПН, при диабетической периферической невропатии наличие симптомов и/или признаков поражения периферических нервов рассматривают после исключения других причин (алкоголизм, аутоиммун-

ные заболевания, дефицит витамина В, гипо- и гипертиреоз, лепра, сифилис и др.).

Наиболее масштабным в эндокринологии признается клиническое исследование по контролю диабета и его осложнений DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1983–1993 гг.)⁵. Было продемонстрировано, что поддержание глюкозы крови на уровне, наиболее близком к нормальному, замедляет возникновение и прогрессирование поражения органов и нервов, вызванного диабетом. Кроме того, проводилось сравнение влияния стандартного контроля глюкозы крови и интенсивного контроля на осложнения диабета. Даже спустя 14 лет после прекращения исследования частота дистальной симметричной невропатии продолжала оставаться ниже в группе интенсивного лечения. Причем эта разница составляла 7–8%: по дистальной невропатии – 26% против 34%, по кардиальной – 24% против 30% (рис. 1).

В исследовании EDIC (Diabetes Interventions and Complications) было установлено, что интенсивный контроль уровня глюкозы крови снижает риск развития любых сердечно-сосудистых событий (на 42%), инфаркта миокарда без летального исхода, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (на 57%)⁵.

Таким образом, результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что длительная компенсация СД улучшает течение невропатии и способствует уменьшению частоты этого осложнения. Однако наряду с контролем уровня гликемии у больных СД нельзя забывать о терапевтической стратегии лечения ДПН. К препаратам патогенетического действия относится альфа-липоевая (тиоктовая) кис-

лота, которая является мощным липофильным антиоксидантом. Накапливаясь в нервных волокнах, она снижает содержание свободных радикалов, уровень общего холестерина; увеличивает эндоневральный кровоток, уровень антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности; нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки; улучшает эндотелиальную функцию. Исследования подтвердили необходимость непрерывающейся терапии альфа-липоевой кислотой у больных СД с ДПН.

К препаратам, которые улучшают метаболизм пораженных нервных структур, традиционно относятся витамины группы В, что обусловлено их нейротропными свойствами. Витамин В₁ участвует в синтезе ацетилхолина, а В₆ – в синтезе нейромедиаторов, передаче возбуждения. Витамин В₁₂ улучшает трофику периферических нервов. Показана высокая эффективность препарата Мильгамма композитум драже в комплексном лечении ДПН. В его состав входят 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Важно, что Мильгамма композитум содержит бенфотиамин, липидорастворимость которого позволяет достигать витамину высокой концентрации в крови и тканях.

Профессор И.В. Гурьева привела результаты отечественного исследования эффективности и переносимости различных лекарственных форм витаминов группы В по сравнению с плацебо при лечении ДПН у больных СД 2 типа, включающее анализ клинических проявлений соматической и автономной невропатии, инструментальных данных и уровня плазменной и эритроцитарной концентрации витаминов⁶.

⁵ Albers J, Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 5. P. 1090–1096.

⁶ Маркина О.А. Эффективность терапии диабетической полиневропатии витаминами группы В: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.



Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

Первую группу составили 40 пациентов, получавших Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в сутки после еды. Курс лечения составлял 6 недель. Во вторую группу вошли 15 человек, которым были назначены внутримышечно инъекции тиамин гидрохлорида 5% – 2 мл и пиридоксина 5% – 2 мл ежедневно в течение 6 недель. Группу контроля составили 15 человек, получавших плацебо по 1 драже 3 раза в сутки. Проведенное исследование показало более высокую эффектив-

ность Мильгаммы композитум по сравнению с парентеральными формами витаминов группы В при лечении ДПН у больных СД 2 типа (рис. 2). Таким образом, клинические исследования подтверждают, что Мильгамма защищает нервные волокна и сосуды от конечных продуктов гликирования, улучшает функцию нервов. Это позволяет обеспечить всестороннюю защиту пациента от тяжелых последствий СД. Помимо базовой патогенетической терапии пациентам с боле-

вой формой ДПН рекомендуется назначать дополнительное симптоматическое лечение, направленное на купирование болевого синдрома.

В заключение И.В. Гурьева еще раз подчеркнула, что ДПН – многофакторное заболевание, поэтому необходимо задействовать различные пути влияния на звенья его патогенеза. Использование наиболее современных методов позволит усовершенствовать программу мероприятий по ранней диагностике и профилактике ДПН.

Диабетическая полиневропатия: что лечить, чем лечить и когда лечить?

Тактика и стратегия лечения болевых синдромов зависят не только от интенсивности боли. Большое значение имеет патофизиологический аспект, знание которого позволяет назначить рациональное лечение. Для того чтобы лучше понять причину появления симптомов ДПН, профессор Андрей Борисович ДАНИЛОВ (д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова) предложил рассмотреть патоморфологические изменения, которые лежат в их основе. Периферический нерв состоит из двигательных (толстых миелинизированных), вегетативных (тонких немиелинизированных) и чувствительных нервных волокон. Чувствительные волокна делятся на волокна болевой (тонкие миелинизированные), температурной и глубокой чувствительности (тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна). Поражение двигательных волокон будет проявляться слабостью конечностей, снижением рефлексов, гипотонией и гипотрофией мышц. Для патологии чувствительных волокон характерны гипестезия, сенситив-

ная атаксия, болевой синдром. Вегетативные волокна отвечают за трофические расстройства (сухость кожи, изменение роста ногтей) и нарушение функции внутренних органов. В целом, поражения волокон периферических нервов приводят к двигательным (невропатологическая боль), чувствительным (диабетическая стопа) и вегетативным (вегетативная полиневропатия) осложнениям.

Самой опасной и прогностически неблагоприятной является безболевая форма невропатии, так как именно она предрасполагает к развитию синдрома диабетической стопы и существенно повышает риск ампутации нижних конечностей у больных диабетом. Патогенез синдрома диабетической стопы многокомпонентен и представлен сочетанием невропатических и перфузионных нарушений с выраженной склонностью к инфицированию. При невропатической форме синдрома диабетической стопы выделяют два наиболее частых вида поражения: невропатическая язва и остеоартропатия (с развитием сустава Шарко).

Невропатологическая боль при ДПН чаще вызывается поражением тонких сенсорных волокон, ответственных за болевую чувст-



Профессор
А.Б. Данилов

вительность. Болевой синдром при ДПН характеризуется сочетанием негативных и позитивных сенсорных феноменов. Типичные жалобы больных – чувство покалывания, усиливающееся в ночное время, в голенях и стопах. У пациентов могут возникать резкие, пульсирующие, стреляющие, жгучие боли. Это ведет к дезадаптации пациента, снижению качества жизни, депрессии.

Вегетативная невропатия развивается при поражении волокон, иннервирующих ту или иную систему органов: сердечно-сосудистую (тахикардия, фиксированная частота сердечных сокращений, ортостатическая гипотензия), желудочно-кишечный тракт (гастропарез, диарея), урогенитальную (эректильная дисфункция, лоханочный рефлюкс, нарушения мочеиспускания), кожные



X Вейновские чтения

покровы (сухость) и т.д. Среди факторов риска развития вегетативной полиневропатии при СД можно выделить длительное течение, плохой контроль уровня гликемии и мужской пол. Сердечно-сосудистые осложнения вегетативной полиневропатии являются одними из главных причин инвалидизации и летальных исходов у больных СД. Наличие у больных СД признаков вегетативной полиневропатии увеличивает риск развития диабетической стопы и связанных с ней осложнений.

Терапию необходимо начинать в ранней стадии заболевания ДПН, когда не произошла необратимая гибель нервных волокон. Даже применение альфа-липоевой кислоты, мощного естественного липофильного антиоксиданта, не всегда приносит результат, если лечение проводится несвоевременно. Интенсивная терапия СД на

самых ранних стадиях снижает риск развития сосудистых и неврологических осложнений.

«К сожалению, выбор фармацевтических препаратов для терапии больных СД с ДПН ограничен, – отметил докладчик. – Однако имеющиеся препараты для патогенетической терапии: альфа-липоевая кислота (например, Тиогамма 600 мг/сут 2–3 месяца), витамины группы В (Мильгамма композитум по 1 драже 2–3 р/сут в течение 2–3 месяцев) являются эффективными препаратами выбора для лечения ДПН». Данные об эффективности и профиле безопасности позволяют рассматривать альфа-липоевую кислоту и бенфотиамин как препараты первой линии патогенетически ориентированной терапии ДПН. Симптоматическая терапия ДПН, направленная против болевого синдрома (невропатическая боль), включает назначение:

- амитриптилина (25–75 мг);

- габапентина (1800–2400 мг);
- прегабалина (300–600 мг);
- дулоксетина (30–60 мг);
- пластыря с лидокаином;
- трамадола + парацетамола.

Профессор А.Б. Данилов представил схемы лечения безболевого ДПН и болевой ее формы. Так, при безболевого ДПН показаны альфа-липоевая кислота и бенфотиамин курсами 2–3 месяца. При болях показаны курсы этих же препаратов с целью воздействия на патогенез заболевания и прегабалин, габапентин, дулоксетин, пластырь с лидокаином для купирования боли.

В заключение профессор А.Б. Данилов подчеркнул, что сахарный диабет является сложным медико-социальным многокомпонентным явлением, а лечение ДПН должно представлять собой комплекс мероприятий – ранняя интенсивная терапия СД, патогенетическая и симптоматическая терапия.



К.м.н.
И.Г. Починка

Как отметил доцент Илья Григорьевич ПОЧИНКА (к.м.н., кафедра эндокринологии и внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии), кардиальная автономная невропатия – наиболее распространенная форма диабетической автоном-

Кардиальная автономная невропатия при сахарном диабете: кто и как должен помогать этим больным?

ной невропатии. Ее клинические проявления – тахикардия, ортостатическая гипотония, ригидный ритм, аритмии, нарушение суточного ритма артериального давления, безболевого ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, дисфункция левого желудочка, отеочный синдром, внезапная смерть. Даже доклиническая стадия кардиальной автономной невропатии ухудшает прогноз жизни, повышает риск внезапной смерти. Метаанализ 15 исследований, проведенный R.E. Maser и соавт. (2003), показал, что кардиоваскулярная форма диабетической автономной невропатии являет-

ся фактором риска смерти (относительный риск смерти больного СД при наличии кардиальной автономной невропатии – 3,45 (95% ДИ 2,66–4,47))⁷.

И.Г. Починка подробно рассмотрел вопросы диагностики кардиальной автономной невропатии, основными этапами которой являются кардиоваскулярные пробы, изучение продолжительности и дисперсии интервала QT на ЭКГ, а также вариабельности сердечного ритма.

Кардиоваскулярные пробы в диагностике кардиальной автономной невропатии в настоящее время проводятся на основании 5 стандартных тестов по D. Ewing (1988).

1. Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) при медлен-

⁷ Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I. et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 6. P. 1895–1901.



Сателлитный симпозиум компании «Вёрваг Фарма»

ном глубоком дыхании (6 за одну минуту). Наблюдаемое в норме ускорение ЧСС на вдохе и урежение на выдохе исчезают по мере прогрессирования недостаточности парасимпатической иннервации сердца. Разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее свидетельствует о нарушении парасимпатической иннервации сердца (в норме > 15).

2. Тест Вальсальвы. При повышении внутрилегочного давления (пациент натуживается – дыхание в мундштук, соединенный с манометром, с целью поддержания давления в спирометре на уровне 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с) в норме ЧСС повышается с последующей компенсаторной брадикардией. При нарушении парасимпатической регуляции сердечной деятельности этот феномен не выявляется. Величина отношения максимального RR-интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу RR во время пробы менее 1,20 свидетельствует о наличии кардиальной автономной невропатии.

3. Тест 30:15. Тест основан на учащении ЧСС при вставании с максимальным значением к 15-му удару с последующим урежением ритма с минимальным значением к 30-му удару. Величина отношения 15-го RR-интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе ниже 1,0 является диагностическим критерием кардиальной автономной невропатии (в норме > 1,04).

4. Тест Шелонга (ортостатическая проба). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 минут, после чего измеряется артериальное давление. Затем пациент встает, артериальное давление измеряется на 2, 4, 6, 8 и 10-й минутах. Падение систолического артериального давления на 30 мм рт. ст. и более считается патологическим и свидетельствует о наличии кардиальной автономной невропатии с нарушением симпатической иннервации (в норме < 10 мм рт. ст.).

5. Проба с изометрической нагрузкой. При сжатии динамометра в течение 3 минут до 1/3 максимальной силы руки отмечается подъем диастолического артериального давления. Повышение диастолического артериального давления менее чем на 10 мм рт. ст. говорит о кардиальной автономной невропатии с недостаточной симпатической иннервацией (в норме > 16 мм рт. ст.).

Использование данных тестов считается достаточным для выявления раннего, субклинического вегетативного поражения (таблица).

При исследовании variability сердечного ритма можно отметить, что кардиальная автономная невропатия ассоциируется со снижением variability ЧСС. Современные методы оценки variability сердечного ритма включают:

- методы временного анализа (статистический анализ кардиоинтервалов, вариационная пульсометрия, автокорреляционный анализ сердечного ритма);
- частотный анализ (спектральный анализ сердечного ритма);
- нелинейные методы анализа (скатерограмма, энтропия);
- математический анализ.

Еще один этап диагностики кардиальной автономной невропатии подразумевает измерение

корректированного интервала QT и дисперсии интервала QT. Известно, что на длину интервала QT оказывают влияние тонус вегетативной нервной системы и электрическая нестабильность миокарда. При оценке интервала QT необходимо учитывать ЧСС, в связи с чем анализируется скорректированный интервал QT. Однако удлинение интервала QT является чувствительным, но недостаточно специфическим маркером кардиальной автономной невропатии. Измерения интервала QT и дисперсии интервала QT недостаточно для постановки диагноза, хотя этот фактор является ценным вспомогательным критерием.

Как отметил И.Г. Починка, все вышеописанные методы диагностики кардиальной автономной невропатии объединяет ряд недостатков, таких как трудоемкость и низкая воспроизводимость, влияние на результаты возраста и пола пациента, коморбидных факторов, принимаемых медицинских препаратов, а также неспецифичность изменений. Более простым, однако дорогостоящим методом является визуализирующий метод оценки симпатической иннервации – позитронно-эмиссионная томография с [11C]-металгидроксиэфедрином.

Таблица. Результаты кардиоваскулярных проб по D. Ewing в диагностике кардиальной автономной невропатии

| Степень тяжести | Результаты тестов |
|-----------------------|--|
| Норма | Результаты всех 5 тестов отрицательные или результаты 1 теста пограничные |
| Начальное поражение | Результаты 1 из 3 «ЧСС-тестов» положительные или результаты 2 тестов пограничные |
| Несомненное поражение | Результаты 2 и более «ЧСС-тестов» положительные |
| Грубое поражение | Положительные результаты 2 и более «ЧСС-тестов» плюс положительные результаты 1 или 2 «АД-тестов» или пограничные результаты 2 «АД-тестов» |
| Атипичный вариант | Любая другая комбинация положительных результатов тестов |

Неврология

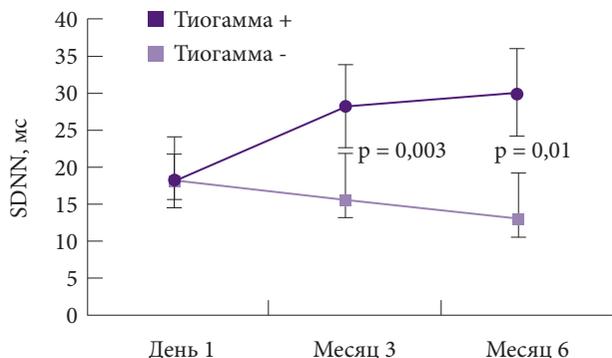


Рис. 3. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с СД, диабетической автономной невропатией и хронической сердечной недостаточностью на фоне стандартного лечения и приема Тиогаммы

Решить проблему диагностики кардиальной автономной невропатии, по мнению И.Г. Починки, во многом позволит использование теста Стандартного отклонения RR-интервалов (standard deviation of NN intervals, SDNN). SDNN характеризуется хорошей предсказательной ценностью отрицательного результата (91%). SDNN предназначен для исключения кардиальной автономной невропатии у больных СД с хронической сердечной недоста-

точностью и для определения показаний к проведению патогенетической терапии даже у пациентов с выраженными сердечно-сосудистыми нарушениями.

Одним из принципов лечения кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете является оптимальный гликемический контроль. В исследовании DCCT было показано, что обеспечение гликемического контроля более эффективно как профилактическое, нежели лечебное средство, и снижает риск развития невропатии на 53%⁵. Еще один принцип лечения кардиальной автономной невропатии – воздействие на дополнительные факторы риска. Интенсивное многофакторное вмешательство (коррекция гипергликемии, гипертонии, дислипидемии, микроальбуминурии, отказ от курения) уменьшает риск развития невропатии на 68%.

Однако основная роль в терапии кардиальной автономной невропатии отводится все же патогенетическим средствам. Патогенетическая терапия включает антиоксиданты и метаболические средства. Среди них

в настоящее время наиболее эффективными являются препараты альфа-липоевой кислоты. Она является мощным естественным жирорастворимым антиоксидантом и взаимодействует с активными свободными радикалами с образованием малоактивных радикалов. Все исследования, доказывающие преимущества использования альфа-липоевой кислоты в лечении невропатии, как периферической, так и автономной, показали хорошие результаты.

Докладчик представил результаты собственного исследования (И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, С. Ботова, Ю.В. Стручкова), в котором было изучено влияние тиоктовой кислоты на течение хронической сердечной недостаточности у больных с СД и диабетической автономной невропатией. По результатам исследования, применение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение 3 месяцев сопровождается замедлением прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных с сопутствующей диабетической кардиальной автономной невропатией (рис. 3).

Заключение

Диабетическая полиневропатия – одно из наиболее тяжелых и распространенных осложнений сахарного диабета, которое нередко поздно диагностируется, а также характеризуется выраженной болевой симптоматикой, рядом тяжелых клинических нарушений, ранней инвалидизацией пациентов и ухудшением качества жизни больных. Проявления ДПН коррелируют с длительностью заболевания и возрастом пациентов. Ранняя диагностика ДПН, контроль гликемии и модификация факторов риска являются перспективным направлением профилактики развития ДПН. Достижение стабильной нормо-

гликемии является необходимым, но не единственным условием лечения ДПН. Что касается медикаментозной терапии ДПН, то препараты должны воздействовать на патогенез, уменьшать выраженность симптомов и положительно влиять на функции нервов. Основу патогенетической терапии ДПН составляет антиоксидант альфа-липоевая кислота (Тиогамма), а также витамины группы В (Мильгамма композитум). Альфа-липоевая кислота нейтрализует действие окислительного стресса, который играет важную роль в развитии диабетических осложнений, и позволяет сбалансировать нарушенные окисли-

тельные и антиоксидантные процессы в организме. Витамины группы В обладают нейротропными свойствами и улучшают метаболизм пораженных нервных структур, замедляя прогрессирование осложнений СД и уменьшая интенсивность болевого синдрома. Симптоматическая терапия подразумевает назначение обезболивающих препаратов. Препаратами первого ряда для купирования боли у больных ДПН являются прегабалин, габапентин (Габагамма), амитриптилин, дулоксетин и венлафаксин, препаратом второго ряда – трамадол. Использование современных методов в диагностике, профилактике и терапии ДПН позволяет уменьшить распространенность таких серьезных осложнений СД, как ДПН. *

ЗАЩИТА



ТЕРАПИЯ

ТИОГАММА®

Здоровье каждой клетки

- Восстанавливает функцию нерва
- Входит в стандарты лечения диабетической полинейропатии*
- Оптимальная суточная доза (600 мг тиоктовой кислоты)
- Высокое немецкое качество
- Доступная цена



*Стандарт от 23 января 2013 г.
Об утверждении стандарта первичной
медико-санитарной помощи
при диабетической полинейропатии



Реклама



Проблемы амбулаторной практики в трех измерениях

Среди амбулаторных пациентов, обращающихся за помощью к врачу общей практики, большинство страдают хроническим болевым синдромом различной степени выраженности и локализации. Однако не все терапевты своевременно устанавливают факт наличия боли и могут назначить адекватную обезболивающую терапию. Вопросы патогенеза боли, взаимосвязи болевого синдрома и соматических заболеваний, а также принципы назначения анальгетических препаратов рассмотрели в рамках специализированного симпозиума сотрудники кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. С докладами выступили к.м.н. Анна Владимировна НОСОВА, к.м.н. Антон Сергеевич СКОТНИКОВ и д.м.н., профессор Аркадий Львович ВЁРТКИН.

Боль – одна из основных причин обращений к врачу

Насколько остро стоит вопрос болевого синдрома в практике терапевта и как часто он сталкивается с такими пациентами? Для того чтобы оперировать актуальными для современной России данными, докладчики в течение 7 дней вели амбулаторный прием пациентов вместе с терапевтом, после чего проанализировали полученные результаты. Чаще всего (в 72% случаев) пациенты старше 35 лет обращались за помощью из-за ухудшения течения имеющегося хронического заболевания, например артериальной гипертонии или сахарного диабета, при этом 88% пациентов на вопрос, страдают ли они от хронических болей, ответили утвердительно. Согласно данным регистра скорой медицинской помощи, хронический болевой синдром в российской популяции возникает,

как правило, у лиц трудоспособного возраста, характеризуется высокой интенсивностью и часто рецидивирует. Боль может иметь различную локализацию, но чаще всего источниками дискомфорта служат суставы и спина. Наиболее распространенными причинами хронической боли являются артриты (остеоартриты), грыжи межпозвоночных дисков и травмы. Нередко хронический болевой синдром носит затяжной характер: 27% пациентов страдают от него в течение 5–10 лет, а еще 12% – более 10 лет. Немаловажно, что на протяжении этого времени интенсивность боли и длительность приступов только возрастают, поэтому их купирование становится все более сложной задачей. Прогрессируя, болевой синдром значительно ухудшает качество жизни пациента, вызывая у него чувство страха, беспомощности и усталости. Пациенты

часто доходят до той стадии отчаянья, когда использование, например, ветеринарных препаратов начинает казаться приемлемым решением. Получение же адекватных назначений от лечащего врача осложняется тем, что боль может локализоваться как в позвоночнике, так и в суставах конечностей, поэтому пациент не знает, к какому специалисту обратиться.

Врачи первичного звена, как правило, редко задают вопросы о боли (особенно если заболевание, по поводу которого обратился пациент, не предполагает выраженного болевого синдрома), поэтому огромная по своей значимости проблема хронической боли практически полностью исчезает из поля зрения терапевтов. Только 24% врачей упоминают болевой синдром в карте амбулаторного больного. Между тем обеспечение всех па-



Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лэбораториз Лтд»



К.м.н.
А.В. Носова



К.м.н.
А.С. Скотников



Профессор
А.Л. Вёрткин

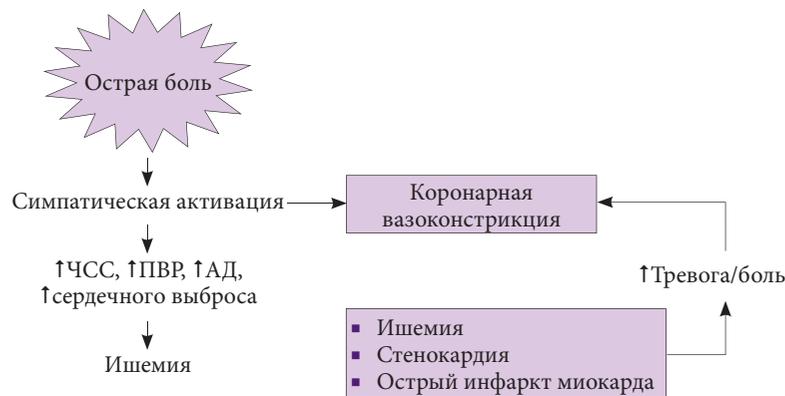
циентов, страдающих болевым синдромом в позвоночнике или суставах, адекватной медицинской помощью является задачей именно врачей первичного звена. Направлять пациентов к неврологу необходимо только тогда, когда без консультации узкого специалиста действительно не обойтись. Если же речь идет о стандартном случае болевого синдрома, обусловленного поражением костно-суставной системы, терапевт должен подобрать эффективное лечение самостоятельно.

Боль и соматические заболевания

«Дегенеративная патология костно-суставной системы становится серьезной проблемой. Темпы прироста заболеваемости в данной области сегодня опережают даже прирост заболеваемости болезнями сердца и сосудов», – отметил профессор А.Л. Вёрткин. По мнению А.С. Скотникова, в амбулаторном звене здравоохранения возникает парадоксальная ситуация. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология» четко и однозначно прописан в соответствующем приказе Минздрава России. Так, первичную помощь ревматологическим больным оказывает терапевт, который часто даже не спрашивает

пациентов о длительности и выраженности боли. Между тем хронический болевой синдром тесно связан с коморбидностью, которая в свою очередь является чисто терапевтической проблемой, принципиально не решаемой усилиями узких специалистов. Ядро соматической полиморбидности на нозологическом уровне составляет сердечно-сосудистая патология, а на уровне типовых патологических процессов – системное воспаление, сопровождающееся выбросом провоспалительных цитокинов и деструктивных медиаторов. Системное воспаление играет ключевую роль в развитии коморбидности вне зависимос-

ти от того, проявляется ли она в форме сердечно-сосудистых заболеваний, хронической обструктивной болезни легких или заболевания опорно-двигательного аппарата. Это означает, что в лечении таких пациентов не обойтись без препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом. Купирование болевого синдрома становится вопросом не только качества жизни, но и ее продолжительности, поскольку выраженные болевые ощущения сами по себе способны оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (рис. 1).



АД – артериальное давление; ПВР – психовегетативные расстройства; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рис. 1. Неблагоприятные эффекты болевого синдрома в отношении сердечно-сосудистой системы

Неврология



На фоне болевого синдрома повышается риск развития гипертонического криза, острого коронарного синдрома и нарушений сердечного ритма. На сегодняшний день считается доказанным, что во время гипертонического криза развивается так называемый цитокиновый шторм – в крови в несколько раз повышается уровень провоспалительных интерлейкинов. Еще одним характерным примером влияния воспаления на жизненный прогноз являются воспалительные процессы в атеросклеротической бляшке, приводящие в конечном счете к ее дестабилизации, отрыву и развитию острого коронарного синдрома.

Кеторол (кеторолак) сегодня является золотым стандартом в купировании интенсивной боли при травмах, метастазах, почечных коликах, в послеоперационном периоде и во многих других клинических ситуациях, требующих быстрого и надежного обезболивания.

«Наличие болевых ощущений, – подчеркнул профессор А.Л. Вёрткин, – играет огромную роль в ухудшении состояния пациента. Из-за боли пациент теряет мобильность. Иммобилизация провоцирует развитие смертельно опасных состояний: тромбозов и тромбоэмболий». Иллюстрируя свою мысль, профессор А.Л. Вёрткин описал клинический случай 83-летней пациентки, умершей от острого повторного инфаркта миокарда, но незадолго до смерти предъявлявшей жало-

бы на боли в суставах ног, а не на боли в груди. При аутопсии было обнаружено отсутствие хрящей в коленных суставах, что, видимо, приводило к развитию не только болевого синдрома, но и множественных кровоизлияний, которые в свою очередь оказывали слабopредсказуемое воздействие на коагуляционную систему крови в целом.

На тесную связь остеоартрита с классическими составляющими полиморбидности указывают также результаты исследования состояния связки головки бедренной кости у пациентов, перенесших артропластику¹. Анализ показал, что в связках пациентов, страдающих остеоартритом, присутствуют те же изменения, что и в коронарных и почечных артериях полиморбидных пациентов, что указывает на возможную взаимосвязь остеоартрита и сердечно-сосудистых расстройств. Была также подтверждена связь между выраженностью остеоартрита и тяжестью стеноза сонных артерий². В целом результаты проведенных на сегодняшний день исследований позволяют рассматривать риск смерти при остеоартрите как показатель, тесно связанный с риском сердечно-сосудистой летальности и летальности от любых причин.

Критерии выбора анальгетиков

Подбор адекватной обезболивающей терапии в свете вышесказанного становится одновременно важной и достаточно сложной задачей, поскольку отсутствие обезболивания сопряжено с повышением риска преждевременной смерти, а подбор анальгетиков – с ограничениями, накладываемыми полиморбидностью.

Назначение пациентам с коморбидными заболеваниями некоторых обезболивающих препаратов

(например, Баралгина, производимого в Индии и запрещенного к использованию в этой стране) может приводить к развитию серьезных нежелательных реакций вплоть до анафилактического шока и токсического эффекта. Наиболее популярным препаратом среди пациентов с болевым синдромом является диклофенак, который заслуженно считается золотым стандартом в лечении заболеваний с воспалительным патогенезом, но он не рекомендован к применению при ряде сопутствующих заболеваний из-за высокого риска развития желудочных кровотечений. Ситуация осложняется тем, что пациенты, предпочитающие выбирать препарат исключительно по его стоимости, приобретают низкокачественные дженерики диклофенака, вероятность развития нежелательных реакций на фоне приема которых выше, чем на фоне приема оригинального препарата.

В принципе проблема самолечения стоит крайне остро. Многие пациенты продолжают приобретать анальгетики, руководствуясь советом друзей или соседей, а не рекомендациями лечащего врача и соображениями безопасности. Болевой синдром у пациентов с набором коморбидных заболеваний сохраняется на протяжении многих лет, поэтому случайным образом выбранные обезболивающие препараты также принимаются большими длительно. Это приводит к накоплению нежелательных эффектов и повышению вероятности развития серьезных последствий. Даже если пациент одновременно получает гипотензивную или сахароснижающую терапию препаратами, которые нежелательно принимать одновременно с обезболивающими, отказаться от анальгетиков больные, как правило, не могут.

¹ Наумов А.В., Шамуилова М.М., Владимирова Н.Н. и др. Остеоартроз и кардиоваскулярные заболевания: простое совпадение или закономерное сочетание? // Болезни сердца и сосудов. 2011. № 31. С. 27–31.

² Martocchio A., Stefanelli M., Falaschi G.M. et al. Association of severity of osteoarthritis and carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome // Rheumatology. 2011. Vol. 1. № 1. ID 1000105R.



Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лэбораториз Лтд»

Патогенез болевого синдрома

Ключевую роль в развитии болевого синдрома и воспалительных реакций, как известно, играют простагландины. Однако тотальное ингибирование синтеза этих веществ (на сегодняшний день их известно более 30) привело бы к развитию тяжелых негативных последствий вплоть до нарушения гомеостаза и функции почек. Синтез простагландинов катализируется ферментом циклооксигеназой (ЦОГ), которая играет важную роль в развитии воспалительных реакций. Известно, что ЦОГ-1 участвует в процессе активации и агрегации тромбоцитов. ЦОГ-2 способствует нормальному протеканию репаративных процессов в тканях. ЦОГ-3 тоже участвует в синтезе простагландинов и играет роль в развитии боли и лихорадки, но в отличие от изомеров 1 и 2 не принимает участия в развитии воспаления.

Первая линия в терапии хронической боли представлена нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые блокируют активность ЦОГ. НПВП характеризуются тремя эффектами – противовоспалительным (актуально для лечения хронической боли), болеутоляющим (актуально для терапии острой боли) и жаропонижающим (актуально для лечения при остром воспалении). В этой связи НПВП широко применяются в качестве средств симптоматической терапии невралгий, зубной боли, мигреней, болей и лихорадки, сопровождающих простудные заболевания, а также для купирования симптомов дисменореи. У пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата НПВП могут рассматриваться как часть патогенетической терапии.

Назначая НПВП, следует помнить о том, что, во-первых, обезболивающий эффект всех НПВП проявляется в дозах меньших, чем их противовоспалительное

действие, а во-вторых, не все эффекты от применения препаратов данной группы связаны непосредственно с ингибированием ЦОГ. Существуют препараты, способные блокировать выработку провоспалительных интерлейкинов, подавлять активацию фактора транскрипции ядерного фактора каппа В (nuclear factor kappa B, NF-kB) в Т-лимфоцитах, лежащую в основе каскада воспалительных реакций.

НПВП не влияют на альтерацию, являющуюся первой фазой тканевых изменений в зоне воспаления, однако некоторые препараты, например индометацин, оказывают влияние на эту фазу и могут использоваться, в частности, при подагре. Типичные

и нуждается в дополнительном изучении.

Кеторол, Найз и Найзилат – современные средства обезболивания

Несмотря на то что препараты из группы нестероидных НПВП в значительной степени различаются между собой по безопасности, а также некоторым нюансам механизма действия, на окончательный выбор препарата значительное влияние оказывает мнение врача и пациента о лекарственном средстве, стоимости, а также популярность и узнаваемость бренда. При этом часто не принимается во внимание такая важная характеристика обезболивающего препарата,

Найз (нимесулид) с успехом применяется для лечения хронической боли в нижней части спины, в терапии энтезитов, бурситов и тендинитов. Он также назначается пациентам в послеоперационном периоде и больным, страдающим хроническими ревматологическими заболеваниями, прежде всего остеоартритом.

НПВП обеспечивают антиэкссудативный и антипролиферативный эффект, ускоряя заживление и препятствуя формированию грубого рубца.

Как правило, пациенты принимают НПВП в виде монотерапии, однако примерно в 20% случаев оказывается, что больной одновременно употребляет два, три и более НПВП. Нередок также сочетанный прием НПВП с глюкокортикостероидами или антикоагулянтами. К сожалению, информацией о возможных рисках такой комбинированной терапии в ряде случаев не обладают ни врачи, ни пациенты, а 66% больных остаются вне процесса мониторинга побочных эффектов НПВП. Эта проблема актуальна

как анальгезирующее действие средних доз. Одним из лидеров по данному показателю является кеторолак (Кеторол) – внутримышечная инъекция препарата по силе равна приему 12 мг морфина. Кеторолак также характеризуется обширнейшей доказательной базой и хорошим профилем безопасности, сходным с профилем безопасности диклофенака. Кеторолак является ингибитором ЦОГ-1 и – в большей степени – ЦОГ-2, играющей ключевую роль в патогенезе боли и воспаления. Кроме того, препарат характеризуется центральным анальгезирующим действием. Эффект от инъекции кеторолака развивается уже через 10–15 минут и длится несколько часов. Кеторолак

Неврология

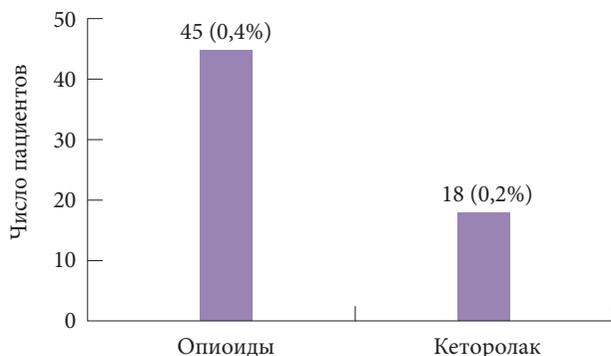


Рис. 2. Снижение риска сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема кеторолака (частота инфаркта миокарда после хирургических операций)

быстро проникает в очаг воспаления и накапливается там, обеспечивая высокую концентрацию и выраженный анальгезирующий эффект.

Кеторолак обладает относительно низкой противовоспалительной активностью. Но, так как препарат предназначен для купирования острой боли, а не для лечения хронического воспаления, данное свойство является скорее особенностью лекарственного средства, а не его недостатком.

Возможности применения кеторолака несколько ограничены тем, что 90% действующего вещества элиминируется почками, а значит, пожилые люди и пациенты с хронической почечной недостаточностью нуждаются в тщательной титрации дозы, а сам

кеторолак у них должен использоваться строго по показаниям. Однако кеторолак не вызывает зависимости и хорошо сочетается со многими лекарственными средствами, которые применяют коморбидные пациенты.

Врач, назначая кеторолак, должен учитывать, что, с одной стороны, препарат обладает антитромбоцитарной активностью (это теоретически может привести к увеличению времени кровотечения). С другой – фармакокинетика кеторолака позволяет использовать его даже у пациентов с риском гастропатий. Более того, имеются данные, указывающие на кардиопротективные свойства препарата (рис. 2)³.

«Кеторол (кеторолак) на сегодняшний день является золотым стандартом в купировании интенсивной боли при травмах, метастазах, почечных коликах, в послеоперационном периоде и во многих других клинических ситуациях, требующих быстрого и надежного обезболивания», – подытожил А.Н. Скотников.

Если кеторолак подходит для терапии острой боли, то для купирования хронического болевого синдрома необходимо выбрать препарат с доказанной выраженной противовоспалительной активностью, такой как нимесулид (препарат Найз). Нимесулид характеризуется высокой селективностью в отношении ЦОГ-1, хорошим профилем безопасности и высокой противовоспалительной активностью при применении в низких дозах. Нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема Найза развиваются редко, кроме того, препарат стимулирует синтез компонентов хрящевого матрикса и не оказывает негативного влияния на синтез протеогликанов. Немаловажно также, что в отличие от некоторых дру-

гих НПВП нимесулид не влияет на агрегацию тромбоцитов и не повышает риск тромбозов.

Найз с успехом применяется для лечения хронической боли в нижней части спины, в терапии энтезитов, бурситов и тендинитов. Он также назначается пациентам в послеоперационном периоде и больным, страдающим хроническими ревматологическими заболеваниями, прежде всего остеоартритом. Нимесулид накапливается в синовиальной жидкости и обеспечивает длительное безопасное обезболивание, воздействуя одновременно на центральный механизм боли и воспаления, ингибируя фактор некроза опухоли альфа и некоторые цитокины. Кроме того, нимесулид влияет на глюкокортикоидные рецепторы, но при этом не обладает присущими глюкокортикоидным недостатками.

Докладчики отметили возможность последовательного назначения Кеторола и Найза. Комбинация Кеторола, обладающего анальгетическим эффектом, и Найза, оказывающего выраженное противовоспалительное и противоотечное действие, характеризуется хорошей переносимостью, высокой эффективностью и доступной ценой.

Однако, особенно если речь идет о пожилых коморбидных больных, безопасности терапии уделяется не меньше внимания, чем ее эффективности. В этом отношении несомненным преимуществом обладает новый препарат из группы НПВП амтолметин гуацил (Найзилат). Это неселективный ингибитор ЦОГ с принципиально новым механизмом защиты желудочно-кишечного тракта. Амтолметин гуацил стимулирует капсаициновые рецепторы, что в свою очередь приводит к выработке вазодилатирующего пептида. Кроме того, амтолметин гуацил влияет на обмен оксида азота

Применение Найзилата, оказывающего гастропротективный эффект, экономически выгодно, поскольку при использовании этого препарата пациентам не приходится тратить средства на борьбу с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта.

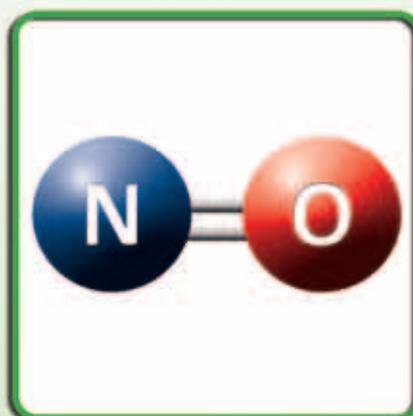
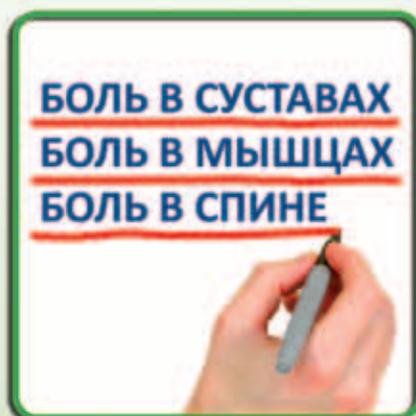
³ Kimmel S.E., Berlin J.A., Kinman J.L. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction // Pharmacoeconomol. Drug Saf. 2002. Vol. 11. № 2. P. 113–119.



АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ
Найзилат®

УНИКАЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Борьба с болью и воспалением
Двойной механизм защиты слизистой желудка



-  **ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ**
-  **ВЛИЯНИЕ НА ТАЛАМИЧЕСКИЕ ЦЕНТРЫ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**
-  **УВЕЛИЧЕНИЕ ПОРОГА БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА**
-  **ДВОЙНОЙ УНИКАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА**
-  **ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНЫХ КУРСАХ ТЕРАПИИ (ДО 6 МЕСЯЦЕВ)**

Найзилат (амтолметин гуацил), таблетки 600 мг № 20
Нестероидный противовоспалительный препарат, неселективный ингибитор ЦОГ. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом.

Показания для применения

Ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, суставной синдром при обострении подагры, бурсит, тендовагинит.
Болевой синдром (слабой и средней интенсивности): артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея; боль при травмах, ожогах. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Способ применения и режим дозирования

Рекомендуемая доза амтолметин гуацил составляет 600 мг дважды в сутки. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза – 1800 мг. Для сохранения гастропротективного действия препарата, амтолметин гуацил следует принимать на голодный желудок.



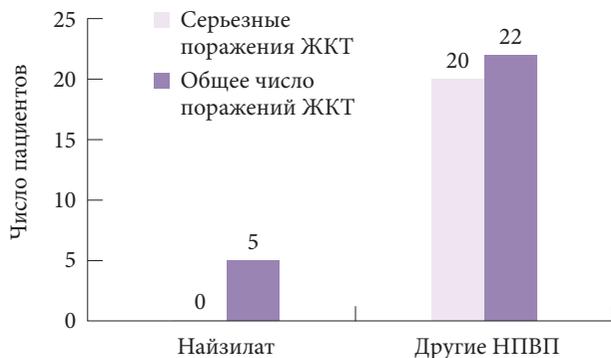


Рис. 3. Безопасность амтолметин гуацила по сравнению с другими НПВП (индометацин, толметин, диклофенак): результаты метаанализа

(NO), причем концентрация NO под воздействием препарата повышается исключительно в желудке, что является уникальной особенностью средства, отличающей его от других ингибиторов ЦОГ, являющихся одновременно донаторами NO.

В результате приема Найзилата стимулируется секреция слизи, улучшается кровоснабжение слизистой оболочки желудка, снижается желудочная секреция и уменьшается адгезия лейкоцитов и нейтрофилов к эндотелию сосудов. Все это в совокупности значительно уменьшает риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема Найзилата. Для достижения максимального гастропротективного эффекта Найзилат следует принимать натощак. Безопасность Найзилата и его гастропротективные свойства были продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях (рис. 3)⁴. Было установлено, что Найзилат сопоставим с коксибами, известными низким риском побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

По мнению А.В. Носовой, применение Найзилата не только



Рис. 4. Сравнительные затраты на лечение Найзилатом и традиционными НПВП

безопасно, но и экономически выгодно, поскольку при использовании этого средства пациентам не приходится тратить время и деньги на борьбу с нежелательными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (рис. 4)⁵. Следовательно, назначение Найзилата можно рассматривать как эффективное, безопасное и экономически целесообразное решение проблемы болевого синдрома различной этиологии.

Заключение

Таким образом, хронический болевой синдром – это серьезная клиническая проблема ввиду высокой распространенности и многообразия форм. Рецидивы боли, ее выраженность и продолжительность серьезно снижают качество жизни пациента, ухудшая его эмоциональное состояние. Кроме того, боль провоцирует обострение соматических заболеваний. Эффективное и безопасное лечение болевого синдрома невозможно, во-первых, без понимания причин развития боли в каждом конкретном клиническом случае, а во-вторых, без тщательного изучения противовоспалительных и обезболивающих эффектов различных НПВП,

представленных на российском фармацевтическом рынке.

При выборе препаратов следует руководствоваться доказательствами эффективности и безопасности препаратов. В этом отношении можно выделить Кеторол (кеторолак), который имеет значительную доказательную базу. Кеторол отлично подходит для терапии острой боли, обладает хорошим профилем безопасности, сходным с профилем безопасности диклофенака. Он не вызывает зависимости и сочетается со многими лекарственными средствами, назначаемыми пациентам с коморбидными заболеваниями. Для лечения хронической боли можно рекомендовать использовать Найз (нимесулид), который обеспечивает длительное безопасное обезболивание, влияя одновременно на центральный механизм боли и воспаления. Если речь идет о пожилых полиморбидных больных, безопасность терапии становится таким же важным ее свойством, как эффективность. С этой точки зрения неоспоримы преимущества современного НПВП Найзилата, обладающего уникальными гастропротективными свойствами и одновременно эффективно купирующего боль и воспаление. *

⁴ Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. A meta-analysis of the tolerability of amtolmetin guacil, a novel, effective nonsteroidal anti-inflammatory drug, compared with established agents // Clin. Drug Invest. 1999. Vol. 17. № 2. P. 89–96.

⁵ Belisari A., Mantovani L.G. Cost-benefit analysis of amtolmetin-guacil // Clin. Drug Invest. 2001. Vol. 21. № 1. P. 47–58.

Российская школа по детской неврологии и смежным специальностям

в рамках Балтийского конгресса по детской неврологии

10-11 июня 2014 г. Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская»

Научно-практическая программа

Практические семинары

- Нейровизуализация головного и спинного мозга в норме и патологии у детей (МРТ, КТ)
- Возрастные особенности ЭЭГ у здоровых детей и у детей с заболеваниями головного мозга
- Значение электромиографии в диагностике заболеваний нервной системы у детей
- Научное обоснование и практическое обучение ботулинотерапии при ДЦП
- Клиническая фармакология: практические задачи
- Дискуссионная площадка: «Трудные случаи в практике детского невролога»
- Экспертный совет по детской неврологии

Научные заседания

- Совещание главных внештатных детских специалистов-неврологов РФ
- Пароксизмальные расстройства сознания у детей (эпилептические и неэпилептические)
- Синдром дефицита внимания и гиперактивности, неврозоподобные, астенические состояния, вегетососудистая дистония, когнитивные расстройства
- Инфекционные поражения нервной системы и их последствия у детей
- Неонатальная неврология, последствия и реабилитация перинатальных поражений ЦНС у детей
- Наследственные, дегенеративные, демиелинизирующие и нервно-мышечные заболевания у детей и подростков
- Сосудистые заболевания головного и спинного мозга у детей и подростков
- Болезни периферической нервной системы у детей
- Гидроцефалия (диагностика, консервативное и хирургическое лечение)
- Черепно-мозговая травма (острый и отдаленный периоды)
- Хирургические методы лечения нервных заболеваний у детей
- Научные и практические вопросы организации медицинской и социальной помощи детям с болезнями нервной системы

К участию в Школе приглашены ведущие детские неврологи России и СНГ
Участие в качестве слушателя **бесплатное**. Срок подачи тезисов – до 14 апреля 2014 г.

В рамках мероприятия проводится тематическая выставка. Приглашаем компании к участию





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ
СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ И
РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ И ИНВАЛИДОВ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА



9 - 10 ИЮНЯ
2014 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



«РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Двигательные нарушения, нарушения тонуса, координации
- Когнитивные нарушения
- Психоэмоциональные нарушения, нарушения личности
- Нейроурологические нарушения
- Нарушения глотания и речи
- Нарушения чувствительности
- Вегетативные нарушения, боль
- Нарушения функции черепно-мозговых нервов
- Пароксизмальные состояния

Подробная информация на сайте <http://congress-neuro.ru>

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ»
т/ф (495) 631-73-83
dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expodialog.ru

Берлитион®

тиоктовая кислота



ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

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

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы).

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 мин. 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 определяется 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 (от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12).

2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.

3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine. 2004, Vol.21, P.114-121



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

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

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Давайте двигаться **без боли!**

Долговременное снижение** частоты, длительности и интенсивности болевого синдрома на 50%²**



Ступенчатая терапия Мовалис®*,¹:

- ▶ 3 дня инъекции 15 мг 1 р/сут
- ▶ 20 дней таб 15 мг 1 р/сут



ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское
шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044,
Факс: +7 (495) 544 5620

* Согласно инструкции по применению препарата Мовалис® (П N014482/01, П N012978/01), следует использовать максимально возможные низкие дозы и длительность применения. Внутримышечное введение препарата показано только в течение нескольких дней терапии.

** По результатам опроса пациентов в последующие 2 года после курса лечения Мовалисом (ступенчатая терапия)

1. Цветкова Е.С. Неврология/Ревматология. Приложение к Consilium Medicum №1, 2011: 64-67
2. Алексеев В.В. Фарматека №6 2012: 80-84

RU/MOV-131026

НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА