

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

32
2013*неврология и
психиатрия №3*

Актуальное интервью

Профессор М.Н. ШАРОВ о современных подходах к лечению хронического болевого синдрома

Клиническая эффективность

Схемы лечения депрессии у больных эпилепсией

Опыт применения комбинированных препаратов при хронической ишемии мозга

НПВП в терапии боли – данные новых отечественных исследований

Возможности реабилитации пациентов с когнитивными посттравматическими нарушениями

Медицинский форум

Нейропротекторы в терапии инсульта: фармакоэкономическая и клиническая эффективность с позиции доказательной медицины



MANAGE PAIN УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

4-я Международная междисциплинарная конференция



Под эгидой Европейской Федерации членов
Международной ассоциации по изучению боли (EFIC),
Ассоциации междисциплинарной медицины (АММ),
Российского общества по изучению боли (РОИБ)

22-23 НОЯБРЯ 2013 г.

Москва, ул. Русаковская, 24
г-ца «Холидей Инн Сокольники»

managepain.ru



Содержание

Люди. События. Даты

Профессор М.Н. ШАРОВ: «Пациент с хронической болью нуждается
в высококачественной междисциплинарной помощи» 4

Терапия боли

А.П. РАЧИН, А.А. ЛОГВИНОВА
Возможности современной фармакотерапии дисфункциональных
болевых синдромов 6

М.Н. ШАРОВ, О.Н. ФИЩЕНКО
Современные стратегии терапии атипичных лицевых болей 12

М.Н. ШАРОВ, О.Н. ФИЩЕНКО
Эффективность применения Ксефокама при цервикокраниалгии 18

Л.В. АДАМЯН, М.Н. ШАРОВ, М.М. СОНОВА, А.В. ЛАСКЕВИЧ,
А.П. ПОНОМАРЕВ
Новый взгляд на хроническую тазовую боль в гинекологической практике 24

А.В. НАУМОВ
Методологическое обоснование применения инъекционной формы
лизиновой соли кетопрофена в терапии боли при оказании
скорой медицинской помощи 30

Заболевания периферической нервной системы

И.А. СТРОКОВ, А.С. ФОКИНА, В.А. ГОЛОВАЧЕВА
Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой? 40

Психические расстройства

Н.Е. ИВАНОВА
Результаты сочетанного применения холинергических препаратов
и ингибиторов ацетилхолинэстеразы при посттравматических
когнитивных нарушениях 48

О.В. ВОРОБЬЕВА
Фармакотерапия депрессии, ассоциированной с эпилепсией 56

Цереброваскулярные заболевания

О.В. КОТОВА
Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной
терапии 64

Медицинский форум

XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»
Сателлитный симпозиум компании Takeda
Неврологический больной в практике терапевта:
по следам когнитивных нарушений 72

Сателлитный симпозиум компании Takeda
Клиническая эффективность препаратов
с точки зрения доказательной медицины 82

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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.

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

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN,

O.V. VOROBYOVA, V.L. GOLUBEV,

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

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

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

M.Yu. MARTYNOV, O.S. LEVIN,

O.R. ORLOVA, M.G. POLUEKTOV,

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

V.I. SHMYRYOV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

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

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNAPOV,

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

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Spotlight interview

- Professor M.N. SHAROV: 'Patient suffering from chronic pain needs high quality comprehensive medical care' 4

Pain management

- A.P. RACHIN, A.A. LOGVINOVA
Up-to-date drug therapy of dysfunctional pain syndromes 6
- M.N. SHAROV, O.N. FISCHENKO
Current treatment strategies for atypical facial pain 12
- M.N. SHAROV, O.N. FISCHENKO
Efficacy of Xefocam in head and neck pain 18
- L.V. ADAMYAN, M.N. SHAROV, M.M. SONOVA, A.V. LASKEVICH, A.P. PONOMARYOV
A new look at chronic pelvic pain in gynecological practice 24
- A.V. NAUMOV
Methodological background to the use of parenteral ketoprofen lysine salt in the treatment of pain by emergency medical personnel 30

Peripheral nervous system disorders

- I.A. STROKOV, A.S. FOKINA, V.A. GOLOVACHYOVA
Alpha-lipoic acid – a proper choice for the treatment of diabetic neuropathy? 40

Mental disorders

- N.Ye. IVANOVA
The use of choline donors and acetylcholinesterase inhibitors in the cognitive rehabilitation after Severe Brain Injury 48
- O.V. VOROBYOVA
Drug treatment of depression in epilepsy 56

Cerebrovascular disorders

- O.V. KOTOVA
Circulatory encephalopathy: new opportunities of the combination therapy 64

Medical forum

- XX Russian National Congress 'Man and Medicine'
The Takeda Company Satellite Symposium
Neurological patient in general practice: in the footsteps of cognitive impairment 72
- The Takeda Company Satellite Symposium
Clinical efficacy of drugs from the positions of evidence-based medicine 82



1-2 октября 2013 г., Санкт-Петербург
XV юбилейная Российская
научно-практическая конференция

ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

ИННОВАЦИИ В НЕВРОЛОГИИ

Конференция посвящается 120-летию первой в России
кафедры для усовершенствования врачей-неврологов

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

гостиница «Санкт-Петербург»
(Санкт-Петербург,
Пироговская наб., д. 5/2)

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитеты по здравоохранению Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Северо-Западное отделение РАМН
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Российская Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
- Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы (рассеянный склероз). Вопросы диагностики и терапии
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Нейроинфекции
- Проблема боли
- Эпилепсия
- Миастения и нервно-мышечные болезни
- Неврозы и депрессия в неврологической практике
- Тики и нарушения сна
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация

СРОК ПОДАЧИ ТЕЗИСОВ - ДО 1 АВГУСТА

УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

**ВО ВРЕМЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ
К УЧАСТИЮ!**



Технический комитет:
МОО «Человек и его здоровье»,
Санкт-Петербург
Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54,
380-31-55, 380-31-56, 380-31-57
www.congress-ph.ru
ph@peterlink.ru





Профессор М.Н. ШАРОВ: «Пациент с хронической болью нуждается в высококачественной междисциплинарной помощи»



На протяжении долгого времени врачи рассматривали боль как симптом. Считалось, что устранение причины боли устраним и саму боль. Представление о болевом синдроме как о самостоятельном заболевании, требующем специального лечения, сформировалось относительно недавно. Как в этой связи изменились подходы к лечению болевых синдромов? Какова роль специализированных учреждений, занимающихся проблемой боли? Что может предложить современная медицина пациентам с болевыми феноменами помимо классических обезболивающих препаратов? Об этом – в беседе с руководителем уникального Центра боли, заведующим нейростоматологическим отделением ГКБ № 50 г. Москвы, профессором кафедры неврологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, доктором медицинских наук Михаилом Николаевичем ШАРОВЫМ.

– Насколько актуальна проблема боли?

– Болевые синдромы, особенно хронические, представляют серьезную проблему здравоохранения и наносят значительный ущерб экономике многих стран мира. Только в США расходы на лечение пациентов, страдающих болью, за последние 7 лет увеличились в 6 раз, сейчас они составляют 600 млрд долларов в год. Это огромная нагрузка на бюджет государства, на страховые компании и производителей лекарственных средств. Неудивительно, что прошлое десятилетие – с 2000 по 2010 г. – про-

шло под знаком «борьбы с болью». Проводились многочисленные исследования с участием пациентов, страдающих болевым синдромом, создавались новые препараты с анальгетическим действием, разрабатывались немедикаментозные методы лечения. Претерпела изменения классификация болевых синдромов, появились новые данные о причинах их развития. Так, в последнее время большое внимание уделяется роли наследственных факторов в хронизации боли. Думаю, что уже скоро можно будет анализировать генетический профиль пациентов с болевыми фе-

номенами, а через какое-то время, возможно, и управлять работой этих генов.

– Какие сегодня существуют эффективные инструменты для помощи таким больным?

– В последнее время появились новые препараты, обладающие весьма благоприятным профилем безопасности, а также более удобные и эффективные формы уже известных средств. Среди них классические и селективные нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики.



Актуальное интервью

Конечно, следует помнить, что успех терапии болевого синдрома зависит не только от эффективности препаратов, но и от того, насколько оптимально они были подобраны и своевременно назначены. Помимо лекарственных средств арсенал неврологов пополнился современными аппаратами для физиотерапии. Кроме того, в последние годы активно разрабатывались когнитивно-поведенческие обучающие программы для пациентов, были созданы специальные школы для больных с хроническими болевыми синдромами.

– Что нового произошло в области оказания специализированной помощи?

– Мы давно осознали необходимость оказания специализированной помощи пациентам, испытывающим боль. Еще в 1986 г. на базе кафедры нервных болезней стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова в ГКБ № 50 г. Москвы было открыто высокоспециализированное проблемно-ориентированное неврологическое отделение для пациентов с хроническими болевыми синдромами в области головы, лица и полости рта. На момент создания наше отделение было единственным в своем роде в СССР, оно и сейчас остается уникальным.

В Евросоюзе подобные противоболевые медицинские учреждения есть в каждом городе с населением свыше 100 тыс. человек, у нас же в государстве с населением около 150 млн таких центров всего 40. В основном все эти учреждения коммерческие, они не входят в централизованную систему оказания помощи пациентам с болевыми синдромами и работают в соответствии с собственными представлениями о терапии боли.

Мы решили сделать следующий шаг и открыть на базе нашего отделения проблемно-ориентированный противоболевой центр. Он был создан для работы с пациентами с болями в области головы, лица и полости рта, но у нас есть все воз-

можности для того, чтобы принимать также пациентов с болевыми синдромами других локализаций.

– Каков алгоритм оказания помощи пациентам с болью?

– Работа в нашем центре нацелена на подбор эффективной схемы лечения. Часто к нам обращаются пациенты с так называемыми дисфункциональными болевыми синдромами. В рамках традиционной классификации выделяют нейропатическую, ноцицептивную и психогенную боль, в реальной клинической практике мы имеем дело со смешанными (дисфункциональными) болями, представляющими серьезную проблему.

Как правило, пациенты с хроническими болями госпитализируются в период экзacerbации. Прежде всего мы назначаем им короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов, они необходимы, чтобы быстро переломить ситуацию, уменьшить выраженность болевого синдрома. Затем пациента консультируют нейропсихолог и клинический психолог, они определяют, какие из психопатологических феноменов доминируют у больного, насколько выражены, например, депрессивные симптомы, фобические проявления или истероидные черты. Это позволяет подобрать оптимальные для пациента лекарственные средства, например, антидепрессанты с выраженным противоболевым эффектом. При некоторых формах боли, например, при невралгии тройничного нерва, первой линией терапии по-прежнему остаются антиконвульсанты. Недавно появилось новое перспективное поколение антиконвульсантов, которые эффективны при нейропатической боли. Очень важно, чтобы лечение было комплексным и пациенты с болевыми синдромами получали не только медикаментозную помощь. Именно поэтому при необходимости используются электростимуляция, метод обратной биологической связи, психотерапия...

– Могут ли выполнять функции противоболевых центров обычные неврологические отделения больниц?

– В неврологические отделения общего профиля помимо пациентов с болевыми синдромами госпитализируются больные с самыми разными заболеваниями, от эпилепсии до рассеянного склероза. Однако пациенты с болевыми синдромами нуждаются в особой тактике лечения, поэтому врачи, работающие с такими пациентами, должны учиться по специальной программе, как это делается на Западе. Организовать эффективную систему помощи пациентам, страдающим болью, не получится, если не внести изменения в отечественную систему подготовки неврологов.

Существует еще одна проблема. В России пациентов с болью лечат врачи самых разных специальностей. Скажем, женщины с синдромом тазовых болей, нередко развивающимся на фоне эндометриоза, наблюдаются исключительно у гинеколога, а мужчины, страдающие хроническим простатитом, – у уролога. С одной стороны, пациентам, у которых болевой синдром развился в связи с соматическим заболеванием, не обойтись без помощи профильного врача. С другой – узкие специалисты не всегда разбираются в тонкостях лечения хронических болевых синдромов. Именно поэтому мы открыли междисциплинарный Центр боли. В сотрудничестве с гинекологами мы занимаемся проблемами лечения тазовых болей у женщин, с терапевтами – болевыми феноменами при ревматологических процессах, с кардиологами – болями в области сердца, кардионеврозами и так далее. Мы поставили непростую задачу, таких клиник в мире меньше десяти. Если нам удастся воплотить все задуманное, то это станет большой победой не только для врачей, но и для пациентов, которые будут получать действительно квалифицированную помощь.

Неврология



Смоленская
государственная
медицинская
академия, кафедра
неврологии,
физиотерапии
и рефлексотерапии
ФПК и ППС

Возможности современной фармакотерапии дисфункциональных болевых синдромов

А.П. Рачин, А.А. Логвинова

Адрес для переписки: Андрей Петрович Рачин, andrey-ratchin@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы лечения хронических болевых синдромов. Отмечается, что первой линией терапии является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, которые характеризуются анальгетическим, антипиретическим и периферическим противовоспалительным действием. Подчеркивается, что при выборе препарата необходимо основываться на соотношении польза/риск, учитывать возможные факторы риска развития нежелательных реакций и контролировать продолжительность приема.

Ключевые слова: дисфункциональный болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Проблема лечения дисфункциональных болевых синдромов является одним из самых актуальных вопросов современной клинической неврологии. Известно, что почти половина всего населения Земли испытывает хронические или рецидивирующие дисфункциональные боли. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (от 11,3 до 40%) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи [1]. В большинстве случаев причиной снижения работоспособности в возрасте 40–50 лет является хроническая боль в спине. Однако только 20–30% пациентов

с болью в спине прибегают к медицинской помощи, около 50% пациентов эффективного обезболивания не получают, и примерно у 20% пациентов боль переходит в хроническую стадию.

Единого алгоритма терапии хронической дисфункциональной боли не существует, в связи с чем распространение получили различные методы лечения. Выбор лекарственных средств очень часто не зависит от симптомов, беспокоящих пациента, и его диагноза, а обусловлен предпочтениями врача. Между тем неправильный выбор лечебной тактики, а также частая смена препаратов, использование одного лекарст-

венного средства за другим ведут к полипрагмазии, увеличивают риск развития нежелательных лекарственных реакций и толерантности к препаратам, а в конечном итоге снижают эффективность терапии. В результате происходит хронизация дисфункционального болевого синдрома. Если достичь контроля над болью не удалось, боль приобретает черты самостоятельного заболевания, лечение которого требует совершенно иных подходов; при этом первоначальной задачей будет повышение приверженности пациента к лечению. Немаловажным аспектом проблемы хронической боли также является ее высокая экономическая значимость как для пациентов, так и для общества. Необходимо учитывать не только прямые расходы на лечение, выплату пособий по инвалидности, но и не прямые расходы, связанные с освобождением от уплаты налогов, потерями квалифицированных специалистов, а также бремя социальных и экономических проблем, которое ложится на прекращающих работу пациентов и членов их семей.

Таким образом, основные усилия врачей должны быть направлены на предотвращение хронизации болевых синдромов. В этой связи быстрое и максимально



полное купирование острой боли относится к числу первоочередных задач фармакотерапии большинства острых и хронических заболеваний. Эффективность купирования боли также является важнейшим критерием качества медицинской помощи и квалификации лечащего врача.

По мнению многих специалистов, качество лечения острой боли может быть улучшено и без разработки новых препаратов и методов лечения. Прежде всего обезболивание должно отвечать основным принципам, которые были сформулированы Т. Cramond и М. J. Eadie (1992):

1. Уменьшение болевой афферентации (ноцицепции): ослабление возбуждения рецепторов, увеличение порога болевой чувствительности (угнетение образования новых простагландинов, подавление активности симпатoadренальной системы), блокада проведения импульсов от рецепторов по нервным путям. Клинически лечение направлено на уменьшение воспалительного отека и восстановление поврежденных тканей. Наиболее эффективны при этом препараты, влияющие на синтез простагландинов (ненаркотические анальгетики, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) и обеспечивающие снижение концентрации субстанции P в окончаниях волокон, проводящих болевую импульсацию.
2. Модуляция сенсорных входов. При увеличении импульсации по толстым нервным волокнам уменьшается болевая афферентация. Возможно применение аппликаций препаратов стручкового перца, снижающих концентрацию субстанции P в задних рогах, а также возможно использование ряда других подходов: введение опиатов системно или локально (эпидурально или субдурально), что обеспечивает усиление энкефалинергического торможения болевой импульсации (противоболевая защита); электростимуляция

и другие методы физической стимуляции (физиотерапевтические процедуры, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, массаж и др.), применение препаратов, воздействующих на ГАМК-ергические структуры (баклофен, тизанидин, габапентин); а также противосудорожных препаратов (карбамазепин, дифенин, ламотриджин, вальпроаты и бензодиазепины) [2].

3. Угнетение или деструкция центров патологической болевой импульсации в центральной нервной системе (ЦНС). Применяется хирургическое стереотаксическое разрушение соответствующих восходящих путей и ядер таламуса, а также электрическая стимуляция задних столбов и различных церебральных структур через хронически вживленные электроды.

4. Устранение психогенной болевой патологической доминанты, коррекция болевого поведения. При этом воздействие оказывается на психологические (и одновременно на нейрохимические) компоненты боли с применением психотропных фармакологических препаратов (антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики). Кроме того, используются психотерапевтические методы.

Наиболее выраженным обезболивающим эффектом среди препаратов, снижающих синтез алгогенов, обладают ненаркотические анальгетики и НПВП. Ненаркотические анальгетики представлены салицилатами (ацетилсалициловая кислота), производными пиразолона (амидопирин) и парааминофенола (ацетаминофен). К НПВП относятся производные салициловой, уксусной, пропионовой и антралиновой кислот [3].

Анальгетические, противовоспалительные и антипиретические свойства указанных препаратов обусловлены ослаблением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) как в периферических тканях, так и в

структурах ЦНС [4]. При повреждении тканей под влиянием фосфолипазы A_2 арахидоновая кислота в большом количестве выделяется из фосфолипидов клеточных мембран, окисляется ЦОГ до циклических эндопероксидов, которые под влиянием ферментов простагландинизомеразы, тромбосансинтетазы и простаглантинсинтетазы превращаются соответственно в простагландины, тромбосан A_2 и простаглицлины [5]. Простагландины сами по себе не вызывают боль, но, активируя простагландиновые рецепторы, сопряженные с G-белком, оказывают центральное и периферическое сенситизирующее действие. На периферии они повышают чувствительность болевых рецепторов, модулируя потенциалзависимые и лигандрегулируемые ионные каналы, а в задних рогах спинного мозга облегчают синаптическую передачу, в том числе воздействуя на тормозные глициновые рецепторы.

Открытие двух изоформ ЦОГ позволило лучше понимать механизмы, лежащие в основе эффективности и токсичности НПВП [6, 7]. Как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 продуцируются и в периферических тканях, и в клетках ЦНС. Под влиянием ЦОГ-1 осуществляется синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций. ЦОГ-2 образуется в зоне воспаления и в клетках спинного и головного мозга под действием повреждающих стимулов с периферии. Ненаркотические анальгетики и большинство НПВП блокируют активность обеих форм ЦОГ [6]. Отмечено, что при ингибировании ЦОГ обоих типов противовоспалительные эффекты напрямую связаны с угнетением ЦОГ-2, а подавление ЦОГ-1 часто приводит к развитию нежелательных побочных явлений со стороны пищеварительного тракта, почек и органов кроветворения. Для «стандартных» неселективных НПВП характерны как эффективность воздействия, так и токсичность, поскольку они оказывают влияние на активность обеих изоформ ЦОГ.

Неврология



Ингибирование ЦОГ следует рассматривать только как избирательный механизм действия НПВП. Эти лекарственные препараты взаимодействуют и с другими рецепторами и активными системами в случае воспаления и возникновения болевого синдрома, включая эндоканнабиноиды, азотную кислоту и моноаминергические и холинергические каналы на уровне ЦНС в местах воспаления и кровеносных сосудах. Среди молекул с провоспалительной активностью, участвующих в этих процессах, центральное место занимает список простагландинов (главным образом простагландин E_2), однако недавние исследования доказали значимость других факторов, среди которых необходимо упомянуть цитокины, кислородные радикалы и нейропептиды. Таким образом, важнейшим классом лекарств, используемых для патогенетической терапии болевого синдрома (особенно в ситуациях, когда развитие боли тесно связано с процессами тканевого воспаления), являются нестероидные противовоспалительные препараты.

По некоторым данным, каждый год в мире выписывается более 60 млн рецептов только на неаспириновые НПВП. Однако реальное количество пациентов, принимающих НПВП, значительно выше в связи с широким использованием препаратов безрецептурного отпуска. Так, только в США более 13 млн человек ежедневно принимают НПВП. По прогнозам, количество людей в мире, получающих НПВП, будет возрастать по мере старения населения, увеличения распространенности поражений опорно-двигательного аппарата и других патологических состояний [8].

Таким образом, НПВП эффективны при ноцицептивной боли, обусловленной процессами воспаления. Длительно существующая периферическая ноцицепция может привести к формированию вторичной гипералгезии, центральной сенситизации, способствующих хронизации боли.

Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли.

При назначении НПВП необходимо стремиться к достижению баланса эффективности и безопасности. В настоящее время сформулированы некоторые общие принципы рационального применения НПВП. Во-первых, любой НПВП по эффективности должен достоверно превосходить плацебо (а во многих случаях и простые анальгетики – парацетамол) и по крайней мере не уступать ацетилсалициловой кислоте в высоких дозах. Во-вторых, эффект препарата должен отмечаться примерно у двух третей пациентов с болями различной природы. В-третьих, индивидуальный ответ на НПВП у каждого пациента может различаться, поэтому нередко необходим подбор наиболее эффективного препарата. Для оценки эффективности НПВП следует принимать не менее 2 недель в оптимальной терапевтической дозе. Полагают, что при индивидуальном подборе препарата число пациентов, «отвечающих» на НПВП, может увеличиться до 90%. Назначая НПВП при острой боли в спине, следует непрерывно наблюдать за динамикой боли и по мере ее купирования приступить к активизации пациента и постепенному увеличению физической нагрузки [9].

Одним из современных нестероидных противовоспалительных препаратов является нимесулид (Нимесил®). Нимесулид разработан на основе сульфониамида (4-нитро-2-феноксиметан сульфанилид, или $C_{13}H_{12}N_2O_5S$). Следует отметить, что это лекарственное средство было впервые получено за несколько лет до «эры селективных ингибиторов ЦОГ-2». Лишь в 1994 г. обнаружено, что нимесулид действует преимущественно на ЦОГ-2. Несмотря на то что нимесулид обладает более выраженным эффектом в отношении ЦОГ-2, он оказывает комплексное, но при этом сбалансированное влияние на обе формы циклоок-

сигеназы. ЦОГ-1 также участвует в развитии воспаления, поэтому подавление ее активности может рассматриваться как положительное свойство. Кроме того, нимесулид обладает особым терапевтическим преимуществом, поскольку ингибирует ЦОГ-1 именно в очаге воспаления и боли, не влияя на этот фермент в желудке и почках. В терапевтических концентрациях нимесулид ингибирует 88% активности ЦОГ-2 и 45% активности ЦОГ-1. При этом если воздействие на ЦОГ-1 прекращается по истечении 24 ч, то воздействие на ЦОГ-2 продолжается намного дольше [10], и это различие сохраняется также при длительном применении [11]. Таким образом, нимесулид составляет конкуренцию новым дорогостоящим препаратам, синтезированным с учетом механизма избирательного подавления активности ЦОГ.

Среди прочих механизмов, принимающих участие в противовоспалительной деятельности, особый интерес вызывает способность молекулы нимесулида существенно уменьшать высвобождение фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и др. [12]. Все эти медиаторы присутствуют в месте локализации воспалительного процесса и играют активную роль в развитии воспаления, а также передаче и усилении болевых ощущений.

Таким образом, все указанные свойства позволяют широко применять нимесулид в качестве противовоспалительного лекарственного средства в неврологической, ревматологической, хирургической, травматологической и ортопедической практике.

В ходе многочисленных контролируемых клинических испытаний была доказана высокая эффективность использования нимесулида как противовоспалительного средства при остеоартрозе [13–15], у пациентов с послеоперационным болевым синдромом [16], синдромом тазовых болей [17], острых болей в нижней части спины. Так, в сравнительном исследовании с участием 104 па-

нимесулид **Нимесил**[®]



Точность попадания в цель!

- Гранулированная форма – быстрый результат¹
- Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁴

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118 (3): 177–182.

2. Rainsford KD. Inflammofarmacology 14 (2006): 120–137;

3. Bianchi M, Broggin M. Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37–46.

4. Laporte JR et al. Drug Safety 2004; 27 (6): 411–420.



Отпускается по рецепту

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 09.12.2009)

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



В ходе контролируемых клинических испытаний была доказана высокая эффективность использования нимесулида как противовоспалительного средства при остеоартрозе, у пациентов с послеоперационным болевым синдромом, синдромом тазовых болей, острых болей в нижней части спины.

пациентов нимесулид в дозе 100 мг 2 раза в сутки превзошел ибупрофен в дозе 600 мг 3 раза в сутки по выраженности обезболивающего эффекта и восстановлению функции позвоночника [18]. По данным L.M. Konstantinovic и соавт., обезболивающая эффективность нимесулида при острой боли в спине и люмбаго в сочетании с лазеротерапией была достоверно выше, чем в двух других группах, в одной из которых пациенты принимали только нимесулид, а в другой был назначен нимесулид вместе с имитацией лазеротерапии. Болевой синдром, однако, значительно уменьшился в каждой из групп, в спине – на 44, 18 и 22 мм, в ноге – на 33, 17, 20 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Отмечена хорошая переносимость лечения [19].

В отличие от многих других НПВП молекула нимесулида имеет слабощелочные свойства, что затрудняет ее проникновение в слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта, снижая до минимума риск контактного повреждения. Однако благодаря своим химическим качествам нимесулид может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления, имеющих кислую реакцию среды (например, в воспаленном суставе), в большей концентрации, чем в плазме крови [20].

Несмотря на несомненную клиническую эффективность, применение НПВП имеет свои ограничения.

Это связано с тем, что даже кратковременный прием этих препаратов в небольших дозах может приводить к развитию побочных эффектов, которые в целом встречаются примерно в 25% случаев, а для 5% больных могут представлять серьезную угрозу для жизни [10].

Основным побочным действием практически всех НПВП является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. В настоящее время выделен специфический синдром – НПВП-гастроуденопатия. Появление этого синдрома, с одной стороны, связано с локальным повреждающим влиянием НПВП (большинство из них является органическими кислотами) на слизистую оболочку желудка и кишечника, с другой стороны, обусловлен ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов. При этом торможение синтеза простагландинов в слизистой оболочке уменьшает опосредованную простагландинами выработку защитной слизи и бикарбонатов, что приводит к появлению эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией. Клинические симптомы при НПВП-гастроуденопатии почти у 60% больных отсутствуют, что, по-видимому, связано с анальгезирующим действием препаратов [21]. Ежегодное число госпитализаций по причине кровотечения или перфорации ЖКТ в результате приема НПВП насчитывает приблизительно 400 на 100 тыс. человек по сравнению с ежегодным числом госпитализаций по причине гепатопатии 30 на 100 тыс. человек [22]. Данные многоцентрового контролируемого исследования J.R. Laporte и соавт., в ходе которого был выявлен риск кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), показали, что среди оцениваемых НПВП этот риск был минимален у нимесулида, ибупрофена и ацеклофенака [23].

Факторами риска развития НПВП-гастропатий являются возраст старше 60 лет, курение, зло-

употребление алкоголем, наличие в анамнезе заболеваний ЖКТ, сопутствующий прием глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВП, высокие дозы или одновременный прием двух или более НПВП.

Второй по значимости группой нежелательных реакций НПВП является нефротоксичность. В результате блокады синтеза простагландина E_2 и простаглицлина в почках происходит сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока, что приводит к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза. Это может приводить к нарушениям водно-электролитного обмена: задержке воды, отекам, гипернатриемии, гиперкалиемии, росту уровня креатинина в сыворотке, повышению артериального давления. Наиболее опасны в этом отношении индометацин, фенилбутазон, бутадиион. Возможно также прямое воздействие на паренхиму почек с развитием интерстициального нефрита. Наиболее опасными являются фенилбутазон, метамизол, индометацин, ибупрофен. Факторами риска нефротоксичности являются возраст старше 65 лет, цирроз печени, предшествующая почечная патология, снижение объема циркулирующей крови, длительный прием НПВП, сопутствующий прием диуретиков, сердечная недостаточность, артериальная гипертония. Следует также иметь в виду возможность развития гематотоксичности, коагулопатии, гепатотоксичности, аллергических реакций.

Таким образом, при выборе НПВП врачам необходимо соотносить пользу/риск для каждого отдельного пациента, учитывать возможные факторы риска развития нежелательных реакций и контролировать сроки приема противовоспалительных препаратов, в частности, для нимесулида максимальная продолжительность непрерывного лечения составляет 15 дней [24]. *



Литература

1. 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.
2. Баринов А.Н. Комплексное лечение боли // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 4. С. 215–220.
3. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Медицина, 1993. 544 с.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000. 142 с.
5. Кукушкин М.Л. Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 10. С. 827–832.
6. Geisslinger G., Yaksh T.L. Spinal actions of Cyclooxygenase isozyme inhibitors // *Progress in pain research and management* / Ed. by M. Devor, M.C. Rowbotham, Z. Wiesenfeld-Hallin. Seattle: IASP Press, 2000. Vol. 16. P. 771–785.
7. Hawkey C.J. COX-2 inhibitors // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9149. P. 307–314.
8. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы // *Русский медицинский журнал*. 2002. Т. 10. № 4. С. 206–212.
9. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход: руководство для врачей разных специальностей. М.: АММ ПРЕСС, 2012. 372 с.
10. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Балабанова Р.М. и др. Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических заболеваний: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама // *Клиническая медицина*. 1996. № 4. С. 4–8.
11. Cullen L., Kelly L., Connor S.O. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1998. Vol. 287. № 2. P. 578–582.
12. Bianchi M., Broggini M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib // *Int. J. Clin. Pract*. 2007. Vol. 61. № 8. P. 1270–1277.
13. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery // *Clin. J. Pain*. 2007. Vol. 23. № 7. P. 565–570.
14. Herrera J., Gonzalez M. Comparative evaluation of the effectiveness and tolerability of nimesulide versus rofecoxib taken once a day in the treatment of patients with knee osteoarthritis // *Am. J. Ther*. 2003. Vol. 10. № 6. P. 468–472.
15. Omololu B., Alonge T., Ogunlade S.O. et al. Double blind clinical trial comparing the safety and efficacy of nimesulide (100 mg) and diclofenac in osteoarthritis of the hip and knee joints // *West Afr. J. Med*. 2005. Vol. 24. № 2. P. 128–133.
16. Alotti N., Bodo E., Gombocz K. et al. Management of post-operative inflammatory response and pain with nimesulide after cardiac surgery // *Orv. Hetil*. 2003. Vol. 144. № 48. P. 2353–2357.
17. Неймарк А.И., Яковец И.А., Алиев Р.Т. Найз (нимесулид) в комбинированном лечении больных с хроническим небактериальным простатитом с хроническим тазовым болевым синдромом // *Урология*. 2004. № 5. С. 31–34.
18. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L. et al. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // *Spine*. 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
19. Konstantinovic L.M., Kahjun Z.M., Milovanovic A.N. et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Photomed. Laser Surg*. 2010. Vol. 28. № 4. P. 555–560.
20. Рябинкина Т.С. Роль нимесулида в практике врачей хирургического профиля // *Consilium Medicum. Приложение «Хирургия»*. 2009. № 2. С. 3–5.
21. Щекина Е.Г., Дроговоз С.М., Страшный В.В. НПВС – проблемы безопасности // *Провизор*. 2003. № 4. С. 8–12.
22. 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.
23. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Saf*. 2004. Vol. 27. № 6. P. 411–420.
24. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A. et al. Nimesulide: 25 years later // *Minerva Med*. 2010. Vol. 101. P. 285–293.

Неврология

Up-to-date drug therapy of dysfunctional pain syndromes

A.P. Rachin, A.A. Logvinova

Smolensk State Medical Academy, Department of Neurology, Physical Therapy and Reflexotherapy of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining

Contact person: Andrey Petrovich Rachin, andrey-rachin@mail.ru

The treatment of chronic pain syndromes is discussed. Non-steroidal anti-inflammatory (NSAI) agents are considered to be first-line therapy due to their analgetic, antipyretic and peripheral anti-inflammatory effects. For proper NSAI drug choice, risk-benefit ratio should be estimated taking into account possible risk factors for adverse events. Treatment duration should be as short as possible.

Key words: *dysfunctional pain syndromes, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide*



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.Е. Евдокимова,
кафедра нервных
болезней
стоматологического
факультета

Современные стратегии терапии атипичных лицевых болей

М.Н. Шаров, О.Н. Фищенко

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Фищенко, of177@bk.ru

В статье приведены результаты исследования эффективности комбинированной обезболивающей и противотревожной терапии у пациентов с атипичными лицевыми болями. Показано, что комплексное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в сочетании с анксиолитиками (Тенотен) способствовало более выраженному снижению болевого синдрома за счет стабилизации эмоционального фона и позволяло быстрее улучшить состояние больных и повысить их качество жизни.

Ключевые слова: прозопалгия, дисфункциональный болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, анксиолитик

Актуальность проблемы

Атипичные лицевые боли в структуре всех болевых синдромов занимают обособленное место ввиду их специфичности. Прозопалгии ассоциируются с высокой частотой рецидивов, риском формирования хронической боли. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что наряду с болевыми синдромами различной локализации и головными болями атипичные лицевые боли являются одной из причин утраты трудоспособности. Следует отметить, что в основном прозопалгиями страдают женщины трудоспособного возраста (от 27 до 50 лет). Кроме того, диагностика и лечение атипичных болевых синдромов характеризуются значительными материальными затратами как на амбулаторную, так и на стационарную помощь. Это связано с тем, что традиционное обследование не позволяет выявить причину боли и диагностика прозопалгии представляет определенные затруднения на догоспитальном этапе. Кроме того, атипичные лицевые боли имеют тенденцию к хронизации и протекают на фоне психологического дискомфорта, социальной дезадаптации, длительных эмоциональных переживаний, стрессов (а порой являются причиной возникновения болевого синдрома), что повышает расходы на проводимое лечение. При этом, как свидетельствуют результаты фармакоэкономических исследований, объемы этих затрат постоянно возрастают. Анализируя долю прозопалгий среди всех болевых синдромов в популяции и связанные с ними материальные

затраты, следует учитывать, что часть больных по ряду обстоятельств не обращаются за медицинской помощью, предпочитая советоваться с родственниками, близкими людьми, ищут помощь на интернет-форумах. Это искажает представление о реальных затратах на лечение данного контингента больных в популяции [1–2].

Патогенез дисфункциональных болей

Из всех прозопалгий 75% составляют болевые синдромы, вызванные мышечно-тоническим и дисфункциональным компонентами [3]. При этом сам термин «дисфункциональная боль» является дискуссионным, поскольку граница между «функциональным» и «органическим» становится все призрачнее. Понимание патогенеза дисфункционального болевого синдрома лица имеет чрезвычайно важное значение для проведения адекватной терапии. Главное отличие дисфункционального типа боли от ноцицептивной и нейропатической заключается в том, что традиционное обследование не позволяет выявить причину боли или органические заболевания, которые могли бы ее вызвать. Решающее значение в патогенезе дисфункциональной боли имеют не органические заболевания или повреждения, а психологические, социальные факторы и эмоциональный стресс. Именно



они играют ключевую роль в нарушении адекватной работы нисходящих норадренергической и серотонинергической систем, в результате чего обычные неболевые стимулы начинают восприниматься как болевые. Кроме того, в специальных исследованиях продемонстрировано, что дисфункциональный компонент боли может развиваться у части больных при длительно персистирующих периферических болевых синдромах.

Причинно-следственные соотношения хронической дисфункциональной боли и психогенных факторов различны. Длительно существующий болевой синдром вызывает отрицательные эмоции, нарушает сон, ограничивает возможности больного, снижает качество его жизни и, соответственно, может стать причиной формирования тревоги, а впоследствии и депрессивных расстройств. Развитие тревоги при хронической боли чаще происходит у пациентов, преувеличивающих значимость своего заболевания. Присоединяющаяся к боли тревога ухудшает переносимость боли, усиливает ее и способствует ее хронизации. Появление тревоги и депрессии при болевых синдромах может быть спровоцировано лекарственной терапией. Так, длительный прием препаратов с анальгетическим эффектом, в частности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), может приводить к формированию тревожно-депрессивной симптоматики.

В настоящее время пересмотрены взгляды на роль психогенных факторов в развитии атипичных прозопалгий [4]. Наиболее характерным клиническим проявлением атипичной прозопалгии дисфункционального генеза является наличие болевого синдрома, не соответствующего расположению ветвей тройничного нерва, отсутствие пароксизмальности и четкой зависимости от провоцирующих факторов (по сравнению с тригеминальной невралгией), отсутствие ответа на стандартную терапию.

Критерии диагностики прозопалгии

При наблюдении пациента с дисфункциональным болевым синдромом, локализуемым в орорфациальной области, необходимо исключать наличие тригеминальной невралгии, герпетическое поражение черепных нервов, новообразования лицевого скелета, последствия стоматологических вмешательств челюстно-лицевой зоны, а также демиелинизирующий процесс в головном мозге.

Главное в диагностике атипичных лицевых болей – тщательный сбор анамнеза. К сожалению, параклинические методы диагностики не являются основными и в большинстве случаев не выявляют органического поражения мозга. Однако методы нейровизуализации могут быть рекомендованы в случае усиления болевого синдрома, изменения характера прозопалгии, отсутствия положительного эффекта от терапии.

Наибольшие затруднения испытывает врач, сталкиваясь с хроническим затяжным характером соматизированных депрессий, которые выделяются под названием дистимий. Дистимией называют хроническую невротическую неглубокую депрессию с повышенным тревожным фоном настроения, длящуюся не менее двух лет. Именно при дистимии на первый план в клинической картине часто выходят хронические болевые синдромы различной локализации.

Хроническая боль часто становится самостоятельным заболеванием, являясь единственным симптомом, длительно беспокоящим пациента, и зачастую причину этой боли определить так и не удается, то есть для хронического болевого синдрома свойственно отсутствие прямой связи с органической патологией. Хронической болью страдают в среднем 15–20% общей популяции населения. Известно, что большинство пациентов с тревожной страдают хроническими болевыми синдромами, часто диффузного характера. И наоборот, боль часто ведет к появлению тревожности и напряженности, которые сами по

себе способствуют усилению восприятия боли. Любое хроническое заболевание, сопровождающееся болью, влияет на эмоции и поведение человека. Хроническая боль, при которой тревога и депрессия являются основными симптомообразующими факторами, имеет свои особенности [5].

1. Клиническая феноменология болевого синдрома не отвечает критериям ни одного из известных соматических или неврологических заболеваний. Многочисленные диагностические исследования не выявляют текущего органического заболевания, которое могло бы объяснить болевой синдром.

2. Важной характеристикой боли является ее длительность. Международная ассоциация боли предлагает считать хронической болью ту боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления и длится не менее трех месяцев. В соответствии с критериями DSM-IV предлагается увеличить срок болевого синдрома до шести месяцев. Вопрос об отнесении болевого синдрома к хроническому решается индивидуально, исходя из предшествующей клинической картины и клинической феноменологии собственно болевого синдрома.

3. Хроническая боль может носить или постоянный, или рецидивирующий характер. Боль возможно отнести к хронической, даже если она непостоянна и возникает лишь эпизодически, но не реже 15 дней в месяц.

4. Для хронических болей тревожно-депрессивного генеза характерна сенестопатическая окраска боли – жжение, мурашки, чувство холода, «ползание и шевеление под кожей».

5. Хронические болевые синдромы обычно имеют не одну локализацию. Так, у больного с хроническими головными болями могут выявляться и предменструальные боли, и периодические боли в пояснице и т.д.

6. Поведение больных с психогенной болью имеет свою специфику, которая определяется прежде всего внутренней картиной бо-

Неврология



лезни с убежденностью больного в наличии у него органического соматического или неврологического заболевания.

7. У пациентов с психогенной болью выявляется так называемый болевой анамнез – эпизоды болей в разных частях тела в прошлом. Нередко у этих пациентов в анамнезе имелись близкие родственники, длительно страдавшие болями. После выявления особенностей хронического болевого синдрома, которые позволяют заподозрить психогенный характер боли, следует проанализировать психическое состояние больного.

Наконец, боль и тревога могут иметь независимое друг от друга происхождение. В любом из перечисленных случаев сосуществующую боль и депрессия всегда усугубляют друг друга, формируя типичный порочный круг: боль – тревога/депрессия – боль – тревога/депрессия.

Терапия атипичных лицевых болей

Вероятность развития болевого синдрома, длительность течения и степень его выраженности в значительной степени определяются эмоциональным состоянием больных, о чем было сказано выше, в частности наличием тревожных, депрессивных нарушений, рядом психосоциальных факторов. Некоторые личностные особенности пациента: повышенная тревожность, избыточное чувство ответственности, сниженный эмоциональный фон – играют не последнюю роль в формировании и становлении миофасциального болевого синдрома лица и атипичных лицевых болей дисфункционального генеза. Своевременное распознавание этих индивидуальных особенностей, определение их роли в запуске болевого синдрома позволяют выбрать оптимальную рентабельную терапию, сократить сроки лечения, снизить вероятность хронизации боли.

Еще одной характеристикой дисфункционального болевого синдрома является его интенсивность. Выделяют слабые, умеренные

и сильные боли. Эта характеристика также учитывается при выборе анальгетической терапии. Для усиления обезболивающего эффекта часто приходится прибегать к комбинированной терапии препаратов различных классов. Принимая во внимание тот факт, что психогенная составляющая в развитии дисфункционального болевого синдрома играет ведущую роль, необходимо воздействие в первую очередь на негативную установку больного на течение заболевания.

Возможности препаратов, регулирующих активность белка S100

Существует взаимосвязь между развитием тревожных, депрессивных и других невротических расстройств и мозгоспецифическим белком S100, который экспрессируется и секретируется клетками микроглии и астроцитами. Белок S100 играет важную роль в реализации основных функций нейронных систем головного мозга, таких как генерация и проведение нервного импульса, регуляция синоптических и метаболических процессов, пролиферация и дифференцировка нейронов и клеток глии. В этой связи перспективным направлением в терапии невротических расстройств является применение препаратов, регулирующих активность белка S100.

Принципиально новым способом регуляторного воздействия представляется использование антител к белку S100. Так, препарат Тенотен содержит релиз-активные антитела к S100. Тенотен модифицирует функциональную активность белка S100, что обеспечивает нейротрофическое действие препарата, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности, препятствует развитию невротических и неврозоподобных состояний. Отсутствие седативного и миорелаксирующего эффекта, сочетаемость с другими препаратами обуславливают перспективность применения препарата для купирования невротических симптомов, сопровождающих различные соматические заболе-

вания. Фармакологические эффекты Тенотена включают также стрессопротективное действие, регуляцию энергетического метаболизма нейронов, влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток головного мозга. Кроме того, Тенотен обладает широким спектром психотропной, нейротропной, вегетомодулирующей активности. Взаимодействуя с ГАМК-А-бензодиазепиновым рецепторным комплексом, Тенотен оказывает ГАМК-миметический эффект. Препарат не вызывает заторможенности, дневной сонливости, мышечной расслабленности, зависимости и связанного с ней синдрома отмены даже при длительной терапии, поэтому может быть использован у людей, ведущих активный образ жизни, у людей, в профессии которых требуется особая концентрация внимания, например водителей, работников с точными механизмами и др.

Цель, материал и методы исследования

Целью проведенного исследования было изучение уровня тревожности пациентов с хроническими дисфункциональными болевыми синдромами на примере пациентов с лицевыми болями. В исследовании приняли участие 149 пациентов (43 мужчин и 106 женщин) с хроническими атипичными лицевыми болями в возрасте от 40 до 68 лет. Критерием отбора было наличие атипичной лицевой боли по МКБ-10 (G50.1. Атипичная лицевая боль), определяющейся как персистирующая боль в области лица, не имеющая признаков невралгий черепных нервов и не ассоциированная с объективными симптомами или органическими заболеваниями.

Пациенты были протестированы на наличие признаков тревоги при сборе жалоб и данных анамнеза, а также с помощью специализированных шкал. Всем пациентам проводилась оценка уровня боли и уровня тревожности для определения взаимодействия двух этих параметров. Для оценки уровня



болевого синдрома использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Выраженность болевого синдрома в среднем составила $4,6 \pm 0,9$ балла по ВАШ. Для определения уровня тревоги использовались шкалы Гамильтона и Спилбергера (для уточнения уровня личностной тревожности и реактивной тревоги на момент обследования).

В исследовании не включались пациенты с декомпенсированной соматической патологией, острыми респираторными вирусными инфекциями, ранним реconvalesцентным периодом после перенесенных вирусных инфекций, гемодинамически значимыми сосудистыми мальформациями брахиоцефальных сосудов, очаговыми поражениями нервной системы и наличием травматических костных дефектов черепа и шейного отдела позвоночника.

В последующем все пациенты были разделены на две группы: пациенты основной группы ($n = 103$) получали НПВП (Ксефокам по 8 мг 2 р/сут) в сочетании с анксиолитической терапией (препарат Тенотен по 2 таблетки 3 р/сут), пациенты контрольной группы ($n = 46$) получали только НПВП. Продолжительность терапии в обеих группах составила 10 дней. При выписке всем пациентам основной группы был рекомендован прием препарата Тенотен в течение 3 месяцев.

Оценка эффективности комбинации обезболивающей терапии и анксиолитиков проводилась в стационаре на 10-й день терапии. Через 1 и 3 месяца после начала приема препарата Тенотен было проведено контрольное тестирование пациентов для оценки уровня тревожности и оценки рецидива болевого синдрома.

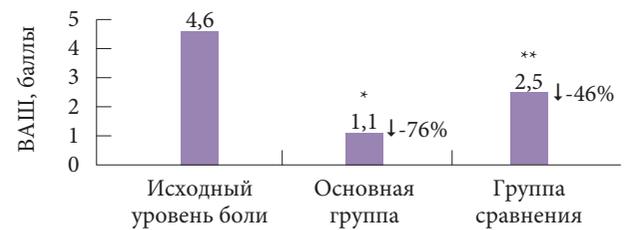
Результаты исследования

Анализ возрастных характеристик пациентов, вошедших в исследование, позволяет утверждать, что атипичные лицеые боли встречаются чаще среди лиц трудоспособного возраста (34% в возрасте 40–50 лет, 42% в возрасте 50–60 лет, 24% старше 60 лет). У подавляюще-

го числа лиц (86,7%) с хроническими дисфункциональными болевыми синдромами клинически были выявлены признаки вегетативной дисфункции, проявляющиеся колебаниями артериального давления (67,5%), наличием склонности к тахикардии (64,9%), ярко-красным стойким дермографизмом (52,9%), наличием сосудистого «ожерелья» (17,8%), гипергидрозом ладоней и стоп (53,6%), дискинезией желудочно-кишечного тракта (20,2%), гипервентиляционным синдромом (33,5%), диссомническими расстройствами (19,2%).

При первичном обследовании пациентов с хроническими прозопалгиями с применением шкалы Гамильтона для оценки тревоги был выявлен высокий уровень тревожности. Важно отметить: чем больше была продолжительность заболевания, тем выше был уровень тревожности. Выраженность уровня тревоги по шкале Гамильтона у пациентов составила в среднем $20,75 \pm 8,3$ балла. Психологическое исследование (с использованием шкалы тревоги Спилбергера) показало наличие выраженных тревожных расстройств у всех пациентов: реактивная и личностная тревога в среднем составили соответственно $45,6 \pm 3,4$ и $46,1 \pm 4,2$ балла.

При оценке уровня боли по шкале ВАШ на 10-й день терапии отмечалось снижение боли в обеих группах, но более выраженное уменьшение болевого синдрома отмечалось среди пациентов основной группы (снижение показателей ВАШ до $1,1 \pm 1,0$ баллов, $p < 0,005$) в сравнении с контрольной группой (снижение показателей ВАШ до $2,5 \pm 1,1$ балла, $p < 0,03$) (рис. 1). По данным психологического исследования по шкале Гамильтона в основной группе отмечено снижение уровня тревоги с $20,75 \pm 8,3$ до $18,5 \pm 5,6$ балла, что составило -11% ($p < 0,03$), в контрольной группе сохранился практически исходный уровень тревоги – $20,3 \pm 5,4$ балла. Следовательно, стабилизация эмоционального фона влияет на динамику показателей болевого синдрома (рис. 2).



* $p < 0,03$

** $p < 0,005$

Рис. 1. Динамика уровня боли по ВАШ в основной группе (НПВП + Тенотен) и группе сравнения (НПВП) через 10 дней от начала терапии (средний балл по группам)



* $p < 0,03$

Рис. 2. Динамика уровня тревоги по шкале Гамильтона по группам (средний балл по группам)

Данные оценки по шкале Спилбергера на 10-й день терапии в группе пациентов, принимающих препарат Тенотен, свидетельствуют о положительной динамике по шкале реактивной тревоги ($35,4 \pm 4,3$ балла, $p < 0,01$) и незначительной положительной тенденции по шкале личностной тревоги ($43,1 \pm 4,5$ балла). В группе пациентов контрольной группы показатели реактивной и личностной тревоги остались без изменения.

В дальнейшем через 1 и 3 месяца от начала терапии было проведено дополнительное тестирование данной группы пациентов по шкале тревоги Гамильтона и по шкале реактивной и личностной тревоги Спилбергера.

Через 1 месяц после начала терапии показатели уровня тревоги по шкале Гамильтона в основной группе составили $14,5 \pm 5,5$ балла, что было меньше на 30% от исходного уровня тревоги ($p < 0,03$), в контрольной группе уровень тревоги по данной шкале существенно не изменился и составил $19,6 \pm 4,6$ балла ($p < 0,05$).

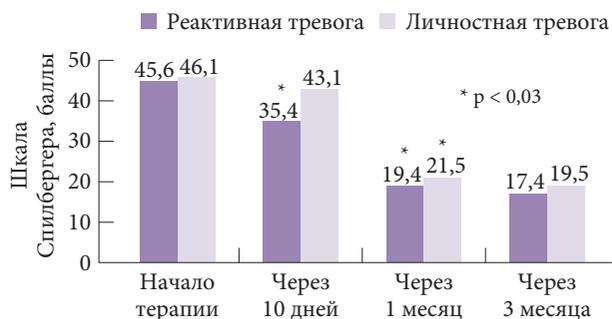


Рис. 3. Динамика уровня реактивной и личностной тревоги по шкале Спилберга в основной группе

По данным шкалы реактивной и личностной тревоги Спилберга через месяц была также отмечена выраженная положительная динамика в основной группе (19,4 ± 2,7 и 21,5 ± 3,1 балла соответственно, p < 0,01) и незначительные изменения в контрольной группе (39,4 ± 2,4 и 39,8 ± 3,4 балла соответственно). Оценка уровня тревоги была проведена и через 3 месяца от начала терапии. Наблюдалась значимая положительная динамика у пациентов, принимающих Тенотен: 13,4 ± 4,2 балла по шкале Гамильтона и 17,4 ± 2,9 и 19,5 ± 3,5 балла по шкале реактивной и личностной тревоги Спилберга соответ-

ственно (рис. 3). В контрольной группе динамика не наблюдалась и показатели остались на уровне предыдущих.

Следует подчеркнуть, что в течение 3 месяцев после проведенной терапии в стационаре у 7 пациентов контрольной группы (16,2%) отмечены рецидивы заболевания, проявляющиеся усилением болевого синдрома, повышением тревожности. В основной группе усиление болевого синдрома не отмечалось.

Выводы

1. Хронический дисфункциональный болевой синдром, как правило, сопровождается повышением уровня тревожности. Комплексное применение НПВП в сочетании с анксиолитиками (Тенотен) в терапии пациентов с хроническим дисфункциональным болевым синдромом способствует более выраженному снижению болевого синдрома за счет стабилизации эмоционального фона и позволяет быстрее улучшить состояние пациентов и восстановить их качество жизни.

2. В ходе проведенного исследования зафиксировано достоверное

снижение уровня тревоги в группе пациентов, принимавших препарат Тенотен. На 10-й день в этой группе уровень тревоги по шкале Гамильтона уменьшился на 11% (p < 0,01), а уровень боли – на 76% (p < 0,01), в то время как у пациентов, не принимающих Тенотен, на фоне базовой терапии НПВП уровень тревоги снизился только на 2% и соответственно уровень боли – на 46% (p < 0,01).

3. Продолжительное (более 1 месяца) применение анксиолитического препарата Тенотен способствует стабилизации эмоционального фона, снижению реагирования на психотравмирующие факторы, что уменьшает опасность возникновения рецидивов и в целом предотвращает хронизацию процесса. Это подтверждается результатами контрольного тестирования через 1 и 3 месяца, которые свидетельствуют о выраженном снижении тревоги (p < 0,01) и отсутствии рецидивов в контрольной группе.

4. В ходе исследования отмечено, что Тенотен не вызывает побочных эффектов и хорошо переносится пациентами. *

Литература

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
2. Neville A., Peleg R., Singer Y. et al. Chronic pain a population-based study // Isr. Med. Assoc. J. 2008. Vol. 10. № 10. P. 676–680.
3. Стояновский Д.Н. Боль в области спины и шеи. К.: Здоров'я, 2002. 392 с.
4. Ярошевский А.А. Интенсивность болевых ощущений и личностная тревожность у пациентов с цервикогенной цефалгией мышечного напряжения // Медицинская психология. 2008. № 4. С. 89–92.
5. Вейн А.М., Воробьева О.В. Болезненный мышечный спазм: алгоритм диагностики и терапии // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 8. С. 438–440.

Current treatment strategies for atypical facial pain

M.N. Sharov, O.N. Fischenko

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Neurology Department of the Dentistry Faculty

Contact person: Olga Nikolayevna Fischenko, of177@bk.ru

Efficacy of analgesic and anxiolytic combination therapy was studied in patients with atypical facial pain. Treatment with combinations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anxiolytic (Tenoten) produced better pain control due to effects on emotional status and resulted in faster patients' quality of life improvement.

Key words: prosopalgia, dysfunctional pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anxiolytic

ТЕНОТЕН

Успокаивающий препарат
с вегетотропным действием

- Успокаивает без сонливости и заторможенности
- Оказывает выраженное вегетотропное действие
- Повышает эффективность терапии соматических заболеваний



materia  medica

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»
Тел./факс (495) 684-43 33
Россия, 127473, г. Москва, 3-ий Самотечный пер., дом 9
www.materiamedica.ru

Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07

Информация для специалистов

Реклама



Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.Е. Евдокимова,
кафедра нервных
болезней
стоматологического
факультета

Эффективность применения Ксефокама при цервикокраниалгии

М.Н. Шаров, О.Н. Фищенко

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Фищенко, of177@bk.ru

Авторами было проведено сравнительное исследование эффективности парентеральных форм лорноксикама (препарат Ксефокам) и диклофенака в терапии пациентов с болями цервикальной и перикраниальной локализации. Исследование показало, что Ксефокам превосходит диклофенак по скорости наступления обезболивающего действия и по профилю безопасности. Таким образом, Ксефокам может быть рекомендован к применению как в виде короткого курса монотерапии в первые дни лечения цервикокраниалгии, так и в комплексном лечении других болевых синдромов, в которых присутствует мышечно-тонический компонент.

Ключевые слова: болевой синдром, цервикокраниалгии, нестероидные противовоспалительные препараты, лорноксикам, диклофенак

Введение

Лечение болевого синдрома, и в частности локализованного в области «голова – шея», представляет собой весьма актуальную проблему, которая часто обсуждается в литературе, посвященной вопросам лечения дорсалгий, вертеброгенных болевых синдромов и др. Цервикокраниалгический болевой синдром характеризуется достаточной стойкостью и длительностью, что влечет за собой развитие психоэмоциональных расстройств и снижение качества жизни [1].

Патофизиология боли

Боль в любом отделе позвоночника – это симптом, а не нозологическая форма, поэтому термины, относящиеся к шейной локализации («цервикалгия», «цервикобрахиалгия» и т.д.) и не только, чаще подразумевают мышечно-тонические болевые синдромы [2, 3]. Избыточный вес, гиподинамия, тяжелая физическая работа, длительные «тонические» нагрузки, связанные с профессиональной деятельностью, могут быть причиной развития цервикокраниалгических боле-

вых синдромов. Обычно интенсивная боль проходит в течение 1–2 недель, но незначительные боли у 66–70% пациентов сохраняются еще в течение приблизительно месяца.

У большинства пациентов цервикокраниалгия обусловлена морфологическими и функциональными изменениями в опорно-двигательном аппарате. Патологические морфологические изменения локализуются в межпозвоночных дисках, телах позвонков. С возрастом межпозвоночные диски теряют воду и протеогликаны, что приводит к снижению высоты диска. Фасеточные суставы испытывают большую нагрузку, уменьшается натяжение связок, что сопровождается гипермобильностью позвоночно-двигательного сегмента. Это приводит к раздражению болевых рецепторов синовиальных оболочек межпозвоночных суставов и, как следствие, к возникновению болевого синдрома. При этом изменения в шейном отделе позвоночника, выявляемые с помощью рентгенограмм, компьютерной и магнитно-резонансной томографий, слабо коррелируют с наличием и интенсивностью цервикалгии. Кроме того, нет чет-



кой корреляции между наличием боли и дискогенными изменениями в определенном отделе позвоночника. Чаще боль возникает при морфо-анатомических изменениях, типичных для спондилолистеза, остеохондроза и других дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника.

Наряду с морфологическими изменениями важную роль в развитии боли играет функциональное обратимое блокирование межпозвонковых суставов в результате статических или динамических нагрузок, микротравм, нефизиологических поз. На появление болевой импульсации мышцы практически всегда реагируют тонической рефлекторной реакцией. Напряжение мышц задней группы шеи, в том числе и перикраниальных, необходимо для создания мышечного корсета с целью иммобилизации пораженного сегмента. Однако при длительном тоническом напряжении мышц последние в конечном итоге сами становятся источниками болевой импульсации. Кроме того, во многих случаях мышцы могут страдать первично. Избыточное напряжение ряда мышечных групп, обусловленное различными причинами, приводит к дисфункции миофасциальных тканей с формированием болевого синдрома. Миофасциальные болевые синдромы могут наблюдаться как вне зависимости от вертеброгенной патологии, так и осложнять вертеброгенные боли.

Таким образом, источниками боли в спине могут быть: капсулы суставов, связки и фасции, мышцы, позвонки (болевы рецепторы обнаружены в надкостнице и кровеносных сосудах), межпозвонковые диски (болевы рецепторы обнаружены в наружной трети фиброзного кольца). От болевых рецепторов – ноцицепторов – вышперечисленных структур болевой импульс поступает в центральную нервную систему (спинной и головной мозг). В головном мозге происходит процесс перцепции – пришедший импульс трансформируется в по-

нятие «боль». Боль, которая формируется по такому патофизиологическому механизму, называется ноцицептивной.

Реже причиной боли в спине является компрессия или ишемия корешка, нерва, спинального ганглия (компрессионная радикулопатия). Это патологическое состояние приводит к более тяжелому и длительному (часто хроническому) болевому синдрому. При повреждении нервной ткани в ней изменяются количество и функционирование ионных каналов. Такая боль часто сопровождается целым рядом других симптомов: парестезией, аллодинией и т.п. Боль, возникающая вследствие подобных патофизиологических процессов, называется нейропатической.

Кроме того, боли в спине могут иметь чисто психогенную природу, например, у пациентов, страдающих депрессией, когда психические факторы играют основную роль в возникновении, тяжести, усилении и сохранении боли, а собственно боль является продуктом измененного восприятия пациентом окружающего мира [4, 5]. Понимание ведущего патофизиологического механизма боли (ноцицептивная, нейропатическая, психогенная) очень важно для правильного выбора тактики ее медикаментозного лечения.

Лечение

Одним из главных принципов терапии болевого синдрома является скорейшее обезболивание, поскольку чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз.

Для лечения боли в спине чаще всего применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики, препараты витаминов группы В. НПВП, опиоиды, миорелаксанты наиболее эффективны при ноцицептивной боли, а антиконвульсанты, антидепрес-

санты, местные анестетики, препараты витаминов группы В – при нейропатической боли [6–8].

Общепризнана эффективность обезболивания ноцицептивных болей в различных отделах позвоночника с помощью НПВП. Препараты этой группы способны влиять на болевую импульсацию на всех уровнях афферентной передачи – от периферических ноцицепторов до таламических центров мозга [9]. Основной механизм действия НПВП заключается в нарушении продукции простагландинов благодаря ингибированию ключевого фермента их синтеза – циклооксигеназы (ЦОГ). В конце XX в. были открыты различные изоформы ЦОГ, что дало толчок к пониманию механизмов развития лечебного и побочного эффектов НПВП. Было установлено, что в патологических условиях активация ЦОГ второго типа (ЦОГ-2) определяет продукцию провоспалительных и проаллогенных простагландинов. Синтезированные при участии ЦОГ-2 в очаге повреждения тканей простагландины повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, переводя ноцицепторы в состояние, когда они легко возбуждаются при различном воздействии. НПВП, блокируя образование простагландинов в очаге повреждения тканей, прекращают или ослабляют болевую импульсацию.

Понимание различной роли изоформ ЦОГ в воспалении и генезе побочных эффектов препаратов группы НПВП привело к созданию и внедрению в клиническую практику, наряду с «классическими», относительно селективных и высокоселективных ЦОГ-2-ингибиторов. Эти препараты имеют меньшую гастроэнтерологическую токсичность. Дискуссии о том, всегда ли хороша высокая селективность в отношении ЦОГ-2 и не может ли она носить чрезмерный и нежелательный для организма пациента характер, начались после получения данных о кардиоваскулярных рисках использования высокоселективных

Неврология



Таблица 1. Характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

Характеристика	1-я группа (n = 12), диклофенак	2-я группа (n = 12), Ксефокам	3-я группа (n = 12), контроль
Средний возраст, лет	44,6	43,9	45,3
Длительность заболевания, годы	3,4	2,9	2,3
Гендерное соотношение	9 женщин, 3 мужчин	11 женщин, 1 мужчина	7 женщин, 5 мужчин
Выраженность болевого синдрома по ВАШ, баллы	5,7	5,2	5,5
Наличие рентгенологических данных о дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника (выпрямленный лордоз, спондилоартроз, остеопороз и т.д.)	+	+	+

ЦОГ-2-ингибиторов. Знаковыми стали результаты клинического исследования VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Trial), в котором сопоставлялась эффективность и безопасность напроксена и рофекоксиба в симптоматической терапии ревматоидного артрита. Данные о существенном увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании рофекоксиба были получены и в исследовании APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx).

В этой связи актуальным является назначение препаратов, которые обладают сбалансированным эффектом в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, таких как препарат из группы оксикамов – лорноксикам [10]. Лорноксикам (Ксефокам) – один из наиболее мощных анальгетиков в группе

НПВП. Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие лорноксикама определяется его фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Он мощно ингибирует обе изоформы циклооксигеназы, тормозит образование интерлейкина-6 и синтез индуцибельного оксида азота. Кроме того, препарат стимулирует опиоидергические системы, усиливая выработку эндогенного диноρφина и эндорфина, что способствует физиологической активности антиноцицептивной системы организма. Эффективность лорноксикама (Ксефокама) при острой боли потенцируется лекарственными формами препарата. При острой боли для парентерального введения препарат применяется в форме лиофилизата, из которого приготавлива-

ется раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Возможность внутривенного введения выгодно отличает лорноксикам от других НПВП, так как многие из них или вообще не имеют формы для парентерального введения, или могут вводиться только внутримышечно.

Цель, материалы и методы исследования

Нами было проведено исследование с целью сравнения эффективности, а также времени наступления и длительности обезболивающего эффекта препаратов Ксефокам и диклофенак. В исследование было включено 36 больных, страдающих цервикокраниалгией (средний возраст составил 44,6 лет), которые были разделены на 3 группы. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, локализации болевого синдрома и степени его выраженности (табл. 1). Пациенты первой группы (n = 12) получали диклофенак 75 мг (3 мл) в/м 2 р/сут, пациентам второй группы (n = 12) был назначен Ксефокам в дозе 8 мг/сут парентерально, пациенты контрольной группы (n = 12) обезболивающий препарат не получали. Лечение проводилось в условиях неврологического отделения в течение 7 дней и включало назначение миорелаксантов, средств, улучшающих периферическое кровообращение, витами-

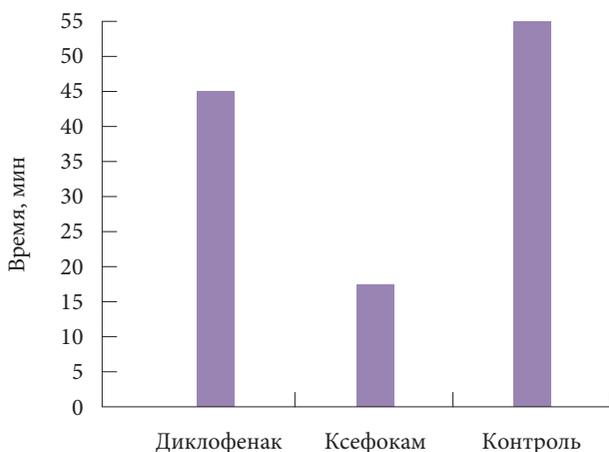


Рис. 1. Время наступления обезболивающего эффекта на фоне приема диклофенака, Ксефокама и в группе контроля

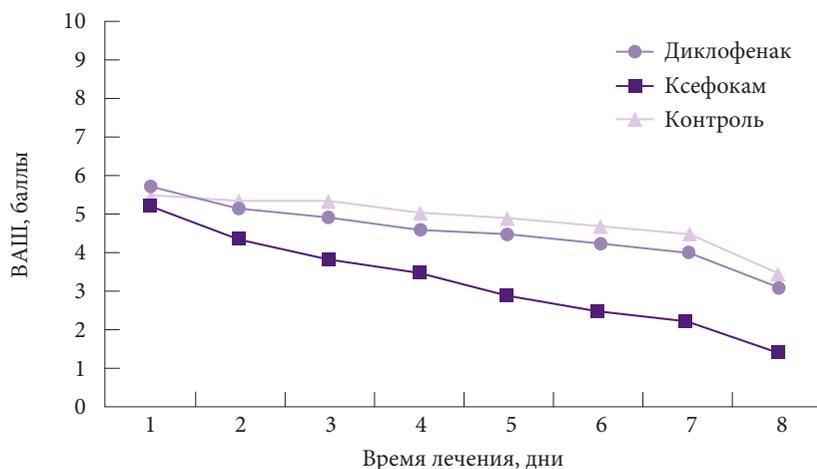


Рис. 2. Выраженность болевого синдрома на фоне приема диклофенака, Ксефокама и в группе контроля



нов группы В. Пациентам также проводились физиотерапия, лечебная физкультура, массаж. Интенсивность боли оценивалась через час, а также через 2, 3, 4, 5 и 6 часов после применения первой дозы препарата. Кроме того, на 2, 3, 4, 5, 6, 7-й дни приема препаратов регистрировалась интенсивность болевого синдрома по ВАШ, степень ее уменьшения по 10-балльной шкале (по данным субъективной оценки пациентом).

Результаты

Достоверное снижение интенсивности цервикалгии в группе, получавшей диклофенак, отмечалось на 45-й минуте после введения первой дозы препарата, в то время как в группе, получавшей Ксефокам, снижение уровня болевого синдрома отмечалось к 23-й минуте, а в контрольной группе – к 55-й минуте (рис. 1).

Стабильный регресс неврологической симптоматики наблюдался у 84% больных, которые получали Ксефокам, и только у 47% и 32% пациентов в группе диклофенака и контрольной группе. На третьи сутки терапии у пациентов, получавших Ксефокам (65%), увеличился объем активных движений в шейном отделе позвоночника, отмечалось усиление мотивации к выздоровлению, наблюдалась тенденция к улучшению в психоэмоциональной сфере.

Достоверное снижение интенсивности болевого синдрома в группе Ксефокама отмечалось уже к 3-му дню (рис. 2). Наиболее выраженное снижение динамики интенсивности болевого синдрома было отмечено в группе Ксефокама: оно составило 4,3 балла, в то время как в группе диклофенака и в контрольной группе – 3,74 и 2,97 балла соответственно.

К концу курса лечения значительное снижение цервикокраниалгии субъективно и пальпаторно (мягкость мышц, отсутствие болевого синдрома при пальпации) отмечалось в группе Ксефокама. Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ к концу

исследования представлена на рисунке 3. Общее впечатление пациентов о препаратах оценивалось исключительно по их субъективным ощущениям (рис. 4).

Среди всех участников исследования 6 пациентов (5 из которых были включены в группу диклофенака и 1 в группу Ксефокама) отметили нежелательные побочные действия в период лечения (чувство дискомфорта в эпигастральной области, расстройство стула, головная боль). Нежелательные явления не требовали медикаментозной коррекции и разрешились выздоровлением пациентов в большинстве случаев на момент завершения ими программы исследования (табл. 2).

Обсуждение результатов

Полученные в нашей работе результаты подтвердили эффективность и безопасность применения парентеральных форм НПВП для лечения миофасциального болевого синдрома цервикокраниальной области. Сравнивая в целом эффективность лечения в изучаемых группах, можно отметить значительное и последовательное уменьшение боли в течение всех дней терапии. Однако в первые дни терапии на фоне применения Ксефокама было продемонстрировано более быстрое и выраженное снижение проявлений цервикокраниалгии, что особенно важно в период обострения заболевания. Если оценивать степень обезболива-

Таблица 2. Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне приема диклофенака и Ксефокама

Побочное действие	1-я группа (диклофенак)	2-я группа (Ксефокам)
Изжога	–	–
Расстройство стула	4 (66,6%)	–
Дискомфорт (боли) в эпигастральной области	1 (16,7%)	–
Аллергическая реакция	–	–
Головная боль	–	1 (16,7%)
Подъем артериального давления	–	–

ния, то обращает на себя внимание положительный эффект Ксефокама в первый день терапии: его достоверное анальгетическое действие отмечается в течение первых 23 минут.

Больным также предлагалось самостоятельно оценить результат применения препаратов по шкале субъективных ощущений (рис. 4). В целом по итогам 7-дневного

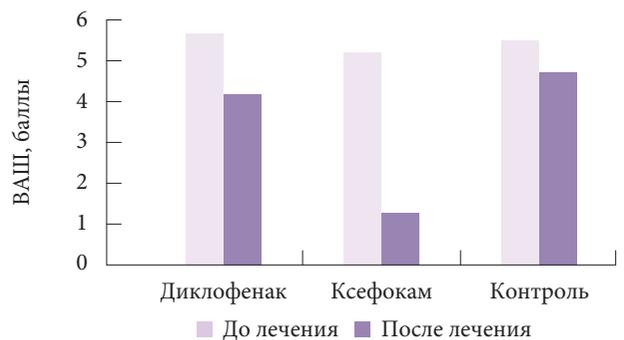


Рис. 3. Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ к концу исследования на фоне приема диклофенака, Ксефокама и в группе контроля



Рис. 4. Субъективное впечатление пациентов о лечении в группах: А – диклофенак, Б – Ксефокам, В – группа контроля



лечения наибольшее число пациентов отдали свое предпочтение Ксефокаму. О том, что боли уменьшились незначительно, сообщили 45% больных в контрольной группе и 40% в группе диклофенака. Наибольшая продолжительность противоболевого эффекта была отмечена также в группе пациентов, получавших Ксефокам, – она составила 7 часов.

В группах, получавших диклофенак и Ксефокам, были отмечены нежелательные побочные эффекты, не требующие медикаментозной коррекции. В целом данный факт не отразился на профиле безопасности препаратов. Однако стоит отметить, что отмеченные нежелательные реакции в группе Ксефокама не затрагивали желудочно-кишечный тракт. Таким образом, учитывая полу-

ченные экспериментальные данные, можно сказать, что Ксефокам занимает одно из достойных мест среди НПВП ввиду его быстрого и выраженного противоболевого эффекта и высокого профиля безопасности.

Выводы

Проведенное исследование подтверждает удобство и эффективность применения парентеральных форм НПВП. Эффективным и безопасным НПВП для лечения болевых синдромов цервикальной и перикраниальной локализации является Ксефокам. Препарат не уступает по анальгетической активности самым эффективным НПВП, что является несомненным преимуществом перед другими препаратами этой группы. Существенным отли-

чием Ксефокама является также безопасность использования, подтвержденная в ходе исследования. Таким образом, Ксефокам превосходит диклофенак по скорости наступления обезболивающего действия и по профилю безопасности, что связано с его фармакокинетическими особенностями. Ксефокам может эффективно применяться как в виде короткого курса монотерапии в первые дни заболевания, так и в комплексном лечении болевых синдромов другой локализации, в которых присутствует мышечно-тонический компонент. Вероятно, что комбинированная терапия НПВП в сочетании с традиционной терапией позволит в значительной степени улучшить качество жизни пациентов, препятствуя хронизации болевого синдрома. *

Литература

1. Аверочкин А.И., Мозоловский Ю.В., Штульман Д.Р. Заболевания периферической нервной системы // Болезни нервной системы: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001. С. 500–506.
2. Вознесенская Т.Г. Миофасциальные болевые синдромы // Consilium Medicum. 2002. Т. 4. № 8. С. 432–436.
3. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патогенез, клиника, лечение. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. С. 34–40.
4. Михайлов М.К., Хитров В.Ю., Силантьева Е.Н. Миофасциальный болевой дисфункциональный синдром при шейном остеохондрозе. Казань: Чара, 1997. 128 с.
5. Пчелинцев М.В. Применение анальгетиков и высоких доз витаминов группы В для лечения болей в спине // Лечащий врач. 2012. № 9. С. 44–48.
6. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Нейромедиа, 2003. 60 с.
7. Simpson R.K. Jr., Edmondson E.A., Constant C.F. et al. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain // Pain Symptom Manage. 1997. Vol. 14. № 4. P. 218–224.
8. Staunstrup H., Ovesen J., Larsen U.T. et al. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain // J. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 39. № 8. P. 834–841.
9. Воробьева О.В. Боли в спине // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 10. С. 594–597.
10. Румянцева С.А. Современные концепции терапии Ксефокамом радикулярных болевых синдромов // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 25. С. 1385–1389.

Efficacy of Xefocam in head and neck pain

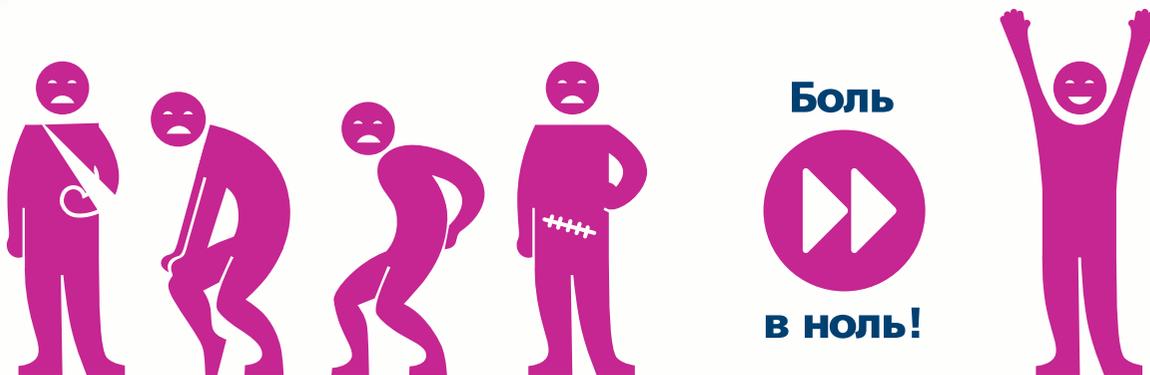
M.N. Sharov, O.N. Fischenko

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Neurology Department of the Dentistry Faculty

Contact person: Olga Nikolayevna Fischenko, of177@bk.ru

The authors assessed efficacy of parenteral lornoxicam (Xefocam) and diclofenac in patients with cervical and pericranial pain. Compared to diclofenac, Xefocam had faster onset of analgesic action and better safety profile. Thus, Xefocam is recommended for short-term initial therapy of head and neck pain and as part of combination treatment for other myogenic pain syndromes.

Key words: pain syndrome, head and neck pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, lornoxicam, diclofenac



Боль
В НОЛЬ!

Мощный¹ и быстрый⁶ НПВП для лечения болевого синдрома

- Сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
- Мощный анальгетический и противовоспалительный эффект^{1,5}
- Удобство применения (перорально, в/в, в/м)
- Наличие формы с быстрым высвобождением **Ксефокам Репид**
- 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 Pharmacokinet. 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, Norholt SE. Clin Drug Investig. 2008; 28 (12): 757–66. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам. 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 назначению препарата Ксефокам/Ксефокам Репид. МНН: лорноксикам. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения. Симптоматическая терапия ревматических заболеваний. Противопоказания: аллергия к лорноксикаму или к другим НПВС; нарушения свертывания крови, состояние после операций, сопряженных с риском кровотечения; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения; выраженное нарушение функции печени; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; выраженная тромбоцитопения; желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг; тяжелая сердечная недостаточность и гиповолемия; период беременности и лактации; возраст до 18 лет. Побочные эффекты: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, изжога, гастрит, эзофагит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ и/или кровотечения из ЖКТ; высыпания на коже, экзема; тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения, анемия; развитие или усугубление сердечной недостаточности, повышение или снижение АД, сердцебиение, тахикардия; головокружение, головная боль; одышка, бронхоспазм, кашель; дизурия, острая почечная недостаточность; миалгия; конъюнктивит, нарушения зрения; бронхоспазм, крапивница. С осторожностью: язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, длительное использование НПВС, сахарный диабет, возраст старше 65 лет. Дозирование: Рекомендуемая доза 8–16 мг/сут., поделенная на 2–3 приема.

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: август 2013





¹ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова

³ Городская клиническая больница № 50, Москва

Новый взгляд на хроническую тазовую боль в гинекологической практике

Л.В. Адамян¹, М.Н. Шаров^{2, 3}, М.М. Сонова², А.В. Ласкевич^{2, 3}, А.П. Пономарев³

Адрес для переписки: Анастасия Владимировна Ласкевич, laskevichn@gmail.com

Эндометриоз – наиболее частая причина хронической тазовой боли. Представлены данные собственного исследования у 62 пациенток с эндометриозом I–IV степени распространения, продемонстрировавшие клиническую эффективность назначения в послеоперационном периоде диеногеста 2 мг/сут перорально в непрерывном режиме. В течение 9 месяцев гормональной терапии после лапароскопии отмечался регресс тазовых болей, отсутствие рецидива исходного уровня болей. Препарат хорошо переносился. Рекомендовано долговременное лечение диеногестом пациенток с эндометриозом для профилактики рецидивов заболевания и купирования болевого синдрома после хирургического вмешательства.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, эндометриоз, диеногест

Эндометриоз как причина хронической тазовой боли

Хроническая тазовая боль (ХТБ) в настоящее время является одной из важных медицинских проблем в связи с неясной этиологией, разнообразными клиническими проявлениями и высокой частотой рецидивов. Высказываются мнения о необходимости междисциплинарного подхода к ведению больных с ХТБ, который бы учитывал анатомию, физиологию и патологию тазовых органов [1]. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP), ХТБ представляет собой самостоятельное заболевание,

проявляющееся постоянными болями в нижних отделах живота и поясницы, длящееся, по крайней мере, в течение 6 месяцев и приводящее к функциональной недееспособности или требующее медикаментозного и/или хирургического лечения [2]. Симптомы ХТБ могут значительно варьировать как у разных пациентов, так и в течение времени у одного и того же больного.

Эпидемиологическое исследование ВОЗ показало, что ХТБ встречается приблизительно у 15% женщин репродуктивного возраста [3]. Согласно результатам 40 исследований с репрезентативными группами участниц, распространенность дисменореи

колебалась в различных странах от 16,8 до 81%, диспареунии – от 8 до 21,8% и нециклической тазовой боли – от 2,1 до 24%. Согласно данным Международного общества по тазовой боли (International Pelvic Pain Society), 20% всех лапароскопий, а также 10–15% гистерэктомий проводится по поводу тазовых болей. ХТБ также является причиной 10% всех обращений к гинекологу. Кроме того, многие женщины с умеренной тазовой болью не прибегают к медицинской помощи или остаются без установленного диагноза [4]. ХТБ значительно ухудшает качество жизни женщины: считается, что ХТБ коррелирует с мигренью и головной болью [5]. Кроме того, диагностика и лечение ХТБ требуют серьезных финансовых затрат: только в США на это выделяется более 2 млрд долл. ежегодно [6].

Среди причин развития ХТБ можно выделить следующие [7]:

1. Гинекологические и акушерские: послеоперационная боль из-за наличия спаек, которые могут вовлекать тазовые органы и стенки; хроническая цервикальная инфекция, провоцирующая цервикальный стеноз; послеоперационное осложнение после крио/лазеро/диатермохирургического лечения; воспалительные заболевания



- органов малого таза (ВЗОМТ); эндометриоз и аденомиоз.
2. Урологические: рецидивирующий и/или интерстициальный цистит; осложнение после хирургического лечения; нефролитиаз; мочекаменная болезнь.
 3. Желудочно-кишечные: синдром раздраженной толстой кишки; хроническое воспалительное заболевание кишечника, дивертикулез, полипоз.
 4. Сосудистые заболевания: варикозное расширение вен малого таза [8].
 5. Скелетно-мышечные заболевания (синдром миофасциальных болей).
 6. Неврологические: измененный спинной мозг и мозговая обработка стимулов у женщин с хронической тазовой болью [8].
 7. Психологические: депрессия и/или тревожное расстройство могут спровоцировать боль в тазовой области [9].

По данным гинекологического центра университета Рочестер, изучающего тазовые боли, наиболее распространенными диагнозами при ХТБ являются эндометриоз (33%), интерстициальный цистит (28%), синдром раздраженной толстой кишки (25%) и миофасциальная боль в животе и/или малом тазу (29%). У 71% пациенток диагностируется 2 и более заболеваний [10].

Эндометриоз, являющийся наиболее частой причиной ХТБ, поражает 10% женщин репродуктивного возраста в целом (WERF) и 50–60% девочек-подростков и женщин с тазовой болью, охватывая период времени от менархе до пременопаузы. Всего около 176 млн женщин от 17 до 49 лет во всем мире страдают эндометриозом. По данным эпидемиологических исследований, примерно у четверти женщин с ХТБ диагностируется лапароскопически подтвержденный эндометриоз [11].

Принципы диагностики и лечения эндометриоза

Классически эндометриоз проявляется следующей триадой симп-

томов: киста яичника (эндометриома), бесплодие и тазовая боль. Боль, ассоциированная с эндометриозом, почти всегда начинается как менструальная боль и затем прогрессирует, не прекращаясь в лютеиновой фазе цикла. Многие женщины испытывают постоянную боль, которая обостряется в предменструальный период и во время менструации. Кроме того, у 90% женщин эндометриоз-ассоциированной боли сопутствует тяжелая дисменорея, у 40% – диспареуния.

Точность клинической диагностики эндометриоза, основанной на анамнезе и физикальном осмотре, у женщин с хронической тазовой болью составляет около 80%. Однако для верификации диагноза международными экспертами рекомендовано проведение лапароскопии с гистологическим исследованием очагов эндометриоза [10]. Проспективное когортное исследование выявило, что гистологический диагноз «эндометриоз» подтвердил наличие заболевания у 81% пациенток, прошедших хирургическое лечение по поводу эндометриоза в специализированной клинике. Исключительно визуальный диагноз во время лапароскопии имеет значительный ложноположительный уровень [12].

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), «эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, которое требует разработки плана долгосрочного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств» [4]. Согласно общему мнению экспертов в области исследования эндометриоза, из-за того что патогенетические механизмы развития заболевания все еще не ясны, универсального метода лечения не существует. В этой связи вопросы лечения эндометриоза являются особенно актуальными [13, 14]. Следует отметить необходимость меж-

дисциплинарного подхода как к диагностике, так и к лечению данного заболевания. Пациенток с ХТБ должен консультировать не только гинеколог, но и невролог, уролог, психолог.

Первым этапом лечения эндометриоза является оперативное вмешательство, так как хирургический метод лечения был и остается единственной возможностью удалить морфологический субстрат эндометриоза. «Золотым стандартом» хирургического лечения остается операция, выполненная лапароскопическим доступом. С целью дифференциальной диагностики и исключения интерстициального цистита интраоперационно необходимо проведение цистоскопии. Одним из ключевых вопросов эндометриоза является проблема рецидивов. По данным различных исследователей, частота рецидивов с возобновлением симптомов после хирургического лечения через 1–2 года составляет 15–21%, через 5 лет – 36–47%, через 5–7 лет – 50–55% [15, 16].

Гормонотерапия является вторым основным компонентом комплексного лечения. Считается, что эндометриоз чаще всего развивается на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении при дефиците прогестерона. Именно поэтому патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников, то есть уменьшение секреции эстрадиола – создание состояния «псевдоменопаузы» за счет блокады гипофизарно-яичниковой системы с инициацией гипоэстрогении, приводящее к регрессу очагов эндометриоза [17]. Отметим, что молодым пациенткам с дисменореей при отсутствии анатомических образований в малом тазу может быть рекомендован прием комбинированных оральных контрацептивов без хирургического вмешательства.

Рекомендуемые гормональные препараты (комбинированные оральные контрацептивы, даназол, гестринон, медроксипро-



гестерона ацетат и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов) имеют сходную эффективность, однако различаются по возможности длительного использования из-за побочных эффектов или развития непереносимости. Недавно проведенный метаанализ эффективности использования современных комбинированных оральных контрацептивов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов не выявил значимых различий в результатах лечения: оба метода терапии были одинаково эффективны для купирования болевых ощущений, связанных с эндометриозом. Эффективность лечения с использованием комбинированных оральных контрацептивов при легких формах эндометриоза и аденомиоза I степени составляет более 60%. Прогестагены также являются высокоэффективной терапией тазовой боли, связанной с эндометриозом, при ежедневном приеме в достаточной дозе [15].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов, которые используются с начала 1980-х гг. для лечения эндометриоза, до недавнего времени считались «золотым стандартом» медикаментозной терапии (по заключению Международного консенсуса по лечению эндометриоза в Зальцбурге, 2005) [18]. Данная фармакологическая группа представлена широким спектром препаратов, различных по способу введения (Бусерелин, Супрефакт депо, Золадекс, Декапептил депо, Диферелин). Однако при их применении более 6 месяцев (без возвратной терапии эстрогенами) возникают нежелательные гипострогенные эффекты: приливы, сухость влагалища, головная боль, снижение либидо, потеря минеральной плотности костной ткани [19].

В связи с тем что эндометриоз требует длительного лечения, важную роль играют безопасность и переносимость препаратов. Ведущие специалисты международных обществ к терапии первой линии относят комбини-

рованные оральные контрацептивы и прогестагены (уровень доказательности Ia).

Впервые за последние 20 лет в нашей стране зарегистрирован препарат, который был непосредственно разработан для лечения эндометриоза. Диеногест – это прогестин, производное 19-норстерона. Диеногест имеет высокую биодоступность при пероральном применении и высокое сродство к рецепторам прогестерона. Диеногест обладает ановуляторным и антипролиферативным действием на изолированные клетки эндометрия человека, ингибирует секрецию цитокинов в клетках стромы эндометрия [20]. Эти свойства обеспечивают эффективность диеногеста в лечении эндометриоза. По рекомендациям SOGC Clinical Practice Guideline (2008) пероральная монотерапия прогестинами является терапией первой линии. Отличием диеногеста от прочих препаратов, используемых для лечения эндометриоза, является отсутствие андрогенной активности, негативных метаболических, сосудистых и печеночных эффектов, антиандрогенное действие без минерало- и глюкокортикоидной активности, долгосрочное облегчение хронических тазовых болей, хорошая переносимость. Диеногест не обладает сопутствующим гипострогенным побочным действием, таким как снижение минеральной плотности костной ткани, и не вызывает симптомов менопаузы (например, приливов), которые чаще всего развиваются во время приема препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов. Диеногест подходит для длительного применения благодаря своему благоприятному профилю безопасности и переносимости. Диеногест оказывает антипролиферативное и противовоспалительное действие на клетки эндометрия и эндометриодные стромальные клетки, что позволяет использовать этот препарат целенаправленно и эффективно для лечения эндомет-

риоза. По сравнению с другими лекарственными препаратами для лечения эндометриоза диеногест при непрерывном лечении вызывает децидуализацию эктопической ткани эндометрия и атрофию поврежденной ткани, создавая гипострогенную и гиперпрогестагенную эндокринную среду. Диеногест был включен в «Консенсус по современному ведению эндометриоза» (Всемирный конгресс по эндометриозу в Монпелье) [21], который позиционирует данный препарат в качестве лекарственного препарата первой линии для лечения эндометриоза.

Еще одной группой препаратов, используемых в медикаментозном лечении боли, ассоциированной с эндометриозом, являются противовоспалительные препараты. Нестероидные противовоспалительные средства (аспирин, ибупрофен, мефенамовая кислота, напроксен, нимесулид, фенопрофен) прерывают каскад синтеза простагландинов и вызванные ими спастические боли при эндометриозе (уровень доказательности IIIa).

По данным отечественных и зарубежных авторов, целесообразным является включение антиоксидантов (витамины E, C, пентоксифиллин и др.) в комплексное лечение наружного генитального эндометриоза, ассоциированного с ХТБ [22, 23].

Следует отметить, что помимо медикаментозного лечения пациент с хронической тазовой болью должен получать и психологическую помощь. У пациентов с ХТБ развиваются психологические изменения, которые поддерживают или увеличивают страдание от боли независимо от степени физической травмы или заболевания. Психотерапия (обычно познавательная-поведенческая терапия), наряду с традиционным хирургическим или консервативным лечением, позволяет достичь лучших результатов по сравнению с только хирургической или консервативной терапией [10].



150 Years
Science For A Better Life®

Korga эндометриоз — больной вопрос

Визанна — первая линия терапии эндометриоза¹

- Сопоставимая с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона эффективность в купировании боли и сокращении очагов эндометриоза^{2,3}
- Меньшее число серьезных побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией^{4,5}
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного использования⁵



ВИЗАННА (VISANNE). Лекарственная форма: Таблетки. Каждая таблетка содержит диеногест микронизированный 2,000 мг. Показания к применению: Лечение эндометриоза. Противопоказания: Острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; холестатическая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ;

непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены). Применение с осторожностью: Депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь по 1 таблетке в день, с небольшим количеством воды. Препарат Визанна назначается на 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии принимается врачом в зависимости от клинической картины. Побочное действие: Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения

), головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. При приеме препарата Визанна встречались также увеличение массы тела, мигрень, нарушение сна (включая бессонницу), нервозность, потеря либидо, изменение настроения, тошнота, боли в области живота, метеоризм, ощущение распирания живота, рвота, алопеция, боли в спине, киста яичников, приливы жара, аменорея, астеническое состояние, раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 08.02.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Ссылки: 1. JOGC, N32, V 7, 2010, Supplement | 2. T. Strowitzki et al. Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 633-641, 2010 | 3. M. Cosson, D. Querleu, J. Donnez Fertil Steril, VOL. 77, NO. 4, APRIL 2002 | 4. T. Harada, et al., Fertil Steril 2009;91:675-81 | 5. Seitz C et al., Fertility and Sterility 92 (3): S107 ABSTR P-66 (2009); 2009. *150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

ЗАО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202

Визанна



Таблица. Основные клинические характеристики обследованных женщин

Характеристика	Показатель
Возраст, лет	30 ± 7,65
Индекс массы тела, кг/м ²	19,5 ± 3,9
1–2-я стадия по R-AFS, %	58
3–4-я стадия по R-AFS, %	42

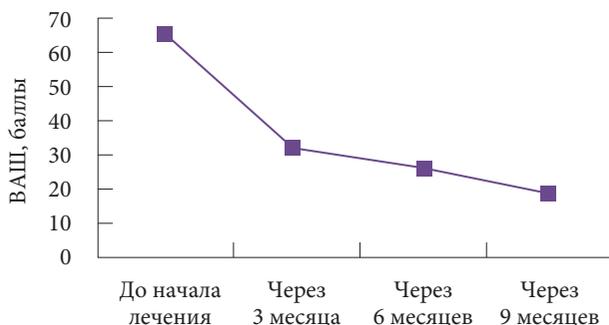


Рис. 1. Динамика профиля болевого синдрома на фоне приема диеногеста

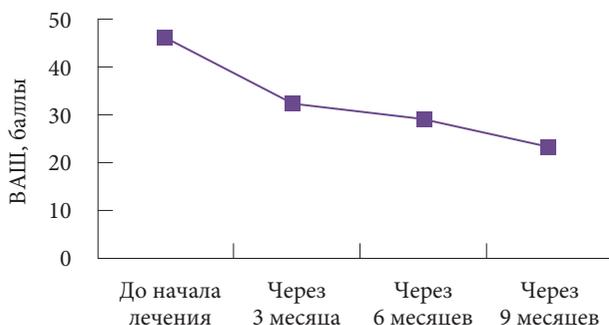


Рис. 2. Степень выраженности диспареунии на фоне приема диеногеста

Диеногест в послеоперационном лечении женщин с эндометриозом

Нами было проведено исследование возможности применения диеногеста в послеоперационном периоде у женщин с эндометриозом. Исследование проводилось в гинекологическом отделении (база кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ) ГКБ № 50 Департамента здравоохранения Москвы при участии специалистов междисциплинарного Центра боли при ГКБ № 50 Москвы и Медицинского общества специалистов по дисфункциональным неврологическим расстройствам и нейростоматологии. Так, в период с ноября 2011 г. по

май 2013 г. в исследование были включены 62 женщины в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст больных составил 30 ± 7,65 лет) с лапароскопически и гистологически верифицированным диагнозом наружного генитального эндометриоза I–IV степени распространения согласно классификации Американского общества фертильности R-AFS. Основные характеристики обследованных женщин представлены в таблице. Критериями исключения являлись беременность и лактация, злокачественные новообразования или подозрения на таковые, экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации и системные заболевания.

Всем женщинам были выполнены операции лапароскопическим доступом. Пациентки в послеоперационном периоде получали диеногест (2 мг в сутки перорально в непрерывном режиме). Общая продолжительность лечения составила 9 месяцев. Часть пациенток продолжают его прием в настоящее время. Все пациентки при лечении должны были использовать барьерный метод контрацепции. В ходе исследования оценивалась динамика болевого синдрома, а также регистрировались побочные эффекты лечения, проводился гинекологический осмотр и ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным датчиком.

Больше всего ухудшает качество жизни при эндометриозе тазовая боль. Выраженность болевых ощущений носит субъективный характер ввиду индивидуальных различий порога болевой чувствительности, в этой связи ее трудно объективизировать. С целью проведения количественной оценки болевых симптомов, определения тяжести и интенсивности боли была использована визуальная аналоговая шкала (ВАШ), которая позволяет оценить выраженность болевого синдрома от 0 (нет боли) до 100 мм (нестерпимая боль). Оценка проводилась до лечения и каждые 3 месяца в ходе лечения. Всем пациенткам предлагалось

оценить по ВАШ тяжесть дисменореи, диспареунии и интенсивность хронической тазовой боли.

До начала лечения средняя интенсивность тазовых болей по ВАШ составила 65,3 ± 11,5 балла. Этот показатель к концу лечения снизился на 18,45 ± 3,6 балла ($p < 0,05$). Динамика регресса болевого синдрома после комплексного лечения представлена на рисунке 1. Среднее значение ВАШ снизилось через 3 месяца от исходного уровня на 26 мм, или 39,8%, что статистически значимо ($p < 0,05$); через 6 месяцев – на 5 мм (7,6%); через 9 месяцев – на 13 мм (19%).

Оценка выраженности диспареунии оценивалась также через 3, 6 и 9 месяцев (рис. 2). Этот параметр, снижающий качество половой жизни, достоверно улучшался при проведении лечения диеногестом. Однако 7% пациенток отмечали ухудшение либидо в течение первых трех месяцев приема препарата.

Побочные эффекты при лечении диеногестом отметили в процессе лечения 33% женщин. Из них чаще всего (26%) регистрировались метроррагии (включая скудные выделения), наблюдавшиеся преимущественно в первые месяцы приема диеногеста. Головные боли впервые отметили 4% женщин, повышенную эмоциональную лабильность – 13%, снижение либидо – 7%.

Заключение

Наше исследование продемонстрировало клиническую эффективность диеногеста, которая проявилась в регрессе тазовых болей в течение 9 месяцев лечения. В этот период у пациенток не отмечено рецидива исходного уровня болей, у 5 женщин наступила самопроизвольная беременность.

Таким образом, комплексное лечение, включающее хирургический метод с последующей гормонотерапией современными препаратами, может быть рекомендовано для длительного лечения болевого синдрома и профилактики рецидивов эндометриоза. *



Литература

1. Neis K.J., Neis F. Chronic pelvic pain: cause, diagnosis and therapy from a gynaecologist's and an endoscopist's point of view // *Gynecol. Endocrinol.* 2009. Vol. 25. № 11. P. 757–761.
2. Flor H., Turk D.C. Chronic pain: an integrated biobehavioral approach. London: Informa Healthcare Publishing Group, 2011. 547 p.
3. Latthe P., Latthe M., Say L. et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity // *BMC Public Health.* 2006. Vol. 6. P. 177–184.
4. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. № 5. Suppl. P. 260–269.
5. Karp B.I., Sinaii N., Nieman L.K. et al. Migraine in women with chronic pelvic pain with and without endometriosis // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 3. P. 895–899.
6. Mathias S.D., Kuppermann M., Liberman R.F. et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates // *Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 87. № 3. P. 321–327.
7. Moore J., Kennedy S. Causes of chronic pelvic pain // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000. Vol. 14. № 3. P. 389–402.
8. Stones R.W., Mountfield J. Interventions for treating chronic pelvic pain in women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Vol. 4. CD000387.
9. Weijnenborg P.T., Ter Kuile M.M., Stones W. A cognitive behavioural based assessment of women with chronic pelvic pain // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 30. № 4. P. 262–268.
10. Howard F.M., Berkley K. Chronic abdominopelvic pain in women // *Pain 2012: refresher courses, 14th world congress on pain.* Seattle: IASP Press, 2012. P. 209–225.
11. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 25. P. 2389–2398.
12. Walter A.J., Hentz J.G., Magtibay P.M. et al. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 184. № 7. P. 1407–1411.
13. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Сельков С.А. и др. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей. СПб.: Н-Л, 2010. 24 с.
14. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013. 12 с.
15. Leyland N., Casper R., Laberge Ph. et al. Endometriosis: diagnosis and management // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010. Vol. 32. № 7. Suppl. 2. P. 1–32.
16. Cosson M., Querleu D., Donnez J. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: Results of a prospective, multicenter, randomized study // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. № 4. P. 684–692.
17. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. М., 1998. С. 8–32; 216–310.
18. Schweppe K.W.S. Guidelines for the use of GnRH-analogues in the management of endometriosis—results on an international consensus. Salzburg, 2005.
19. Sagsveen M., Farmer J.E., Prentice A. et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 4. CD001297.
20. Horie S., Harada T., Mitsunari M. et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha – induced interleukin – 8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. № 5. P. 1530–1535.
21. Johnson N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. № 6. P. 1552–1568.
22. Адамян Л.В., Бургова Е.Н., Сонова М.М. и др. Применение антиоксидантных и противовоспалительных средств в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза // *Проблемы репродукции. Материалы третьего международного конгресса по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи».* М., 2009. С. 162.
23. Gupta S., Agarwal A., Krajcir N. et al. Role of oxidative stress in endometriosis // *Reprod. Biomed. Online.* 2006. Vol. 13. № 1. P. 126–134.

A new look at chronic pelvic pain in gynecological practice

L.V. Adamyan¹, M.N. Sharov^{2,3}, M.M. Sonova², A.V. Laskevich^{2,3}, A.P. Ponomaryov³

¹ *Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia*

² *Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov*

³ *City Hospital No 50, Moscow*

Contact person: Anastasiya Vladimirovna Laskevich, laskevichn@gmail.com

Endometriosis is the most common cause of chronic pelvic pain. The data from our research, in 62 patients with endometriosis grades I-IV, demonstrate the clinical efficacy of postoperative use of dienogest 2 mg / day orally used continuously. At 9 months post-laparoscopy, with 9 months of continuous dienogest use, patients showed regression of pelvic pain and baseline pain relapse. The drug was well tolerated. We therefore recommend long-term treatment of patients with endometriosis post laparoscopy with dienogest to prevent a recurrence of the disease and to relieve pain after surgery.

Keywords: chronic pelvic pain, endometriosis, dienogest



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

Методологическое обоснование применения инъекционной формы лизиновой соли кетопрофена в терапии боли при оказании скорой медицинской помощи

А.В. Наумов

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

Представлены результаты сравнительного исследования эффективности ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств в лечении болевого синдрома в условиях скоромоментного этапа оказания медицинской помощи. Были оценены обезболивающая эффективность и безопасность метамизола натрия, лизиновой соли кетопрофена, диклофенака натрия, кеторолака и лорноксикама при скелетно-мышечной, посттравматической боли и почечной колике. Высокую эффективность, вне зависимости от генеза болевого синдрома, продемонстрировали лизиновая соль кетопрофена, лорноксикам и кеторолак. Однако наибольшим анальгетическим потенциалом по сравнению с метамизолом натрия обладает лизиновая соль кетопрофена. Можно сказать, что лизиновая соль кетопрофена является универсальным обезболивающим средством для оказания неотложной помощи.

Ключевые слова: болевой синдром, лизиновая соль кетопрофена, диклофенак натрия, кеторолак, лорноксикам, метамизол натрия

Введение

Боль остается одной из самых частых причин обращения за скорой медицинской помощью. Несмотря на проведенные в РФ исследования, предложенные рекомендации и протоколы ведения больных, в большинстве клинических случаев на этапе скорой медицинской помощи для лечения боли используется метамизол натрия и содержащие его комбинированные лекарственные средства. Стоит отметить, что ряд региональных станций скорой медицинской помощи в последние годы расширили лекарственный арсенал обезболивающих средств, включив в него диклофенак натрия, кеторолак, лорноксикам и другие препараты.



Традиционно боль разделяют на острую и хроническую. Острая боль – это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей, скелетных мышц и внутренних органов, нарушением функций гладкой мускулатуры. Длительность острой боли определяется временем восстановления поврежденных тканей и (или) нарушенной функции гладких мышц. Хроническая боль – это боль, которая приобрела самостоятельный характер. Международная ассоциация по изучению боли рассматривает хроническую боль как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления» [1].

Ноцицептивная боль: симптомы, патофизиология, мишени для терапии

За последнее время представления о патогенезе инициации и хронизации болевых ощущений расширились. Было предложено классифицировать боль в зависимости от патофизиологических механизмов как соматогенную (ноцицептивную), нейрогенную или психогенную. Врач скорой и неотложной медицинской помощи в первую очередь должен быть готов оказать помощь при соматогенной (ноцицептивной) боли. Для соматогенных болевых синдромов характерно наличие постоянной болезненности и/или повышение болевой чувствительности в зоне повреждения или воспаления. Пациенты, как правило, легко локализуют такие боли, четко определяют их интенсивность и характер. Со временем зона повышенной болевой чувствительности может расширяться. Участки с повышенной болевой чувствительностью к повреждающим стимулам называют зонами гипералгезии. Выделяют первичную и вторичную гипералгезию.

Первичная гипералгезия охватывает поврежденные ткани, вторичная гипералгезия локализуется вне зоны повреждения. Патофизиологической основой первичной гипералгезии является сенситизация (повышение чувствительности) ноцицепторов (болевых рецепторов) к действию повреждающих стимулов. Электрофизиологически сенситизация ноцицепторов проявляется снижением порога их активации, увеличением частоты и длительности разрядов в нервных волокнах (группы А-дельта и С), что приводит к усилению афферентного ноцицептивного потока. Сенситизация ноцицепторов происходит в результате выделения в зоне повреждения медиаторов воспаления (цитокинов), включающих брадикинин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), биогенные амины, пурины и ряд других веществ, которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами на терминалах ноцицептивных афферентов, повышают чувствительность последних к механическим и термическим стимулам.

В настоящее время большое значение в инициации механизмов, обеспечивающих сенситизацию ноцицепторов, отводится брадикинину, который оказывает как прямое, так и не прямое действие на чувствительные нервные окончания. Прямой возбуждающий эффект брадикинина на чувствительные нервные окончания опосредуется V_2 -рецепторами и связан с активацией мембранной фосфолипазы С. Непрямое возбуждающее действие брадикинина на окончания нервных афферентов обусловлено его воздействием на различные тканевые элементы (эндотелиальные клетки, фибробласты, тучные клетки, макрофаги и нейтрофилы) и стимулированием образования в них медиаторов воспаления (например, цитокинов, простагландинов и т.п.), которые, взаимодействуя с соответствующими рецепторами на нервных окончаниях, активируют

Лизиновая соль кетопрофена обладает доказанными эффектами подавления синтеза медиаторов боли, воспаления и деструкции. Кроме того, лизиновая соль кетопрофена ингибирует синтез ИЛ-8, угнетая хемотаксис нейтрофилов, в результате чего уменьшается общая патологическая реакция «воспаление – боль».

мембранную аденилатциклазу. В свою очередь аденилатциклаза и фосфолипаза С стимулируют образование ферментов, фосфорилирующих белки ионных каналов. Результатом фосфорилирования белков ионных каналов является изменение проницаемости мембраны для ионов, что отражается на возбудимости нервных окончаний и способности генерировать нервные импульсы.

Результаты фундаментальных и клинических исследований получили применение в клинике и ряде прикладных программ различных областей медицины. Идентификация рецепторов и процессов, участвующих в формировании и передаче боли, позволила начать использовать новые средства и методы, обеспечивающие все более эффективные подходы к контролю над болью. Среди них применение предварительной анальгезии опиоидами или ненаркотическими анальгетиками, агонистами альфа-2-адренергических рецепторов и местными анестетиками; контролируемая пациентом анальгезия в послеоперационном периоде или введение опиоидов посредством управляемого пациентом устройства; модуляция боли биогенными аминами, такими как эндогенные опиоидные пептиды; использование интра-текального введения препаратов при контролируемой пациентом эпидуральной анальгезии; эпи-



Таблица 1. Анализ доказательных данных кетопрофена

Причины боли	Количество исследований	Количество пациентов, получавших кетопрофен	Количество исследований, в которых кетопрофен лучше препарата сравнения
Зубная боль	7	618	7/7
Постоперационная	13	1022	13/13
Почечная колика	3	526	3/3
Острая боль в костях при онкологии	2	200	2/2
Острая боль в спине	5	635	5/5
Остеоартроз / ревматоидный артрит	2	152	2/2

дуральная стимуляция спинного мозга [2].

Длительное время в качестве основной мишени фармакологических агентов терапии боли рассматривались лишь известные изоформы циклооксигеназы (ЦОГ). В этой связи уже более 100 лет практическая медицина использует группу НПВП, ингибирующих активность ЦОГ, в качестве универсальных лекарственных препаратов для устранения болевых ощущений пациента. Помимо ингибирования ЦОГ, сегодня в терапии боли мы способны воздействовать на следующие узловые моменты патогенеза боли:

- иммунно-воспалительные ответы клеток на повреждение ткани (явившиеся причиной боли);
- восходящие и нисходящие болевые пути (стимуляция ремиелинизации нервных волокон);
- анализ болевых сигналов и формирование чувства боли (мозговые центры).

Фундаментальные и клинические исследования позволили установить следующие особенности тканевой инициации болевых ощущений [3–9], по сути являющиеся иммунно-воспалительным ответом ткани на повреждение:

- активация рецепторов повреждения (TOLL-рецепторы);
- активация синтеза универсальных информационных молекул поврежденными клетками (цитокинов);
- инфильтрация поврежденной ткани макрофагами и дополнительный синтез цитокинов последними (инфильтрация макрофагами инициируется цитокином – интерлейкином (ИЛ) 8);
- активация глиальных клеток;
- перманентная реактивация синтеза медиаторов боли (например, брадикинин) и воспаления.

Расширение собственных знаний о патогенезе болевых ощущений меняет и взгляд на выбор лекарственных препаратов для лечения боли.

Место НПВП в терапии боли

НПВП остаются наиболее популярными средствами в клинических рекомендациях и протоколах ведения пациентов с болью во всех странах, а сама группа препаратов – самой назначаемой в клинической практике. Это связано с некоторыми факторами. Учитывая кратковремен-

ность назначения лекарственных препаратов для терапии острых болей, а также необходимость скорости и адекватности обезболивания, приоритет следует отдавать лекарственным препаратам с высокой обезболивающей активностью. Еще одним аргументом в пользу необходимости быстрого и адекватного купирования боли является общий нейрогуморальный ответ на болевые ощущения (включая симпатoadреналовые влияния на сердечно-сосудистую систему, усугубление гипоксии, задержку жидкости и т.д.), который в свою очередь провоцирует дестабилизацию хронической соматической патологии. Именно сокращение времени активации нейрогуморального ответа позволит снизить риск возникновения осложнений и дестабилизаций соматических заболеваний.

Как видно из представленных выше фактов, наиболее актуальным ЦОГ-независимым механизмом действия НПВП может явиться ингибирующее, или инактивирующее, действие на синтез медиаторов воспаления, деструкции ткани и инфильтрацию ткани макрофагами.

Более безопасными считаются НПВП со сбалансированной ингибцией ЦОГ-1 и ЦОГ-2, коротким периодом полувыведения, быстрым всасыванием и элиминацией. Одним из таких препаратов является кетопрофен. До 99% кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Кетопрофен легко проникает через гистематические барьеры и распределяется в тканях и органах, а также в синовиальной жидкости и соединительной ткани. Хотя концентрация кетопрофена в синовиальной жидкости несколько ниже, чем в плазме, она более стабильна (сохраняется до 30 часов). Кетопрофен в основном метаболизируется в печени, где он подвергается глюкуронизации с образованием сложных эфиров с глюкуроновой кислотой. Период полувыведения состав-

Лизиновая соль кетопрофена (Артрозилен) оказывает как периферическое, так и центральное обезболивающее действие посредством подавления биосинтеза простагландинов в центральной нервной системе, ингибируя циклооксигеназу и NO-синтазу в тканях мозга.



ляет 6,5 часов. Метаболиты выводятся в основном с мочой (до 76% в течение 24 часов). С калом выводится менее 1%. Препарат практически не накапливается в организме.

Кетопрофен наиболее перспективен и с точки зрения ЦОГ-независимых механизмов действия, в особенности лизиновая соль кетопрофена (ЛСК), которая обладает доказанными эффектами подавления синтеза медиаторов боли, воспаления и деструкции. Лизиновая соль кетопрофена ингибирует брадикинин, один из активных альгогенов, стабилизирует лизосомальные мембраны против осмотического давления, предупреждает выделение лизосомальных энзимов, принимающих участие в деструкции тканей [10]. Доказано также, что лизиновая соль кетопрофена ингибирует синтез ИЛ-8, угнетая хемотаксис нейтрофилов, в результате чего уменьшается общая патологическая реакция «воспаление – боль» [11]. Ингибирующая активность ЛСК в отношении цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, -6 и пр.) также продемонстрирована в ряде исследований [12].

Показано, что ЛСК оказывает как периферическое, так и центральное обезболивающее действие посредством подавления биосинтеза простагландинов в ЦНС, ингибируя циклооксигеназу и NO-синтазу в тканях мозга [13, 14]. Препарат быстро распределяется в ЦНС, проникая через гематоэнцефалический барьер в течение

15 минут благодаря своей липофильности [15]. Действительно, в ряде исследований показана способность лизиновой соли кетопрофена снижать синтез простагландина E2 в структурах мозга, препятствуя появлению болевых центров. В другом исследовании было оценено влияние лизиновой соли кетопрофена на таламические нейроны у крыс с артритом (ЛСК вводили на фоне анестезии в желудочки мозга). Было отмечено быстрое ингибирование ноцицептивной активности на периферии, что позволило авторам сделать вывод о центральном механизме действия кетопрофена [16].

Анализ рандомизированных контролируемых исследований демонстрирует клиническую эффективность кетопрофена при болевых ощущениях различного происхождения [17] (табл. 1).

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании сравнивались анальгетические свойства кетопрофена и парацетамола, назначаемых перорально, по косвенному признаку – снижению потребности пациентов в опиатных анальгетиках [18]. 60 пациентов, перенесших ортопедические операции на крупных суставах, распределили в три группы: кетопрофена, парацетамола и перорального плацебо. Препараты назначали сразу после операции. При этом каждый пациент получил управляемый инъектор с возможностью самостоятельно

Наличие нескольких форм лизиновой соли кетопрофена (Артрозилен) (спрей, капсулы и раствор для инъекций) позволяет индивидуально определить стратегию терапии и повысить комплаентность у больных.

вводить фентанил в зависимости от выраженности боли (максимум 0,3 мг/ч). Период наблюдения составил 20 ч. За это время пациенты из группы кетопрофена ввели себе на 22% меньше фентанила по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) и на 28% меньше, чем в группе парацетамола ($p < 0,05$).

Для универсальной объективизации клинического эффекта кетопрофена нами было проведено исследование в условиях скоромощного этапа оказания медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Критерии отбора больных

В исследование включали пациентов старше 18 лет с острой болью или обострением хронического болевого синдрома при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и суставов (артралгии, люмбаго, ишиалгия и т.д.), посттравматическими болевыми синдромами, почечной коликой.

Таблица 2. Характеристика обследованных больных

Характеристика	Группа 1 (метамизол) (n = 50)	Группа 2 (ЛСК) (n = 50)	Группа 3 (диклофенак) (n = 50)	Группа 4 (кеторолак) (n = 50)	Группа 5 (лорноксикам) (n = 50)
Средний возраст, лет	57,7	61,5	59,7	57,6	58,9
Соотношение мужчин/женщин	22/28	21/29	23/27	21/29	30/20
<i>Причина боли</i>					
Скелетно-мышечная боль	26 (52%)	27 (54%)	29 (58%)	23 (46%)	23 (46%)
Травмы	14 (28%)	13 (26%)	11 (22%)	17 (34%)	17 (34%)
Почечная колика	10 (20%)	10 (20%)	10 (20%)	10 (20%)	10 (20%)

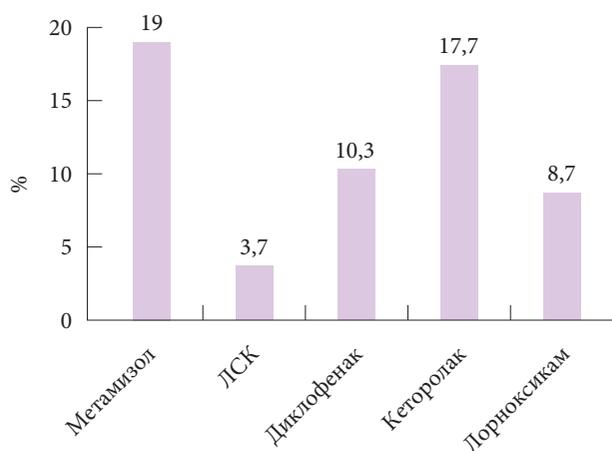


Рис. 1. Частота повторных вызовов скорой медицинской помощи при неэффективности НПВП

Критериями исключения были: возраст менее 18 лет, беременность, лактация, гиперчувствительная реакция на НПВП (в том числе на анальгин, аспирин) в анамнезе, заболевания системы кроветворения и нарушения гемостаза в анамнезе, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, застойная сердечная недостаточность, бронхиальная астма, выраженные нарушения функции печени и/или почек, систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. ст. у больных

Таблица 3. Возможные исходы исследования (таблица сопряженности)

Группа	Эффект есть	Эффекта нет	Всего
Группа лечения	A	B	A + B
Группа контроля	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

с пневмонией, проводимая в момент исследования антибиотикотерапия фторхинолонами или макролидами.

Всего в исследовании приняли участие 250 больных (117 мужчин и 133 женщины), средний возраст которых составил $59,1 \pm 4,3$ лет.

Фармакологические интервенции
В зависимости от проведенной терапии больные были разделены на 5 сопоставимых групп (табл. 2) в зависимости от препарата, который им внутримышечно вводили на догоспитальном этапе:

- метамизол натрия (Анальгин 2 мл 50% раствора в/м);
- лизиновая соль кетопрофена (Артрозилен 2 мл – 160 мг в/м);
- диклофенак натрия (Вольгарен 3 мл – 75 мг в/м);
- кеторолак (Кеторол 1 мл – 30 мг в/м);
- лорноксикам (Ксефокам 16 мг в/м).

Расчет отношения шансов лечебного эффекта

В таблице сопряженности приведены все возможные исходы исследования по изучению эффективности лечебного воздействия (табл. 3). На основе этой таблицы рассчитываются ключевые показатели. Шанс – отношение вероятности того, что событие произойдет, к вероятности того, что событие не произойдет. Шансы и вероятности содержат одну и ту же информацию, но по-разному ее выражают. Если вероятность того, что событие произойдет, обозначить p , то шансы этого события будут равны $p / (1 - p)$. Например, если вероятность выздоровления составляет 0,3, то шансы выздороветь равны $0,3 \div (1 - 0,3) = 0,43$. Еще один показатель – отношение шансов (ОШ) – используется для представления результатов метаанализов и исследований «слу-

Таблица 4. Эффективность обезболивающих средств при болевом синдроме различного генеза

Показатель	Группа 1 (метамизол) (n = 50)	Группа 2 (ЛСК) (n = 50)	Группа 3 (диклофенак) (n = 50)	Группа 4 (кеторолак) (n = 50)	Группа 5 (лорноксикам) (n = 50)
<i>Визуально-аналоговая шкала</i>					
Динамика боли, баллы	54,6 ± 1,4	76,3 ± 2,1	61,0 ± 2,0	70,3 ± 1,3	78,2 ± 2,2
Количество больных, уменьшение боли у которых было более чем на 50 баллов	34 (68%)	44 (88%)	31 (62%)	41 (82%)	43 (86%)
<i>Шкала облегчения боли</i>					
Нет эффекта	6 (12%)	0	3 (6%)	0	0
Немного уменьшилась	5 (10%)	2 (4%)	14 (28%)	6 (12%)	5 (10%)
Уменьшилась	26 (52%)	8 (16%)	19 (38%)	16 (32%)	9 (35,8%)
Сильно уменьшилась	13 (26%)	28 (56%)	11 (22%)	21 (42%)	27 (42,1%)
Исчезла	0	12 (24%)	3 (6%)	7 (14%)	9 (18%)
Средний балл (M ± m)	1,8 ± 0,05	2,7 ± 0,06	2,1 ± 0,07	2,6 ± 0,05	2,67 ± 0,08
Среднее время обезболивания, мин	26,9 ± 0,47	14,7 ± 0,6	20,0 ± 0,46	12,4 ± 0,33	12,3 ± 0,58
Повторные вызовы бригады скорой медицинской помощи при скелетно-мышечной боли	5 (19,2%)	1 (3,7%)	3 (10,3%)	4 (17,4%)	2 (8,7%)



Таблица 5. Безопасность применения различных обезболивающих средств на догоспитальном этапе при болевом синдроме различного генеза

Нежелательные явления	Группа 1 (метамизол) (n = 50)	Группа 2 (ЛСК) (n = 50)	Группа 3 (диклофенак) (n = 50)	Группа 4 (кеторолак) (n = 50)	Группа 5 (лорноксикам) (n = 50)
<i>Общие</i>					
Метеоризм	2	–	–	–	–
Диарея	–	–	–	–	–
Рвота	1	–	–	1	–
Анорексия	1	–	–	–	–
Тошнота	5	–	2	–	2
Головокружение	–	1	1	2	–
Головная боль	–	1	–	1	1
Сонливость	4	–	–	–	–
Дискомфорт в эпигастрии	5	4	9	8	2
Всего	18 (36%)	6 (12%)	12 (24%)	12 (24%)	5 (10%)
<i>Местные</i>					
Боль в месте инъекции	16	4	21	8	5
Инфильтрат в месте инъекции	–	–	–	–	–
Некроз в месте инъекции	–	–	1	–	–
Всего	16	4	22	8	5

чай – контроль». ОШ – это отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет ($OШ = A/B \div C/D$). Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению эффекта, более 1 – его увеличению.

Методы исследования

Интенсивность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии оценивались несколькими способами. Во-первых, для оценки выраженности болевого синдрома использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где 0 мм – отсутствие боли, 100 мм – максимальная боль. Больные фиксировали свои ощущения до введения препарата и через 20 минут после. Во-вторых, для сравнения интенсивности боли до и после введения препарата применялась шкала облегчения боли. Через 20 минут после введения препарата пациенту задавали вопрос: «Уменьшилась ли интенсивность боли после введения препарата по сравнению с болью до введения

препарата?» Возможные варианты ответа оценивали в баллах: 0 – боль несколько не уменьшилась; 1 – немного уменьшилась; 2 – уменьшилась; 3 – сильно уменьшилась; 4 – исчезла полностью. В-третьих, оценивалось время наступления отчетливого обезболивающего эффекта.

Учитывали также сопутствующие заболевания, лекарственную терапию до вызова бригады скорой медицинской помощи.

В течение последующих 3 суток врач скорой медицинской помощи по телефону узнавал самочувствие больного, регистрировал рецидивы боли, нежелательные явления и повторные вызовы скорой медицинской помощи. Госпитализация как критерий эффективности не рассматривалась, поскольку при почечной колике и травме пациенты госпитализируются вне зависимости от результатов лечения на догоспитальном этапе. Соответственно, количество повторных вызовов было оценено только по поводу скелетно-мышечной боли. При рецидиве боли и повторном вызове скорой медицинской помощи врачам-исследователям после оче-

видной неэффективности исследуемого препарата разрешалось использовать любой обезболивающий препарат, в зависимости от клинической ситуации.

Результаты исследования

Результаты сравнительной оценки эффективности обезболивающих средств представлены в таблице 4. Согласно оценке динамики боли по ВАШ, исследуемые препараты по силе обезболивающего действия можно расположить так: ЛСК \geq лорноксикам

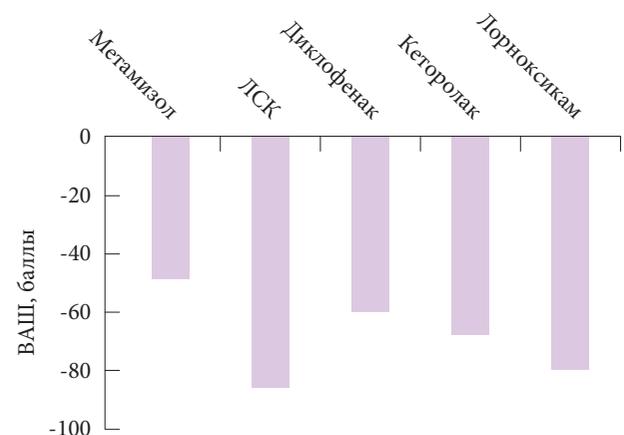


Рис. 2. Регресс интенсивности боли по ВАШ у больных со скелетно-мышечной болью

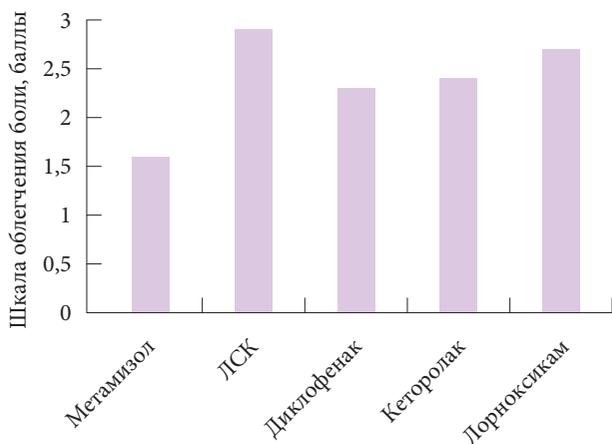


Рис. 3. Средний балл по шкале облегчения боли после приема НПВП у больных со скелетно-мышечной болью

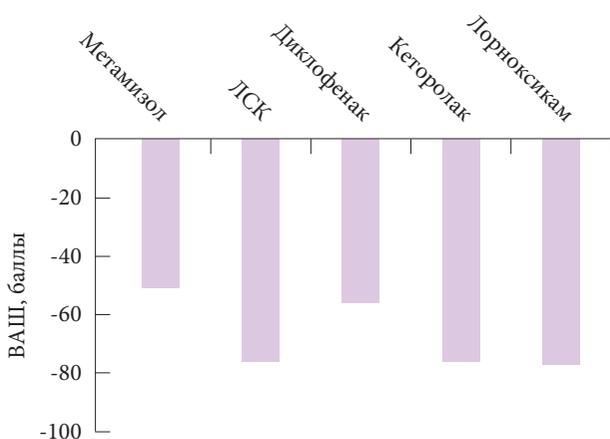


Рис. 4. Регресс интенсивности боли по ВАШ у больных с посттравматической болью

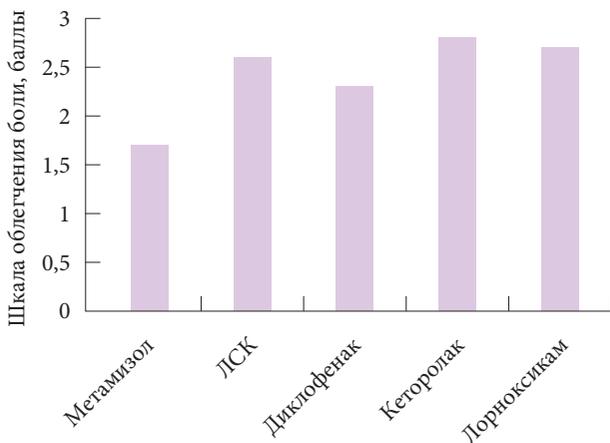


Рис. 5. Средний балл по шкале облегчения боли после приема НПВП у больных с посттравматической болью

сикам = кеторолак > диклофенак > метамизол.

При оценке эффективности обезболивания с помощью шкалы облегчения боли наибольшее число случаев неэффективного лечения отмечено на фоне терапии метамизолом; при этом ни в одном случае боль не купировалась полностью. На фоне терапии лизиновой солью кетопрофена у большего числа больных достигнуто полное обезболивание, а более чем у половины больных боль «сильно уменьшилась».

По скорости наступления отчетливого обезболивающего действия препараты распределились так: лорноксикам = кеторолак = ЛСК > диклофенак > метамизол. Однако следует отметить, что в связи с особенностью фармакокинетики кетопрофена (его эффективная концентрация сохраняется в течение 24 часов) оценка длительности обезболивающего эффекта показала наилучший результат у больных, получивших ЛСК.

Повторные вызовы по поводу скелетно-мышечной боли были отмечены в 19,2% случаев в группе метамизола, в 3,7% после использования ЛСК, в 10,3% – диклофенака, в 17,4% – кеторолака и 8,7% – лорноксикама (рис. 1). По количеству повторных вызовов препараты расположились следующим образом: метамизол > кеторолак > диклофенак > лорноксикам > лизиновая соль кетопрофена.

Сравнительная оценка безопасности

Различные обезболивающие средства по-разному переносились больными, зарегистрированные в ходе исследования нежелательные явления суммированы в таблице 5. Наилучший профиль переносимости достоверно отмечен у ЛСК и лорноксикама по сравнению с метамизолом, диклофенаком и кеторолаком. Следует отметить, что переносимость метамизола оказалась худшей в сравнении с другими НПВП, что еще раз подчеркивает необходимость прекращения приме-

нения данного обезболивающего препарата в клинической практике. В большинстве случаев его использования требовалось повторное обезболивание.

Сравнительная эффективность в зависимости от генеза болевого синдрома

Скелетно-мышечная боль

Регресс болевого синдрома, оцененный по ВАШ, представлен на рисунке 2. Следует подчеркнуть, что схожие результаты получены и при анализе среднего балла по шкале облегчения боли (рис. 3). В результате анализа выявлено, что наибольшим обезболивающим эффектом при скелетно-мышечной боли обладает лизиновая соль кетопрофена. Однако анализ эффективности ЛСК, лорноксикама и кеторолака не выявил достоверной разницы ($p > 0,05$). В то же время ЛСК была достоверно эффективнее метамизола и диклофенака ($p < 0,05$).

Учитывая наименьший процент повторных вызовов скорой медицинской помощи по поводу рецидива боли в совокупности с максимально продолжительным временем обезболивания (среднее время составило 15,6 часа), можно предполагать, что ЛСК является оптимальным парентеральным НПВП для обезболивания скелетно-мышечной боли на догоспитальном этапе.

Следует также упомянуть, что кетопрофен и лорноксикам можно рекомендовать больным в пероральной форме, при отсутствии показаний к госпитализации, до купирования болевого синдрома (при профилактике НПВП-гастропатии и адекватном мониторинге за риском тромбозмобилических осложнений). Кеторолак имеет короткие временные ограничения по приему.

Посттравматическая боль

Регресс болевого синдрома, оцененный по ВАШ, представлен на рисунке 4. Схожие результаты получены и при анализе среднего балла по шкале облегчения боли (рис. 5). На догоспитальном этапе



в группе лизиновой соли кетопрофена понадобилось дополнительное обезболивание в среднем 1,7 раза на 13 больных; в группе кеторолака – 1,4 раза на 17 человек; в группе лорноксикама – 1,5 раза на 17 человек. Результаты недостоверны. Однако в случае использования метамизола и диклофенака этот показатель был более 2. Следовательно, все больные, получившие метамизол и диклофенак, нуждались в повторном обезболивании.

Наибольшая эффективность при посттравматической боли выявлена у кеторолака, однако без достоверности отличий от ЛСК и лорноксикама ($p > 0,05$). Однако эффективность кеторолака, лорноксикама и лизиновой соли кетопрофена достоверно отличалась от эффекта после назначения метамизола или диклофенака ($p < 0,05$).

Таким образом, лучшая переносимость НПВП по сравнению с центральными и наркотическими анальгетиками, а также полученные результаты позволяют рекомендовать НПВП (кеторолак > ЛСК = лорноксикам) на «первой ступени обезбоживания» при посттравматическом болевом синдроме.

Почечная колика

Регресс болевого синдрома, оцененный по ВАШ, представлен на рисунке 6. Схожие результаты были получены при анализе среднего балла по шкале облегчения боли (рис. 7). При почечной колике наибольшая сопоставимая эффективность отмечена у ЛСК, лорноксикама, диклофенака и кеторолака, а кеторолак продемонстрировал наименьшую эффективность (результат недостоверен, $p > 0,05$). Эффективность указанных препаратов достоверно отличалась от эффективности метамизола ($p < 0,05$ во всех случаях сравнения).

На догоспитальном этапе в группе ЛСК понадобилось дополнительное обезболивание в среднем 1,4 раза на 10 человек; в группе кеторолака – 1,7 раза на 10 че-

ловек; в группе лорноксикама – 1,5 раза на 10 человек; в группе диклофенака – 1,4 раза на 10 человек. Результаты недостоверны. Однако в случае использования метамизола этот показатель составил 2,7 раза на 10 человек.

Таким образом, при почечной колике на догоспитальном этапе предпочтительней использование лизиновой соли кетопрофена, лорноксикама, диклофенака или кеторолака, хотя у последнего отмечена недостоверная тенденция к меньшей эффективности.

Заключение

Как видно из данных исследования, хороший анальгетический потенциал, вне зависимости от генеза болевого синдрома, продемонстрировали ЛСК, лорноксикам и кеторолак. При почечной колике эффективность лорноксикама и кеторолака была сопоставима с диклофенаком натрия. Тем не менее, учитывая профиль кратковременной переносимости (нежелательные эффекты в течение первых суток), скорость и продолжительность обезбоживания, необходимость в повторных инъекциях обезболивающих препаратов, следует выделить ЛСК и лорноксикам. Кеторолак вследствие более частых нежелательных эффектов должен быть отнесен к препаратам второго ряда в обезболивании.

Если анальгетический потенциал метамизола натрия принять за единицу, а в качестве критерия оценки – количество больных, у которых боль уменьшилась вдвое после назначения НПВП, то ОШ данного события при назначении ЛСК повысится более чем в 3 раза, а при назначении лорноксикама и кеторолака – более чем в 2 раза (табл. 6). Следовательно, и лорноксикам, и кеторолак доказали преимущества в снятии острой боли различного генеза. Однако у лизиновой соли кетопрофена в наибольшей степени отмечено возрастание анальгетического потенциала по сравнению с «традиционным» метамизолом натрия.

Таблица 6. Отношение шансов регрессии болевого синдрома на 50 и более баллов по ВАШ при назначении парентеральных НПВП на догоспитальном этапе

Препарат	Отношение шансов к потенциалу метамизола натрия	95% доверительный интервал
Метамизол натрия	1	–
ЛСК	3,4	2,6–4,2
Кеторолак	2,14	1,12–3,2
Лорноксикам	2,8	1,8–3,8

Таким образом, описанные выше ЦОГ-независимые механизмы действия лизиновой соли кетопрофена определяют и клинические преимущества препарата, что позволяет использовать последний при болевом синдроме недифференцированного генеза. По моему мнению, лизиновая

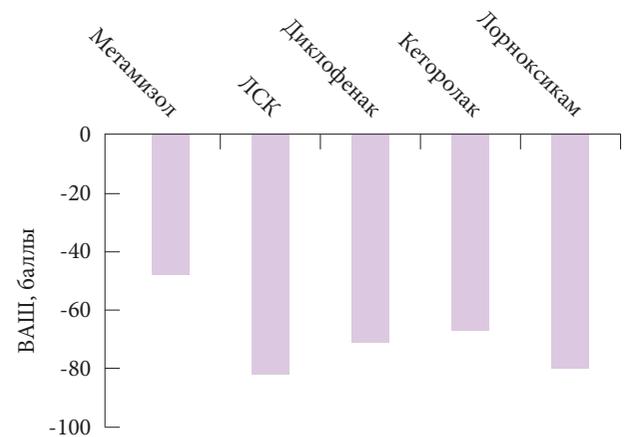


Рис. 6. Регресс интенсивности боли по ВАШ у больных с почечной коликой

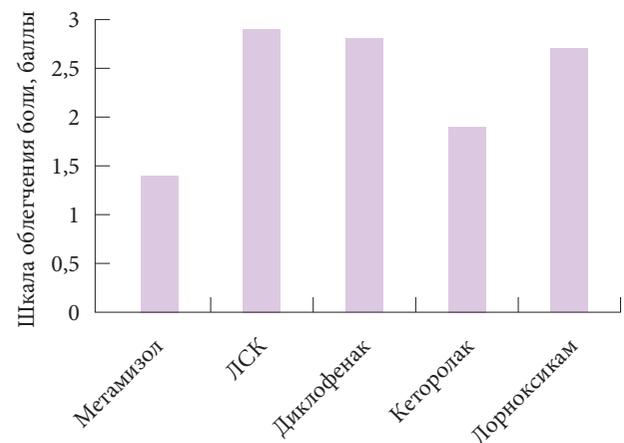


Рис. 7. Средний балл по шкале облегчения боли после приема НПВП у больных с почечной коликой



соль кетопрофена (доза в 1 ампуле 160 мг) может стать универсальным обезболивающим препаратом для оказания неотложной медицинской помощи. Следует

также отметить, что лизиновая соль кетопрофена (Артрозилен) выпускается в виде различных форм: спрей (для местного применения), капсулы и раствор для

инъекций. Наличие нескольких форм препарата позволяет индивидуально определить стратегию терапии и повысить комплаентность у больных. *

Литература

1. Данилов А.Б. Острая и хроническая боль // www.paininfo.ru/practitioner/neurology/common/chronic/
2. Кривошапкин А.Л. Физиология боли. Современные концепции и механизмы. Обзор иностранной литературы // www.painstudy.ru/matls/review/fizio.htm
3. Taskinen H.S., Røyttä M. Increased expression of chemokines (MCP-1, MIP-1alpha, RANTES) after peripheral nerve transection // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2000. Vol. 5. № 2. P. 75–81.
4. Tanaka T., Minami M., Nakagawa T. et al. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in the dorsal root ganglia in a rat model of neuropathic pain: possible involvement in the development of neuropathic pain // *Neurosci. Res.* 2004. Vol. 48. № 4. P. 463–469.
5. Kleinschnitz C., Brinkhoff J., Zelenka M. et al. The extent of cytokine induction in peripheral nerve lesions depends on the mode of injury and NMDA receptor signaling // *J. Neuroimmunol.* 2004. Vol. 149. № 1–2. P. 77–83.
6. Ji R.R., Strichartz G. Cell signaling and the genesis of neuropathic pain // *Sci STKE.* 2004. Vol. 2004. № 252. P. reE14.
7. Marchand F., Perretti M., McMahon S.B. et al. Role of the immune system in chronic pain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 6. № 7. P. 521–532.
8. Moalem G., Tracey D.J. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain // *Brain. Res. Rev.* 2006. Vol. 51. № 2. P. 240–264.
9. Xu Q., Yaksh T.L. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2011. Vol. 24. № 4. P. 400–407.
10. Veys E.M. 20 years experience with Ketoprofen // *Scand. J. Rheumat.* 1991. Vol. 90. Suppl. P. 3–44.
11. Bizzarria C., Paglieib S., Brandolinib L. et al. Selective inhibition of interleukin-8-induced neutrophil chemotaxis by ketoprofen isomers // *Biochem. Pharmacol.* 2001. Vol. 61. № 11. P. 1429–1437.
12. Guedes F.S. Jr., Cruz D.S., Rodrigues M.M. Renal histology and immunohistochemistry after acute hemorrhage in rats under sevoflurane and ketoprofen effect // *Acta Cir. Bras.* 2012. Vol. 27. № 1. P. 37–42.
13. Björkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1995. Vol. 103. P. 1–44.
14. Ossipov M.H., Jerussi T.P., Ren K. et al. Differential effects of spinal (R)-ketoprofen and (S)- ketoprofen against signs of neuropathic pain and tonic nociception: evidence for a novel mechanism of action of (R)-ketoprofen against tactile allodynia // *Pain.* 2000. Vol. 87. № 2. P. 193–199.
15. Kokki H., Karvinen M., Jekunen A. Diffusion of ketoprofen into the cerebrospinal fluid of young children // *Paediatr. Anaesth.* 2002. Vol. 12. № 4. P. 313–316.
16. Braga P.C. Ketoprofen: i.c.v. injection and electrophysiological aspects of antinociceptive effect // *Eur. J. Pharmacol.* 1990. Vol. 184. № 2–3. P. 273–280.
17. Moore R.A., Barden J. Systematic review of ketoprofen in acute and chronic pain // *BMC. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 8. P.11.
18. Karvonen S., Salomäki T., Olkkola T. Efficacy of oral paracetamol and ketoprofen for pain management after measure orthopedic surgery // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 30. № 9. P. 703–706.

Methodological background to the use of parenteral ketoprofen lysine salt in the treatment of pain by emergency medical personnel

A.V. Naumov

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

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

Efficacy of non-opioid analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs was studied in the treatment of pain by emergency medical personnel. Analgesic efficacy and safety of metamizole sodium, ketoprofen, diclofenac sodium, ketorolac and lornoxicam were assessed in patients with musculoskeletal, posttraumatic pain and renal colic. Ketoprofen, lornoxicam and ketorolac demonstrated good analgesic efficacy independent of the background disease. However, ketoprofen had the highest analgesic activity compared with metamizole sodium. Thus, ketoprofen is recommended as a 'universal' analgesic for emergency care.

Key words: pain syndrome, lysine salt ketoprofen, diclofenac sodium, ketorolac, lornoxicam, metamizole sodium



3-я Российская научно-практическая
междисциплинарная конференция

«ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»

19 - 20 сентября 2013 года
Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, д. 36/9)

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

• *Функциональные расстройства в неврологической практике:*

- Функциональные (истерические) неврологические расстройства
- Истероподобные расстройства
- Головокружение органической и психогенной природы
- Первичные и вторичные головные боли
- Синдром вегетативной дистонии: клиника, методы диагностики, терапия
- Паника и паникоподобные состояния
- Хронические болевые синдромы

• *Функциональные соматические расстройства:*

- Функциональные расстройства ЖКТ с позиции Римских критериев: современные подходы к терапии
- Функциональные расстройства в кардиологии (кардиалгии и нарушения ритма)
- Гипервентиляционный синдром
- Функциональные расстройства в гинекологии и урологии (тазовые боли, циститы, простатиты)

• *Пароксизмальные состояния: органические и психогенные:*

- эпилепсия;
- обмороки;
- мигрень;
- психогенные неэпилептические припадки
- пароксизмальные дискинезии

• *Расстройства биологических мотиваций:*

- Нарушения сна (инсомнии, парасомнии, гиперсомнии)
- Сексуальные расстройства: роль сексопатолога в лечении функциональных расстройств
- Нарушения пищевого поведения (булимия и анорексия)
- Астения и синдром хронической усталости (психогенные и иммунологические аспекты)

• *Актуальные вопросы фармакотерапии (фармакогенетика, чувствительность, переносимость, эффективность, комплаентность и пр.)*

• *Психофармакотерапия в общей медицинской практике*

(транквилизаторы, антидепрессанты, нейрорептики)

• *Психотерапия функциональных расстройств*

• *Психосоциальные и этиологические аспекты функциональных расстройств*

Подробная информация размещена
на сайте functionaldisorders.ru

Оргкомитет конференции:

КАФЕДРА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФППОВ 1 МГМУ им. И.М. СЕЧЕНОВА
Проф. Дюкова Галина Михайловна
Тел.: 8 (916)121-22-08
E-mail: gdiukova@gmail.com

Технический организатор
конференции:
ООО «ДИАЛОГ»
т/ф: (495) 631-73-83
E-mail: dialog2008@inbox.ru



Первый Московский
государственный
медицинский
университет им.
И.М. Сеченова
Минздрава России,

¹ кафедра нервных
болезней,

² кафедра
эндокринологии

Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа- липоевой кислотой?

И.А. Строков¹, А.С. Фокина², В.А. Головачева¹

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

Авторами были проанализированы данные международных и отечественных исследований по пероральному и внутривенному применению препаратов альфа-липоевой кислоты у больных диабетической полиневропатией. Результаты исследований подтверждают, что альфа-липоевая кислота – единственное патогенетическое средство лечения диабетической полиневропатии с доказанной в рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью (уровень доказательности – класс А).

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

Проблема профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета (СД) приобретает все большую медико-социальную значимость, так как заболеваемость СД приобрела характер эпидемии. При этом СД 2 типа все чаще стал выявляться у лиц молодого возраста. В 2000 г. в мире было зарегистрировано около 170 млн человек с СД. В 2004 г. был

сделан прогноз о том, что число больных СД к 2030 г. достигнет 366 млн человек [1]. Однако уже к 2012 г. число больных СД составило 370 млн человек, поэтому, по самым оптимистичным данным, в 2030 г. в мире будет насчитываться более полумиллиарда больных СД. Следует также учитывать, что имеется большое число больных СД 2 типа с неустановленным диагнозом.

Современные возможности контроля СД, позволяющие добиваться у большинства больных целевых цифр гликемии натощак и после еды, обуславливают необходимость профилактики и лечения поздних осложнений сахарного диабета, в том числе диабетической полиневропатии (ДПН) [1]. ДПН – заболевание, которое характеризуется прогрессирующей гибелью нервных волокон периферических нервов, нарушениями чувствительности различных модальностей, в результате чего формируется синдром диабетической стопы, снижается трудоспособность, ухудшается качество жизни и увеличивается смертность больных СД [2, 3]. Первое, что необходимо рассмотреть, – возможность предупреждения развития ДПН с помощью только надлежащего контроля гликемии. У больных СД 2 типа для этого используется интенсивная инсулинотерапия. В мета-анализе исследований, в которых изучалось, влияет ли усиление



контроля СД на развитие ДПН, было установлено, что больные СД 1 и 2 типа по-разному отвечают на хороший контроль гликемии [5]. При СД 1 типа ($n=1228$) хороший контроль гликемии достоверно уменьшал риск развития ДПН, в то время как у больных СД 2 типа ($n=6669$) достоверного изменения вероятности развития ДПН отмечено не было. Авторы подчеркивают, что усиление контроля гликемии чревато развитием гипогликемических состояний, в этой связи при назначении интенсивной терапии инсулином необходимо учитывать отношение «риск/польза». Более того, в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было установлено повышение риска смертности на фоне интенсивной терапии инсулином у больных СД 2 типа в отсутствие существенного влияния на риск развития микрососудистых нарушений [6]. Не вызывает сомнения, что эффективный контроль СД является приоритетным, но не единственным направлением в профилактике развития ДПН. Необходимо проводить лечение ДПН с использованием препаратов, действующих на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток. Развивающиеся в результате гипергликемии метаболические нарушения в нервных и эпителиальных клетках приводят к нарушению микроциркуляции и поражению волокон периферических нервов. Взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов неоднократно рассматривалась в литературе [7, 8]. В 2001 г. М. Brownlee обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза ДПН, указав на конкретные механизмы нарушения метаболизма, приводящие к поражению сосудов микроциркуляторного русла и нервных волокон [9]. В 2003 г. коллектив немецких и американских ученых опубликовал результаты экспериментальных исследований, развивающих теорию

М. Brownlee, которая приняла окончательную форму [10]. В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет оксидативный стресс. Причиной развития оксидативного стресса при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов) организма. В результате оксидативного стресса нарушается обмен глюкозы: происходит блокада утилизации глюкозы и накопление промежуточных продуктов обмена глюкозы, запускающих активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs). В определенной мере эту теорию подтверждают факты ассоциации сроков развития ДПН у больных СД с полиморфизмом определенных генов. Найдена взаимосвязь сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [11–14]. Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В первую очередь необходимо использовать препараты, обладающие антиоксидантным эффектом. Больше всего доказательств эффективности при ДПН было получено для альфа-липоевой кислоты (АЛК). АЛК – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат [15]. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования [16]. АЛК представляет собой рацемическую

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования и подразумевает назначение в первую очередь средств с антиоксидантным эффектом, таких как препараты альфа-липоевой кислоты.

смесь R(+) и S(-) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, так как при хранении легко окисляется. Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что АЛК уменьшает перекисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения в седалищном нерве (*nervus ischiadicus*), увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [17–21]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активности фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [22–26]. Проведенные



экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что АЛК действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН. АЛК может вводиться в организм в виде внутривенных капельных инфузий и в таблетированной форме.

Препараты АЛК широко представлены в российской аптечной сети, наибольший объем продаж имеет препарат Берлитион («Берлин-Хеми/А.Менарини», Германия). Для удобства применения препарат выпускается в дозах 300 и 600 мг.

Первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое), можно считать проведенное в Германии исследование ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [27]. У 328 амбулаторных пациентов с СД 2 типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК. Больные были разделены на 4 группы: получавших АЛК в дозах 100 мг, 600 мг, 1200 мг и группу плацебо (14 инфузий в течение 3 недель). Основным критерием оценки ДПН служила шкала общей симптоматики (Total Symptom Score, TSS), которая позволяла оценить в течение последних 24 часов интенсивность и частоту основных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [28]. Через 3 недели терапии выраженность симптомов по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг была достоверно ниже, чем в группах, получавших 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). Исследование ALADIN позволило сделать следующие важные выводы. Во-первых, была показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг была признана оптимальной. Во-вторых, в контролируемом исследовании была доказана эффективность и безопасность лечения

ДПН внутривенным введением АЛК.

В дальнейшем в Германии было проведено исследование ALADIN III, в котором у двух амбулаторных групп больных СД 2 типа (167 и 174 пациента соответственно) применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 недель [29]. Исследование ALADIN III подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и показало возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД 2 типа с ДПН при внутривенном введении АЛК.

В российском рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании SYDNEY также изучалась эффективность инфузий АЛК больным СД с симптомами ДПН [30, 31]. 120 больных СД 1 и 2 типов с симптомами ДПН получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 недель. Все больные были обследованы с помощью шкалы TSS (ежедневно) и шкалы невропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score, NIS) (до и после лечения). Была показана достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и негативной невропатической симптоматики. Эффективность амбулаторного 3-недельного внутривенного введения АЛК больным СД ($n = 241$) в сравнении с внутривенным введением плацебо ($n = 236$) была также подтверждена в ходе исследования NATHAN II Study (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy II), проведенного в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы [32].

Стандартный метод и сроки введения АЛК в 4 исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [32]. Выявлен достовер-

но лучший эффект АЛК в отношении снижения выраженности неврологических симптомов по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было отмечено у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Метаанализ динамики шкалы NIS проводился только для 3 исследований, так как в исследовании ALADIN шкала NIS не использовалась. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Одно из первых исследований, посвященных изучению эффективности таблетированных форм АЛК, было исследование ORPIL (Oral Pilot Study). В течение 3 недель пациенты, страдающие СД 2 типа и ДПН, принимали таблетки АЛК 3 р/сут (суммарная дневная доза 1800 мг) или плацебо [32]. Выявленность симптомов была достоверно меньше в группе АЛК по сравнению с группой плацебо как по шкале TSS ($p = 0,021$), так и по шкале NDS ($p = 0,025$). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку.

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) у 73 больных СД 2 типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 р/сут, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 месяцев. Было выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эф-



фектов в группах достоверно не отличалась [33].

В исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2 типа с ДПН были разделены на 3 группы [34]. Первая группа (n = 167) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 р/сут в течение 6 месяцев. Вторая группа (n = 174) – внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, после чего переводилась на таблетки плацебо 3 р/сут в течение также 6 месяцев. Третья группа (n = 168) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Через 7 месяцев достоверной статистической разницы между группами получено не было.

В исследовании российских авторов было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев [35]. Таким образом, целесообразность назначения после окончания курса внутривенного введения АЛК таблетированной формы препарата нуждается в дальнейшем подтверждении.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [34]. Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 типа и СД 2 типа: одна группа (n = 18) получала АЛК в дозе 600 мг 2 р/сут, вторая (n = 27) – в дозе 600 мг 1 р/сут. Третья группа (n = 20) получала таблетки плацебо. Исследование показало увеличение скорости распространения возбуждения по чувствительному нерву (*nervus suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших АЛК. Потенциал действия *n. suralis* достоверно увеличился только в группе больных, получавших 600 мг АЛК (p < 0,05), а скорость распространения возбуждения по двигательному

nervus tibialis достоверно возросла по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании SYDNEY 2 принимал участие 181 пациент из России и Израиля. Пациентам была назначена АЛК в дозах 600 мг/сут (n = 45), 1200 мг/сут (n = 47) и 1800 мг/сут (n = 46) или плацебо (n = 43) в течение 5 недель после стартовой терапии плацебо в течение одной недели (отслеживалась стабильность баллов по шкале TSS) [36]. Был проведен анализ динамики по шкалам TSS, NIS и шкале невропатических симптомов и изменений (Neuropathy Symptoms and Changes, NSC). Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51%), во второй группе – на 4,5 балла (48%) и в третьей группе – на 4,7 балла (52%). В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), достоверно меньшее (p < 0,05) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение на фоне приема таблеток АЛК не является дозозависимым, оптимальной с точки зрения отношения «риск/улучшение» была признана доза АЛК 600 мг/сут.

Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способна ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании NATHAN I 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Эффективность лечения оценивалась с помощью шкалы NIS-LL (Neuropathy Impairment Score [NIS]-Lower Limbs [NIS-

Многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема препаратов альфа-липоевой кислоты у больных ДПН.

LL]), 5 электрофизиологических тестов, контролировались также вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности [37]. Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения. Следовательно, АЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома диабетической стопы. Таким образом, многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема препаратов АЛК у больных с ДПН. Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих ДНП, препаратами АЛК. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала), АЛК обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Результаты исследования эффективности внутривенного введения АЛК у больных ДПН (ALADIN) свиде-



тельствуют о том, что использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, так как результаты использования 600 мг и 1200 мг АЛК были сходными. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных.

Можно считать обоснованными предложения по применению после окончания курса инфузий в течение 2–3 месяцев АЛК перорально в дозе 600 мг/сут.

Применение больших доз АЛК (1200 мг и 1800 мг) в таблетках, согласно результатам исследования SYDNEY 2, не ведет к существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как значительно увеличивается число нежелательных побочных эффектов.

В заключение приведем мнение ведущих специалистов о целесообразности применения АЛК при дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. В 2010 г. были опубликованы результаты совещания Торонтской группы экспертов по

ДПН, в которую входят известные во всем мире ученые и врачи из США, Англии, Канады, Германии, Франции, Голландии, Италии, Дании, Шотландии, Венгрии [38]. В публикации обсуждаются и даются экспертные заключения по проблемам классификации, стадийности, диагностики и лечения ДПН, в том числе отмечается, что «альфа-липоевая кислота – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в 9 рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности – класс А». *

Литература

1. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
2. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. 130 с.
3. Строчков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // *Русский медицинский журнал*. 1998. Т. 6. № 12. С. 797–801.
4. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // *Российские медицинские вести*. 2001. Т. 6. № 1. С. 35–40.
5. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L. et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // *Cochrane Database Sys Rev*. 2012. Vol. 6. CD007543.
6. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9739. P. 419–430.
7. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981. 220 с.
8. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetes*. 1997. Vol. 46. Suppl. 2. P. 31–37.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. P. 813–820.
10. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. № 3. P. 294–299.
11. Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // *Молекулярная биология*. 2003. № 3. С. 345–348.
12. Лаврова И.Н. Роль сосудистых и метаболических нарушений в развитии диабетической полиневропатии. Клинико-генетическое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
13. Nosikov V.V., Strokov I.A., Nikitin A.G. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene (PARP1) involved in the genetic susceptibility to diabetic polyneuropathy in Russian patients with Type 1 diabetes mellitus // *Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB*, Regensburg, Germany, 2004. P. 138.
14. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol*. 2003. Vol. 40. Suppl. 2. P. 375–379.
15. Reed L.J. Multienzyme complex // *Acc. Chem. Res*. 1974. Vol. 7. P. 40–46.
16. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic. Biol. Med*. 1995. Vol. 19. № 12. P. 227–250.
17. Borenshtein D., Ofri R., Werman M. et al. Cataract development in diabetic sand rats treated with alpha-lipoic acid and its gamma-linolenic acid conjugate // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2001. Vol. 17. № 1. P. 44–50.
18. Melhem M.F., Craven P.A., Liachenko J. et al. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. P. 108–116.
19. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care*. 1995. Vol. 18. № 8. P. 1160–1167.
20. Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // *Horm. Metab. Res*. 1999. Vol. 31. № 12. P. 632–635.
21. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 2000. Vol. 49. № 6. P. 1006–1015.

Берлитион®

тиоктовая кислота



АНТИОКСИДАНТ НУЖНОГО КАЛИБРА!



Теперь 3 формы:

300 мг таблетки



300 мг ампулы



600 мг ампулы



Индивидуальный подход к антиоксидантной терапии

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии¹
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов
- Восстановление температурной, вибрационной и болевой чувствительности²

Литература:

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

2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицина, 2005 — 511 с.



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 препарате содержится в инструкциях по применению от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.



22. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Со-стояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
23. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic Biol. Med. 1999. Vol. 22. № 11–12. P. 1495–1500.
24. Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al. The effect of α -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // Microvasc. Res. 1999. Vol. 58. № 1. P. 28–34.
25. Hofmann M.A., Schiekofer S., Kanitz M. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 8. P. 1310–1316.
26. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // Circulation. 2005. Vol. 111. № 3. P. 343–348.
27. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
28. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2000. № 5. С. 14–19.
29. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
30. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липовая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004. № 11. С. 69–73.
31. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
32. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. № 12. P. 114–121.
33. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.
34. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Free Radic. Res. 1999. Vol. 31. № 3. P. 171–179.
35. Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, 2004. P. 195.
36. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
37. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. 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.
38. Tesfaye S., Boulton A.J.M., 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.

Alpha-lipoic acid – a proper choice for the treatment of diabetic neuropathy?

I.A. Strokov¹, A.S. Fokina², V.A. Golovachyova¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

¹Neurology Department

²Endocrinology Department

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

The authors reviewed the results of international and Russian studies of oral and intravenous alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy patients. According to the randomized controlled data, alpha-lipoic acid was the only pathogenetically active agent with proved efficacy in diabetic polyneuropathy (evidence level A).

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

**Календарный план мероприятий непрерывного повышения
квалификации медицинских работников на второе полугодие 2013 года
Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации**

11 сентября Ежегодная конференция «**Фармакотерапия заболеваний органов пищеварения с позиций доказательной медицины**»
Руководитель: профессор О.Н. Минушкин, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

25 сентября Ежегодная научно-практическая конференция «**ДЕПРЕССИИ. Клиника, возрастной аспект, терапия и реабилитация**»
Руководитель: академик РАМН А.С. Тиганов, главный психиатр Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ГУ «Научный центр психического здоровья» РАМН
Место проведения: Центральный дом ученых, Москва, ул. Пречистенка, д. 16

9 октября Ежегодная конференция «**Актуальные вопросы женского здоровья. Заболевания, ассоциированные с менструальным циклом**»
Руководитель: профессор В.Н. Прилепская, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

13 ноября **Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей**
Руководитель: профессор В.И. Шмырев, главный невролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Место проведения: ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28

26 ноября Ежегодная конференция «**Грипп и другие ОРВИ у взрослых и детей. Профилактика и лечение**»
Руководители: академик РАМН В.И. Покровский, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор А.В. Девяткин, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

17 декабря Ежегодная конференция «**Заболевания сердечно-сосудистой системы. Диагностика и лечение. Проблемы и решения**»
Руководитель: профессор Б.А. Сидоренко, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

16–17 декабря Научно-практическая конференция Содружества Независимых Государств «**Актуальные вопросы эндокринологии в современном мире**»
Президиум конференции: академик РАН и РАМН И.И. Дедов, член-корреспондент РАН Е.Л. Насонов, профессор О.О. Янушкевич, руководитель ГМУ УД Президента РФ И.А. Егорова
Место проведения: здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

**Адреса проведения мероприятий
уточнять на сайте или по указанным телефонам:**

Техническая поддержка –
ООО «МедЗнания»; тел.: 8 (495) 614-40-61;
факс: 8 (495) 614-43-63.
Подробная программа – на сайте
www.medq.ru



Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова

Результаты сочетанного применения холинергических препаратов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы при посттравматических когнитивных нарушениях

Н.Е. Иванова

Адрес для переписки: Наталья Евгеньевна Иванова, ivamel@yandex.ru

В статье приведены результаты комплексного применения пресинаптических холинергических препаратов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы при когнитивных нарушениях в системе нейрореабилитации пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы. Выявлены особенности динамики когнитивных нарушений в отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы у пациентов с внутрочерепными гематомами и очагами разможнения. Анализ динамики когнитивных нарушений при последствиях тяжелой черепно-мозговой травмы показал, что сочетанное применение холинергических препаратов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы является перспективным направлением как для профилактики, так и для лечения выраженных нарушений интеллектуально-мнестических функций.

Ключевые слова: последствия тяжелой черепно-мозговой травмы, когнитивные нарушения, холинергические препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Введение

Диагностика и лечение когнитивных нарушений – одна из актуальных проблем нейрореабилитации при неврологической и нейрохирургической патологии. Постоянный рост нейротравма-

тизма, широкая распространенность когнитивных нарушений, в значительной мере отягощающих реабилитационный прогноз при последствиях черепно-мозговой травмы, высокая степень инвалидизации пострадавших,

в том числе и в результате интеллектуально-мнестических нарушений, обуславливают социальную значимость проблемы диагностики и лечения когнитивной дисфункции.

В последние годы значительные успехи нейрохирургии, анестезиологии и реаниматологии привели к росту выживаемости пациентов с нейрохирургической патологией и сохранению у них удовлетворительного качества жизни, в результате чего у пациентов пожилого и старческого возраста увеличился риск развития цереброваскулярной патологии. Развивающаяся сосудистая деменция приводит к корковой и субкортикальной атрофии вещества головного мозга, причем особое значение имеет атрофия медиальных отделов височной доли. Следует учитывать также наличие множественных корковых инфарктов, лакунарных инфарктов и субкортикальной лейкоэнцефалопатии. В условиях нарастающего дефицита мозгового кровотока вследствие атеросклероза магистральных артерий мозга и повреждения мелких со-



судов с последующим развитием лейкоареоза нарастают сосудистые когнитивные расстройства, иногда достигающие степени деменции [1–7].

У пациентов, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму с наличием внутрисерпных гематом и очагов размножения головного мозга, развиваются как кистозно-спаечные процессы и внутренняя наружная гидроцефалия, так и выраженные атрофические изменения в зоне наиболее пострадавшего мозгового вещества. Следует подчеркнуть, что единичные постшемические очаги достаточно часто обнаруживаются в таких стратегически важных зонах, как таламус, базальные ганглии и медиобазальные отделы височных долей, а также в лобных долях и гиппокампе. Указанные зоны являются чрезвычайно значимыми для интеллектуально-мнестической деятельности. Сочетание двух процессов – посттравматического и сосудистого, имеющих определенную патоморфологическую основу, у пациентов пожилого и старческого возраста приводит к значительному нарастанию выраженности когнитивных нарушений [8].

Современная стратегия нейропротективной терапии строится на основе анализа результатов клинко-нейрофизиологических, нейровизуализационных и нейропсихологических исследований, но терапевтические возможности коррекции посттравматических когнитивных нарушений, особенно коморбидных с сосудистыми когнитивными нарушениями, изучены еще недостаточно.

При диффузно-очаговых повреждениях в коре большого мозга в течение длительного периода на фоне значительного дефицита межнейронных синапсов происходит сначала репаративная, а затем, вероятно, и репаративно-адаптивная реорганизация нейронных сетей [9].

Нейропротекторы, сохраняя значительную часть нейронов и межнейронных синапсов, обес-

печивают структурный гомеостаз нейронных сетей и уменьшают степень неконтролируемой реорганизации межнейронных отношений в поврежденном головном мозге. Все это способствует сохранению уже существующих функциональных систем мозга, облегчает их реабилитацию и препятствует формированию патологических систем мозга [10, 11].

Достаточно часто в отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы назначаются ноотропные препараты (препараты первой линии терапии), однако эффективность этого класса препаратов, так же как и целесообразность их назначения, по-прежнему остается одним из дискуссионных вопросов. Особенно неоднозначным является назначение ноотропных препаратов при наличии посттравматической эпилепсии и специфических изменений биоэлектрической активности головного мозга с наличием высокой судорожной готовности и очагов эпилептической активности. Дискуссионным также остается вопрос эффективности применения статинов, поскольку в настоящее время нет достаточных данных, полученных в рандомизированных исследованиях и подтверждающих целесообразность их использования [12–14].

Базовой терапией при посттравматических когнитивных нарушениях, особенно при присоединении сосудистых нарушений (деменция), остаются вазоактивные препараты, антиоксиданты и блокаторы кальциевых каналов. Но применение только этих групп препаратов также не позволяет добиться клинически значимого результата при выраженной когнитивной дисфункции.

Особого внимания заслуживают результаты применения нейромедиаторной терапии в отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. Однако, несмотря на несомненные успехи в лечении препаратами медиаторного ряда в остром периоде, клинически значимых результатов в отдален-

Включение в комплексное лечение пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы ингибиторов ацетилхолинэстеразы и холинергических препаратов (Глиатилин) позволяет не только уменьшить степень выраженности когнитивных нарушений, но и повысить уровень бытовой адаптации даже при глубокой деменции.

ном периоде черепно-мозговой травмы получено не было [15].

Большие надежды возлагались на применение препаратов с доказанным нейротрофическим действием (Церебролизин), однако возможности этой группы препаратов требуют дальнейшего изучения и, что чрезвычайно важно, оценки результатов сочетанного применения нейромедиаторных и нейротрофических препаратов [16–17].

Обнадеживающими были признаны результаты применения холинергических препаратов в комплексной терапии последствий черепно-мозговой травмы, однако при развитии умеренной и выраженной деменции изолированное применение этой группы препаратов также недостаточно эффективно [18–19].

В последние годы делаются попытки одновременного применения препаратов, оказывающих модулирующее действие как на холинергическую, так и на глутаматергическую систему [20].

Известно, что применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при деменции типа Альцгеймера является практически последней терапевтической стратегией у этих пациентов. Появились сообщения об эффективности применения галантамина (Реминил) при смешанной деменции, а также ривастигмина (Экселон), однако существенных различий результатов назначения этих пре-

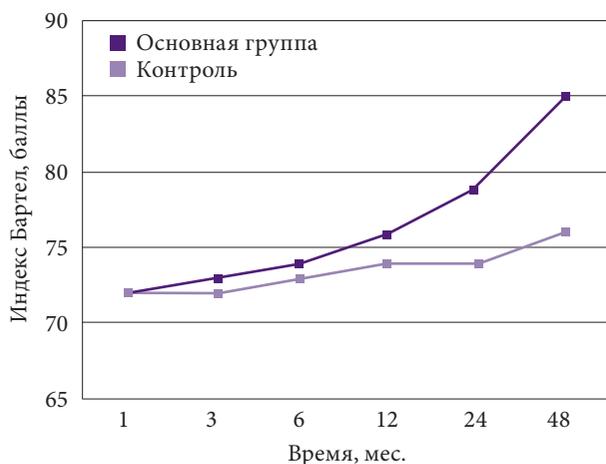


Рис. 1. Динамика неврологических нарушений и уровень адаптации по индексу Бартел: очаги размождения и внутричерепные гематомы ($p < 0,05$)

паратов отмечено не было. Весьма перспективным остается применение модуляторов глутаматергической системы (антагонисты NMDA-рецепторов) [21].

Назначение пациентам с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы пресинаптического холинергического препарата Глиагилин обусловлено тем, что препарат участвует в регуляторных процессах, активирует фактор роста нервной ткани, улучшает ментальные и когнитивные функции, препятствует развитию амнезии, повышает текучесть мембран в холинергических нейронах, нейрометаболическую защиту мозга [22]. Глиагилин проникает через гематоэнцефалический барьер, способствует сохранению цитоскелета нейрона, сохранению оргanelл и обладает способностью экономить клеточные энергоресурсы. Для оценки результатов эффективности сочетанного применения холина альфосцерата (препарат Глиагилин) и ингибиторов ацетилхолинэстеразы (Реминил, Экселон) при умеренных и выраженных когнитивных нарушениях, достигающих степени деменции, у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы было проведено длительное исследование в отдаленном периоде после хирургического лечения внутричерепных гематом и очагов размождения.

Материалы и методы

В исследование было включено 45 пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы (29 мужчин, 16 женщин в возрасте от 60 до 79 лет, средний возраст 74 ± 5 года). Срок наблюдения составил 48 месяцев. В основную группу вошли 33 пациента с внутричерепными гематомами (эписубдуральными) и очагами размождения головного мозга, в контрольную – 12 пациентов с аналогичной степенью тяжести травмы. Все больные были прооперированы.

Первичный результат оценивался на момент выписки из стационара и в процессе лечения; контрольные сроки осмотра были установлены через 1, 3, 6, 12, 24 и 48 месяцев от начала лечения. Проводился анализ структуры и степени выраженности неврологических нарушений и уровня бытовой адаптации с использованием индекса Бартел. Кроме того, интеллектуально-мнестические нарушения оценивались по Краткой шкале оценки психических нарушений (Mini-Mental State Examination, MMSE), исходы и уровень адаптации – по модифицированной шкале Рэнкина, уровень интеллектуально-мнестических нарушений – по шкале батареи тестов лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB). Учитывая целесообразность проведения тщательного нейропсихологического тестирования с уточнением специфики когнитивного синдрома у пациентов с деменцией, также дополнительно использовалась шкала И.Ф. Рожиной. Шкала И.Ф. Рожиной позволяет оценить регуляторные составляющие психической деятельности (контроль за деятельностью, программирование деятельности, динамические параметры деятельности) и операционные составляющие психической деятельности (праксис позы пальцев рук, зрительный гнозис, динамический праксис, письмо, речь, оптико-пространственная деятельность, непосредствен-

ное запоминание пяти слов) [23]. Анализировались данные компьютерной и магнитно-резонансной томографий, электроэнцефалографии. Проведена статистическая обработка материала с использованием методов вариационной статистики, а также корреляционный анализ с использованием критериев Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ динамики интеллектуально-мнестических (когнитивных) нарушений в течение 48 месяцев после комбинированного применения препарата холина альфосцерата (Глиагилин) и ингибиторов ацетилхолинэстеразы – ривастигмина (Экселон) и галантамина (Реминил). Глиагилин назначался по 400 мг 3 р/сут курсами по 4 месяца с перерывом в один месяц. Реминил применялся по 24 мг/сут в течение 6 месяцев с перерывом в один месяц и повторным курсом. Препарат Экселон применялся в дозировке 3–12 мг/сут по аналогичной схеме. Все пациенты получали комплексное лечение с учетом основного клинического синдрома и сопутствующей патологии с применением вазоактивных, нейротрофических, ноотропных препаратов и антиоксидантов. В структуре неврологических нарушений доминировали интеллектуально-мнестические (когнитивные), афатические и двигательные нарушения. Были выделены 2 группы больных с умеренно выраженными когнитивными нарушениями (25 больных в основной группе и 8 больных в контрольной) и выраженными когнитивными нарушениями, достигающими уровня деменции (8 больных в основной группе и 4 больных в контрольной). В клинической картине доминировал церебрально-очаговый синдром (22 больных в основной группе и 7 в контрольной) и гидроцефальный синдром (11 больных в основной группе и 5 в контрольной). Гидроцефальный синдром в основном был представлен



нормотензивной гидроцефалией с синдромом Хакима – Адамса. Анализ уровня бытовой адаптации и динамики неврологических нарушений по индексу Бартел показывает, что сочетанное применение препарата Глиатилин и ингибиторов ацетилхолинэстеразы привело к удовлетворительным результатам лечения (результаты через 48 месяцев достоверно отличались в основной группе по сравнению с контрольной). Индекс Бартел в основной группе составил 85 баллов, а в контрольной – 76. Лучшие результаты были получены при правополушарной локализации процесса и кистозно-атрофических изменениях в области полюса височной доли. Худшие результаты установлены в группе больных с изменениями по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографий в медиобазальных отделах височных долей, субкортикально и в области подкорковых ганглиев при значительной распространенности очагов лейкоареоза (рис. 1).

Был проведен анализ исходов по модифицированной шкале Рэнкин. Лучшие результаты также получены в основной группе. Средний балл по шкале Рэнкин в конце лечения составил 2, а в контрольной – 2,3 балла. Существенная положительная динамика в основной группе отмечалась после 6 и 24 месяцев лечения, а в контрольной группе – к концу первого года (средний балл составил 2,3), далее положительной динамики не отмечалось. Худшие результаты были зафиксированы при правополушарной локализации процесса и нормотензивной гидроцефалии. Полученная разница в результатах статистически достоверна (рис. 2).

При оценке динамики когнитивных нарушений по шкале MMSE установлена статистически достоверная разница в результатах лечения основной и контрольной групп. Сочетанное применение холинергических препаратов и ингибиторов ацетилхолинэсте-

разы дало возможность сохранить удовлетворительный уровень когнитивных функций в основной группе, несмотря на то что у значительного числа пациентов изначально были выраженные когнитивные нарушения. Следует отметить, что наличие афатических нарушений в 5 наблюдениях (3 в основной и 2 в контрольной группе) создавало определенные трудности в быту и осложняло достоверность комплексной оценки динамики когнитивных нарушений. В этих 5 наблюдениях при наличии смешанной формы афазии (очаги размождения лобной доли и постишемические изменения височной доли) отмечался наиболее низкий уровень по шкале MMSE, не превышавший 21,9 балла (рис. 3).

При оценке динамики когнитивных нарушений по шкале И.Ф. Рожиной лучшие результаты также установлены в основной группе ($p < 0,05$). В целом отмечалось снижение функций программирования и контроля за протеканием психической деятельности. Обнаруживались изменения работы модально-специфических факторов в виде дефектов гнозиса и праксиса. Более скромные результаты были получены при наличии лакунарного поражения передних и базальных отделов лобных и височных долей в сочетании с кистозно-атрофическими (посттравматическими) изменениями полюсов лобных и височных долей, а также при наличии нормотензивной гидроцефалии (рис. 4).

Проведенная оценка динамики когнитивных нарушений по шкале FAB позволила получить результаты, аналогичные оценкам по шкале MMSE и шкале И.Ф. Рожиной ($p < 0,05$). Установлена достоверная корреляционная связь со степенью распространенности лейкоареоза – при умеренной степени распространенности лейкоареоза преобладали умеренные когнитивные нарушения, при выраженном лейкоареозе имели место выраженные когнитивные

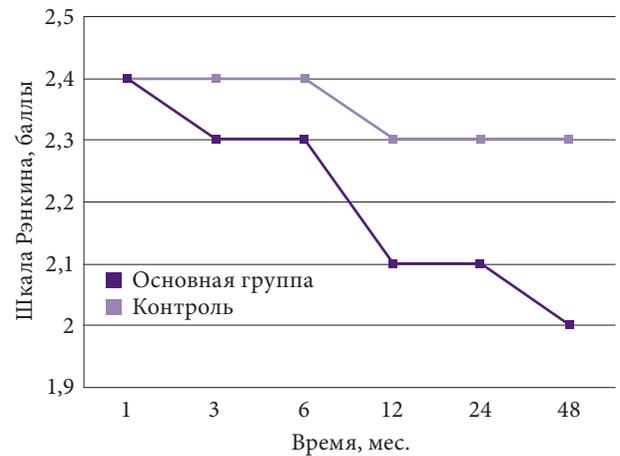


Рис. 2. Динамика неврологических нарушений по шкале Рэнкина: очаги размождения и внутричерепные гематомы ($p < 0,05$)

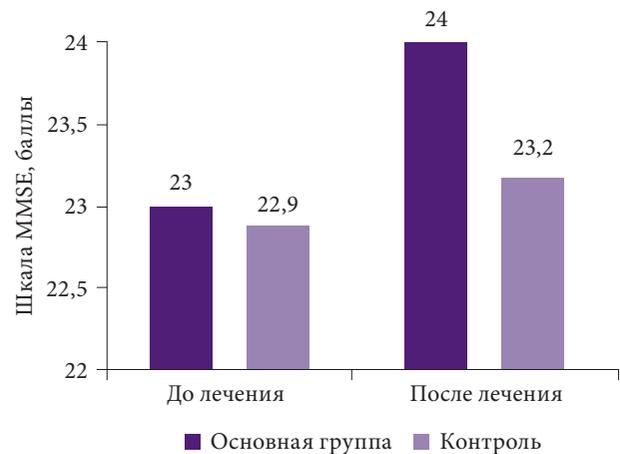


Рис. 3. Динамика когнитивных нарушений по шкале MMSE: очаги размождения и внутричерепные гематомы ($p < 0,05$)

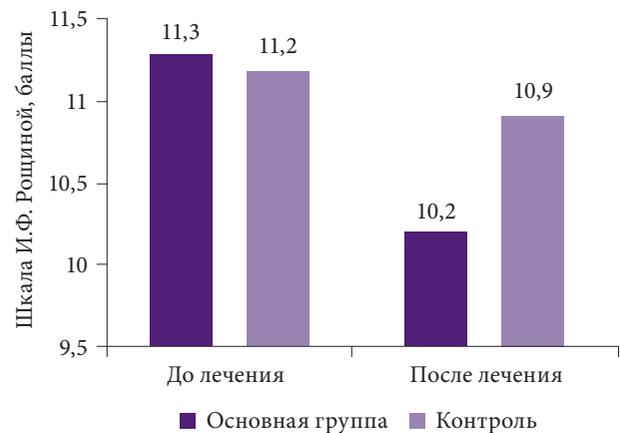


Рис. 4. Динамика когнитивных нарушений по шкале И.Ф. Рожиной: очаги размождения и внутричерепные гематомы ($p < 0,05$)

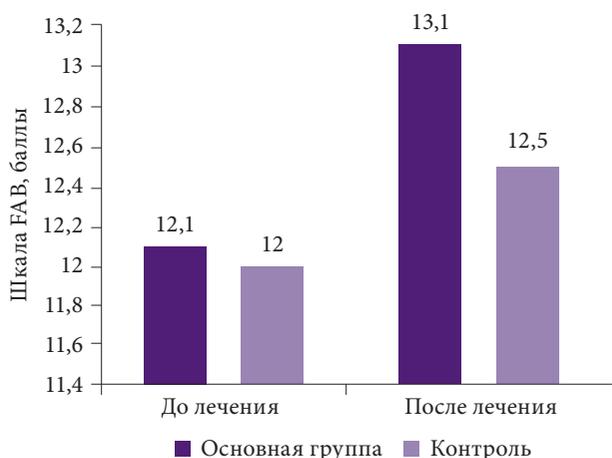


Рис. 5. Динамика когнитивных нарушений по шкале FAV: очаги размождения и внутричерепные гематомы ($p < 0,05$)

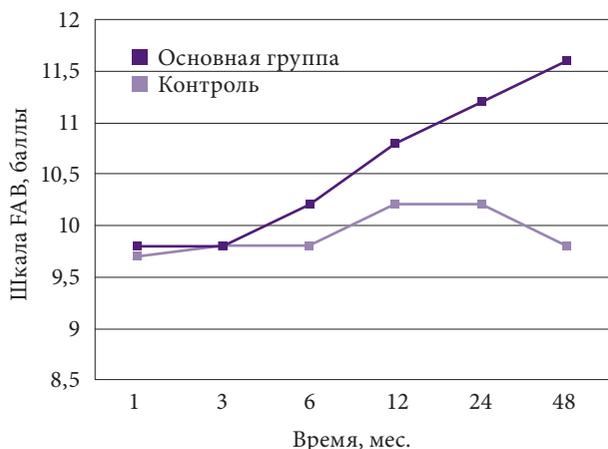


Рис. 6. Динамика выраженных когнитивных нарушений по шкале FAV: очаги размождения и внутричерепные гематомы ($p < 0,01$)

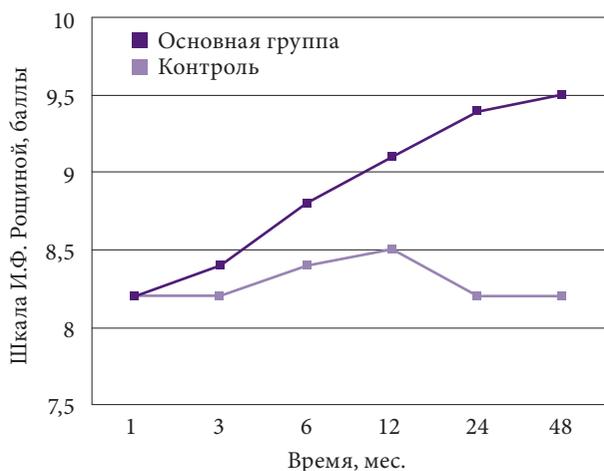


Рис. 7. Динамика выраженных когнитивных нарушений по шкале И.Ф. Роциной: очаги размождения и внутричерепные гематомы ($p < 0,01$)

нарушения, достигающие умеренной и выраженной деменции. Следует отметить, что сочетание посттравматических кистозно-атрофических изменений и выраженного лейкоареоза ухудшало прогноз, и результаты были хуже, чем у пациентов с сочетанием посттравматических кистозно-атрофических и постишемических атрофических изменений. У 2 пациентов, перенесших ишемический полушарный инсульт с массивным инфарктом в бассейне средней мозговой артерии, также были установлены наихудшие результаты динамики когнитивных нарушений по FAV (рис. 5).

Отдельный анализ проводился в группе пациентов с выраженными когнитивными нарушениями (смешанная деменция), в основной группе было 8 пациентов, в контрольной – 4 (возраст – старше 70 лет). В клинической картине у всех пациентов имелся синдром Хакима – Адамса. По данным нейровизуализационных методов обследования была диагностирована нормотензивная гидроцефалия. Анализ результатов динамики когнитивных нарушений по шкале FAV продемонстрировал статистически достоверную разницу между исходами в основной и контрольной группах. Обращает внимание тенденция к устойчивой положительной динамике в основной группе начиная с 3 месяцев лечения. В контрольной группе, несмотря на активное комплексное лечение, существенной положительной динамики достигнуто не было, а начиная с 24 месяцев получена отрицательная динамика когнитивных нарушений с нарастанием деменции. Одному пациенту из этой подгруппы была проведена шунтирующая операция с установкой вентрикулоперитонеального шунта среднего давления, однако позитивного результата получено не было.

В целом следует отметить, что у пациентов с выраженными когнитивными нарушениями не отмечено существенной разницы в зависимости от право-

или левосторонней локализации изменений вещества мозга. Существенное значение имели выраженность и распространенность лейкоареоза и множественность лакунарных субкортикальных и подкорковых очагов (рис. 6).

В этой же группе пациентов дополнительно проводилась оценка динамики когнитивных нарушений по шкале И.Ф. Роциной. Статистически достоверно установлено, что лучшие результаты получены также в основной группе, имелась тенденция к снижению когнитивных функций и в основной, и в контрольной группах при наличии внутримозговых кист в лобных долях (как посттравматических, так и постишемических). Несмотря на относительно невысокий уровень положительной динамики когнитивных нарушений (особенно при наличии нарушений гнозиса и праксиса), уровень бытовой адаптации у пациентов основной группы был выше, чем у пациентов контрольной группы (рис. 7).

Заключение

Проведенное исследование динамики когнитивных нарушений у пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы при сочетании внутричерепных гематом и очагов размождения с сосудистым поражением вещества мозга (лакунарные инфаркты, лейкоареоз, постишемические кисты) показало, что включение в комплексное лечение одновременно ингибиторов ацетилхолинэстеразы и холинергических препаратов (Глиатилин) позволяет не только уменьшить степень выраженности когнитивных нарушений, но и повысить уровень бытовой адаптации даже при глубокой деменции.

Таким образом, целесообразно комбинированное применение холинергических препаратов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы при выраженных посттравматических нарушениях, особенно у лиц пожилого и старшего возраста. *

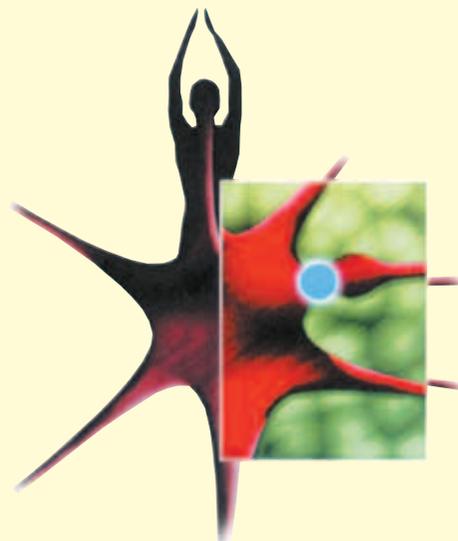
ГЛИАТИЛИН

ХОЛИНа альфосцерат



Рег. номер: П № 011966/02

**ПРОВЕРЕННОЕ
НАДЕЖНОЕ И
ЭФФЕКТИВНОЕ
СРЕДСТВО**
для ЛЕЧЕНИЯ
**КРИТИЧЕСКИХ И
ПОСТКРИТИЧЕСКИХ
ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ**



Рег. номер: П № 011966/01

Показания к применению:

- 1. Черепно-мозговая травма (острый и восстановительный период).*
- 2. Нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (острый и восстановительный период) и геморрагическому типу (восстановительный период).*
- 3. Когнитивные, поведенческие и эмоциональные нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.*

реклама

 **ITALFARMACO**

115478, г.Москва, Каширское шоссе, д.23
гостиница «Дом ученых» ОНЦ РАМН, 2 этаж, к.А
Тел.: 8-499-324-9640, 8-499-324-9230
Факс: 8-499-324-5508, 8-499-324-9140

 **SSE LTD**
"Си Эс Си Лтд."



Литература

1. Gorelick P.B., Pantoni L. Advances in vascular cognitive impairment // *Stroke*. 2013. Vol. 44. № 2. P. 307–308.
2. Schneider J.A., Arvanitakis Z., Bang W. et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons // *Neurology*. 2007. Vol. 69. № 24. P. 2197–2204.
3. Jokinen H., Lipsanen J., Schmidt R. et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study // *Neurology*. 2012. Vol. 78. № 22. P. 1785–1792.
4. Nitkunan A., Lanfranconi S., Charlton R.A. et al. Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 1. P. 133–138.
5. Raji C.A., Lopez O.L., Kuller L.H. et al. White matter lesions and brain gray matter volume in cognitively normal elders // *Neurobiol. Aging*. 2012. Vol. 33. № 4. P. 834.
6. Kloppenborg R.P., Nederkoorn P.J., Grool A.M. et al. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study // *Neurology*. 2012. Vol. 79. № 20. P. 2029–2036.
7. Jouvent E., Mangin J.F., Duchesnay E. et al. Longitudinal changes of cortical morphology in CADASIL // *Neurobiol. Aging*. 2012. Vol. 33. № 5. P. 1002.
8. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб.: ВМедА, 2006. 158 с.
9. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. Омск: Омская областная типография, 2008. 407 с.
10. Семченко В.В., Боголепов Н.Н., Степанов С.С. Структурно-функциональные закономерности реализации механизмов синаптической пластичности // Омский научный вестник. 2003. № 24. Приложение. С. 33–39.
11. Dobkin B.H. Neurobiology of rehabilitation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1038. P. 148–170.
12. Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J. et al. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008. Vol. 22. № 3. P. 209–221.
13. Ballard C., Sauter M., Scheltens P. et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 9. P. 2561–2574.
14. Bernick C., Katz R., Smith N.L. et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular health study // *Neurology*. 2005. Vol. 65. № 9. P. 1388–1394.
15. Chui H.C. Subcortical ischemic vascular dementia // *Neurol. Clin.* 2007. Vol. 25. № 3. P. 717–740.
16. Flicker L., Grimley E.G. Piracetam for dementia or cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. Vol. 2. CD001011.
17. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs // *J. Neurol. Sci.* 2004. Vol. 226. № 1–2. P. 67–70.
18. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? // *J. Neurol. Sci.* 2007. Vol. 257. № 1–2. P. 264–269.
19. Tomassoni D., Lanari A., Silvestrelli G. et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies // *Clin. Exp. Hypertens.* 2008. Vol. 30. № 8. P. 744–766.
20. Wilkinson D., Doody R., Helme R. et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study // *Neurology*. 2003. Vol. 61. № 4. P. 479–486.
21. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline // *Clin. Drug Investig.* 2008. Vol. 28. № 9. P. 533–552.
22. Иванова Н.Е. Результаты применения Глиатилина при когнитивных нарушениях у пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 5. С. 8–12.
23. Рощина И.Ф., Жариков Г.А. Нейропсихологический метод в диагностике мягкой деменции у лиц пожилого и старческого возраста // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. Т. 98. № 2. С. 34–39.

The use of choline donators and acetylcholinesterase inhibitors in the cognitive rehabilitation after Severe Brain Injury

N.Ye. Ivanova

Russian Polenov's Neurosurgical Institute

Contact person: Natalya Yevgenyevna Ivanova, ivamel@yandex.ru

The author studied efficacy of the donors of choline and acetylcholinesterase inhibitors during neuro-rehabilitation of patients with cognitive impairment as the consequences of severe traumatic brain injury. Some particular features of the dynamics of cognitive impairment in the late period of severe traumatic brain injury in group of patients with combination of intracranial hematoma with focal contusions were identified. The analysis of the effects of treatment showed that the inclusion of donor of choline and acetylcholinesterase inhibitors is a promising direction for both prevention and treatment of mental disorders after severe traumatic brain injury.

Key words: the late period of severe traumatic brain injury, cognitive impairment, cholinomimetic, acetylcholinesterase inhibitors

III ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ И ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ»

31 октября – 1 ноября 2013 года
г. Москва, Проспект Мира, 150, м. ВДНХ, гостиница «Космос»

Организаторы конференции:

- Департамент здравоохранения города Москвы
- Всероссийское общество неврологов
- Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы
- Институт инновационной реабилитации
- Национальная ассоциация экспертов по проблемам детского церебрального паралича и сопряженных заболеваний
- Благотворительный фонд помощи детям, больным ДЦП, «ШАГ ВМЕСТЕ»

В конференции примут участие ведущие специалисты в области неврологии, ортопедии, нейрохирургии, нейрофизиологии, неонатологии, лечебной физкультуры, психологии, психиатрии, дефектологии и других специальностей. Особое внимание будет уделено теме ранних предикторов формирования детской неврологической инвалидности, редким болезням нервной системы у детей, пароксизмальным состояниям эпилептического и неэпилептического генеза у детей, психосоматической патологии детского возраста и патологическим состояниям, сопутствующим поражению нервной системы у детей и подростков.

С отчетным докладом об итогах работы за 2012–2013 гг. НК «Национальная ассоциация экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям» выступит главный детский специалист-невролог ДЗМ, директор НПЦ детской психоневрологии, проф. Т.Т. Батышева.

В рамках конференции планируется проведение круглого стола с участием организаторов здравоохранения, ученых, практических врачей, представителей общественности, родителей и самих пациентов.

По окончании конференции состоится брифинг для СМИ.

Основные темы научной программы конференции:

- Поиск оптимальной модели реабилитации детей с двигательными нарушениями
- Медицинские, психологические и социальные аспекты взаимодействия с семьей ребенка с поражением нервной системы
- Современные взгляды на патофизиологию расстройств движения
- Современные методы диагностики патологии движения у детей
- Соматические аспекты курации ребенка с хронической патологией нервной системы
- Ортопедические проблемы у неврологических больных
- Нейрохирургическое лечение детей с нарушениями движения
- Урологические аспекты курации детей с патологией нервной системы
- Место нейропротекторной терапии у детей с нарушениями движения
- Инновационные методы лечения нарушений движения у детей
- Пароксизмальные состояния эпилептического и неэпилептического генеза у детей и подростков
- Редкие болезни нервной системы в педиатрии
- Когнитивные и нейропсихологические нарушения у детей с заболеваниями нервной системы.
- Психосоматические нарушения у детей с патологией нервной системы и методы их коррекции
- Вопросы социализации и образования детей с хроническими заболеваниями ЦНС
- Роль общественных и родительских организаций в помощи детям и подросткам с неврологическими заболеваниями
- Методы доказательной медицины в оценке эффективности лечения детей с патологией нервной системы
- Правовые аспекты деятельности детского невролога
- Приверженность к лечению в семье ребенка с хроническими неврологическими заболеваниями

В рамках конференции будет проведена медицинская выставка. Планируется издание сборника тезисов.

Прием тезисов до 25 августа 2013 года. После указанного срока тезисы приниматься не будут.

Оргкомитет оставляет за собой право редактирования тезисов и отказа в публикации работы.

По окончании конференции сборник тезисов будет доступен на сайте НПЦ детской психоневрологии <http://dpcb18.ru>

Оргкомитет конференции:

телефон: **8 (495)430-80-77**, e-mail: npconf2013@gmail.com

Вся актуальная информация о подготовке к конференции будет размещена на сайте <http://dpcb18.ru>



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
кафедра нервных
болезней факультета
профессионального
послевузовского
образования врачей

Фармакотерапия депрессии, ассоциированной с эпилепсией

О.В. Воробьева

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

В статье обсуждаются вопросы диагностики и терапии депрессии, ассоциированной с эпилепсией. Приводятся данные о том, что депрессия ухудшает качество жизни пациентов с эпилепсией в большей степени, чем основное заболевание. В этой связи отсутствие адекватной терапии может привести к серьезным последствиям. Рекомендуется начинать лечение депрессии с низких доз антидепрессантов, обладающих минимальным проконвульсивным эффектом, и при необходимости постепенно увеличивать дозу до среднетерапевтического уровня. Отмечается, что имеющийся теоретический риск учащения припадков на фоне приема антидепрессантов минимизируется приемом противоэпилептических препаратов.

Ключевые слова: эпилепсия, депрессия, антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Введение

Эпидемиологические исследования демонстрируют высокую коморбидность эпилепсии и депрессии: депрессия выявляется у 20–55% пациентов с рекуррентными припадками и у 5–10% пациентов с контролируемыми припадками. Длительные (35 лет), проспективные популяционно-когортные исследования убедительно демонстрируют, что лица, страдающие эпилепсией, имеют чрезвычайно высокий риск развития коморбидных депрессивных симптомов по сравнению с популяционным контролем [1]. Одно

из последних эпидемиологических исследований, включавшее когорту взрослых лиц ($n = 85358$), показало значительное превалирование депрессивных симптомов у пациентов, страдающих эпилепсией, по сравнению с пациентами, имеющими другие хронические заболевания [2]. Наиболее сильная ассоциация с депрессией наблюдается у пациентов с фокальной эпилепсией, резистентной к противоэпилептической терапии. Большинство экспертов считают, что связь между эпилепсией и депрессией носит двусторонний характер, поскольку риск развития

эпилептических припадков выше у больных депрессией, чем в контрольной группе.

Феноменология депрессии у больных эпилепсией

Современная психиатрия твердо придерживается таких классификационных систем, как МКБ-10 и DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), однако большинство исследователей признают, что психопатологические расстройства при эпилепсии могут выходить за пределы традиционных описаний депрессии в современных классификационных системах. В первую очередь критериям депрессивного расстройства не удовлетворяет длительность эпизодов депрессии при эпилепсии. Общеизвестным является также тот факт, что эпилепсия может выделять одни симптомы депрессии и подавлять другие. Это влияет на клиническую картину депрессии и значительно затрудняет диагностику у этой категории больных.

В клинической картине часто присутствуют следующие симптомы: ангедония, тревога, заметная окружающим раздражительность, низкая толерантность к фрустрации, лабильное настроение, трудно вербализуемые неприятные телесные ощущения, в том числе болевые. Некоторые пациенты также жалуются на изменение ап-



петита, нарушения сна, проблемы с концентрацией внимания.

По нашим собственным наблюдениям, раздражительность с элементами агрессии, направленными вовне и на себя, зачастую является ядром нарушения настроения. Было оценено состояние гнева у больных эпилепсией с симптомами депрессии и без них. Для пациентов, не страдающих депрессией, балл по шкале оценки гнева и ярости как состояния составил 16,0; а для пациентов с депрессией – 24,3. При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлена высокая связь между уровнем депрессии по шкале CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression) и показателями шкалы оценки гнева и ярости как состояния ($r = 0,000072$) [3]. Большинство симптомов характеризуется быстрым нарастанием и спадом с последующим повторением. Эпизоды активной симптоматики чередуются с периодами благополучия, длящимися от одного до нескольких дней. Описанная семиология больше напоминает дистимическое расстройство, особенностью которого являются периодические вкрапления периодов, свободных от психопатологической симптоматики.

Таким образом, общепризнанным является положение, что феноменология депрессии у больных эпилепсией отличается от депрессии, ассоциированной с другими неврологическими заболеваниями, и от первичной депрессии. По этой причине депрессивные симптомы, ассоциированные с эпилепсией, для клинициста удобнее классифицировать, основываясь на их временной связи с эпилептическими припадками.

1. *Преиктальная депрессия* характеризуется продромальным депрессивным настроением и/или раздражительностью, которые возникают за несколько часов или дней до развития припадка. Эти симптомы часто самопроизвольно регрессируют после эпилептического приступа.

Родственники обычно отмечают, что после припадка пациент становится более терпимым для окружающих. В проспективном исследовании продромальных нарушений настроения P. Blanchett и G.P. Frommer подтвердили, что большинство пациентов имеют наиболее тяжелые депрессивные симптомы в дни, непосредственно предшествующие припадку, по сравнению с межприступным периодом [4]. Патогенетически симптомы преиктальной депрессии рассматриваются как проявление субклинической судорожной активности или объясняются активацией биологических процессов, участвующих в инициации обоих патологических состояний: депрессии и припадка.

2. *Иктальная депрессия* представляет собой часть собственно припадка. Для иктальной депрессии характерны внезапно возникающие симптомы, не связанные с окружающими пациента стимулами. Эти симптомы очень короткие, стереотипные и связаны с другими эпилептическими феноменами. Депрессивные симптомы могут возникать изолированно или в первые секунды комплексного или вторично-генерализованного припадка. Наиболее часто аура с депрессивными симптомами наблюдается у пациентов с височной эпилепсией. Распространенность ауры, содержащей депрессивные симптомы, по данным разных авторов, составляет от 1 до 10%. Тяжесть иктальной депрессии варьирует от чувства легкой грусти до глубокого отчаяния или беспомощности. Описаны даже суициды во время эпизода иктальной депрессии.

3. *Постиктальная депрессия* характеризуется нарушением настроения, которое длится несколько часов или дней после припадка. Постиктальная депрессия редко встречается изолированно, обычно пациенты с постиктальной депрессией также подвержены эпизодам интериктальной депрессии. Симптомы постиктальной депрессии ассоциированы с комплексными припадками, исходящими из

височных структур правого полушария. Происхождение этого вида депрессии связывают с ингибиторными механизмами, участвующими в прекращении припадка.

4. *Интериктальная депрессия* – расстройство настроения, которое возникает в период между приступами, имеет различную (чаще короткую) длительность и тенденцию к самоограничению. D. Blumer и соавт. обратили внимание, что это специфическое расстройство настроения присуще пациентам с рефрактерной эпилепсией, особенно при локализации эпилептического фокуса в височной доле [5]. Как правило, интериктальные расстройства настроения возникают спустя годы (от 2 или более) после дебюта эпилепсии. Интериктальные дисфорические симптомы представлены в различных комбинациях и обычно длятся относительно коротко (от нескольких часов до 2–3 дней). D. Blumer и соавт. выделили 8 аффективно-соматоформных симптомов дисфории, которые могут быть объединены в три группы (табл. 1). Большинство исследователей считают, что для диагностики интериктального дисфорического расстройства достаточно наличия 3 симптомов. Интериктальное дисфорическое расстройство рассматривается как фактор риска внезапных суицидальных попыток и интериктальных психозов.

Приблизительно у 2/3 больных эпилепсией депрессия сочетается с тревогой. Присутствие тревожных симптомов может значительно ухудшить качество жизни пациентов и увеличить риск совершения суицида.

Таблица 1. Симптомы интериктального дисфорического расстройства

Группа	Симптомы
Лабильные депрессивные	<ul style="list-style-type: none"> ■ Депрессивное настроение ■ Вялость, общая слабость ■ Боль ■ Инсомния
Лабильные аффективные	<ul style="list-style-type: none"> ■ Страх ■ Тревога
Специфические	<ul style="list-style-type: none"> ■ Приступы раздражительности ■ Эйфоричное настроение



Почему необходимо лечить депрессию, коморбидную эпилепсию?

Несмотря на детальную разработку клинической картины депрессии, ассоциированной с эпилепсией, сохраняется проблема гиподиагностики депрессии и низкой приверженности к лечению депрессии [6]. Не вызывает сомнений, что игнорирование (нелечение) депрессии у пациентов с эпилепсией может привести к серьезным последствиям. Необходимость лечения депрессии у больных эпилепсией обусловлена теми же факторами, что и депрессий, коморбидных другим заболеваниям: улучшение качества жизни, редукция суицидального риска. Наше собственное исследование показало, что общее качество жизни пациентов, страдающих эпилепсией и коморбидной депрессией, значительно снижено (49,8 против 71,84 балла у пациентов без депрессии по шкале Short Form-36, SF-36). Фактор нарушения настроения высоко коррелировал со всеми доменами шкалы качества жизни SF-36 [3]. Исследование E.K. Johnson и соавт., проведенное у пациентов с фокальной эпилепсией с использованием регрессионного анализа, показало, что вклад депрессии в снижение качества жизни пациентов с эпилепсией составляет 35%, а факторов, связанных с эпилепсией, – менее 20% [7]. Причем значимое влияние депрессии на качество жизни сохранялось после достижения контроля припадков или снижения частоты и тяжести припадков, а также нивелирования других негативных психосоциальных факторов. Таким образом, данные литературы и наши собственные данные позволяют сделать вывод о том, что депрессия является важнейшим фактором, нарушающим качество жизни больных эпилепсией, и ее патогенный эффект выше, чем эффект собственно тяжести болезни (частоты, тяжести припадков, ответа на терапию, длительности болезни).

Самым фатальным последствием депрессии является суицид. В сравнении с общей популяцией у пациентов с эпилепсией суицидальный риск повышен в 3–4 раза [8]. У пациентов с рефрактерной эпилепсией появление депрессии увеличивает потенциальный суицидальный риск в 2 раза. Согласно нашим собственным данным, суицидальные мысли имеются у каждого пятого (20%) больного, страдающего фокальной эпилепсией, а у пациентов с коморбидной синдромально очерченной депрессией этот показатель достигает 50% [3]. Более того, коморбидная депрессия ассоциирована с развитием побочных эффектов антиэпилептических препаратов [9]. В то же время регресс депрессии может привести к редукции припадков, что может быть связано с улучшением комплаентности к противоэпилептической терапии, снижением чувствительности к стрессу или нормализацией структуры сна. Кроме того, анализ затрат показывает, что затраты ресурсов здравоохранения в несколько раз выше на лечение пациентов с коморбидной депрессией по сравнению с лицами, страдающими только эпилепсией.

Возможности противоэпилептической терапии в коррекции нарушений настроения

Несмотря на осознание эпилептологами чрезвычайной распространенности и патогенности депрессии у больных эпилепсией, доказательных исследований по лечению депрессии у этой категории больных, на удивление, крайне мало. Не сформулированы стандарты лечения, даже положения рекомендательного уровня скорее базируются не на доказательных исследованиях, а на эмпирическом опыте экспертов. В клинической практике клиницисты предпочитают не замечать депрессию у больных. После констатации факта наличия депрессии у пациента клиницист, как правило, в первую

очередь задается вопросом, возможно ли нивелировать нарушения настроения у пациента, применяя только противоэпилептическую терапию. У пациентов с первичными психическими нарушениями широко используются психотропные эффекты антиконвульсантов. Наиболее востребованы препараты, стабилизирующие настроение. Например, эффективность вальпроатов при коррекции маниакальных эпизодов сравнима с литием, карбамазепин используется как профилактическое средство при быстрой смене фаз биполярного расстройства. Однако больших контролируемых исследований по изучению психотропного эффекта антиконвульсантов у больных эпилепсией, ассоциированной с нарушениями настроения, не проводилось. Тем не менее ведущие эксперты рекомендуют дополнительно включать или корректировать дозу антиконвульсантов, имеющих стабилизирующий настроение эффект, при некоторых типах нарушения настроения у больных эпилепсией. Среди показаний к использованию антиэпилептических препаратов с целью коррекции настроения у больных эпилепсией можно выделить:

- депрессивные симптомы, появившиеся после отмены антиконвульсантов (корректоров настроения – карбамазепин, вальпроаты, ламотриджин);
- депрессивные симптомы, появившиеся после введения или наращивания дозы антиконвульсантов с негативным психотропным профилем;
- депрессивные симптомы, имеющие временную связь с повторяющимися припадками.

Все большее распространение получает точка зрения о том, что новые антиконвульсанты, обладающие избирательным психотропным эффектом (например, антидепрессивный эффект ламотриджина или антитревожный эффект прегабалина), могут улучшить течение эпилепсии и нивелировать коморбидные психопатологические синдромы.



Применение антидепрессантов у пациентов, страдающих эпилепсией

Антидепрессанты и риск припадков. Длительное время считалось, что антидепрессанты обладают проконвульсивными свойствами. Именно страх индуцирования припадков антидепрессантами до сих пор является основным препятствием для назначения этой группы препаратов для лечения депрессии у больных эпилепсией. Однако доказательная база, подпитывающая страх применения антидепрессантов, чрезвычайно слаба. Практически нет научных исследований, подтверждающих проконвульсивный профиль антидепрессантов, более того, появляются результаты исследований, отрицающих этот тезис. Индуцированные антидепрессантами судороги описаны практически исключительно в психиатрической практике. Анализ случаев индуцированных судорог свидетельствует о дозозависимости проконвульсивного риска. Почти нет описаний спровоцированных припадков при приеме новых антидепрессантов. Таким образом, свидетельств о припадках, ассоциированных с антидепрессантами, поступают из источников, имеющих значительную методологическую погрешность, что не позволяет экстраполировать их на пациентов с эпилепсией, получающих антидепрессанты в терапевтических дозах [10]. Важно понимать, что пациенты с эпилепсией получают противоэпилептические препараты, которые оказывают протективный эффект в отношении предполагаемого проконвульсивного воздействия антидепрессантов. Исследования, проведенные на животных моделях, и отдельные клинические описания позволяют предположить, что некоторые антидепрессанты имеют антиконвульсивный эффект, другие – проконвульсивный эффект и, возможно, даже бифазный эффект (в низких дозах могут оказывать антиконвульсивное действие, а в высоких дозах – проконвульсивное

Таблица 2. Обзор исследований по безопасности использования антидепрессантов у больных эпилепсией*

Исследование	Количество пациентов	Антидепрессант	Влияние на припадки
M.M. Robertson, M.R. Trimble, 1985 [14]	45	Амитриптилин	нет
J. Harmant и соавт., 1990 [15]	35	Флувоксамин	нет
B.B. Anderssen и соавт., 1991 [16]	20	Пароксетин	нет
J. Novorka и соавт., 2000 [17]	24	Циталопрам	нет
A.M. Kanner и соавт., 2000 [18]	97	Сертралин	<ul style="list-style-type: none"> ■ учащение у 1 пациента, ■ транзиторное учащение у 5 пациентов
L.M. Specchio и соавт., 2004 [19]	45	Циталопрам	■ урежение припадков
M.S. Thome-Souza и соавт., 2007 [20]	36	Сертралин, Флуоксетин	■ учащение у 2 пациентов

* Адаптировано по [13].

действие) [11]. Предполагаемый проконвульсивный эффект обеспечивается антихолинергическим действием большинства антидепрессантов, который усиливается с увеличением дозы.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) более безопасны, чем трициклические антидепрессанты, в первую очередь за счет редукции антихолинергического эффекта и отсутствия воздействия на натриевые каналы, даже в токсических дозах [12]. Кроме того, трициклические антидепрессанты имеют многообразные нейротрансмиттерные эффекты, многие из которых дозозависимы и могут влиять на порог судорожной готовности. Общий риск индуцированных трициклическими антидепрессантами припадков составляет менее 0,5% при использовании лекарств в терапевтическом диапазоне. Клинические и экспериментальные исследования подтверждают, что риск индуцирования припадков СИОЗС очень мал (менее 0,1%), он значительно ниже, чем у трициклических антидепрессантов и, возможно, сопоставим с уровнем плацебо.

Исследования применения антидепрессантов в популяции больных эпилепсией демонстрируют абсолютную безопасность большинства этих препаратов у лиц, страдающих эпилепсией, если они используются в средних или

низких терапевтических дозировках. Несмотря на небольшое количество пациентов, включенных в отдельные исследования, их результаты свидетельствуют о том, что антидепрессанты хорошо переносятся больными эпилепсией (табл. 2) [13–20]. Самое масштабное исследование включало 97 пациентов, среди которых только у 5 больных наблюдалось транзиторное ухудшение контроля эпилептических припадков [13]. В другом исследовании препарат циталопрам клинически продемонстрировал антиконвульсивный эффект [19]. Доказательства антиконвульсивного эффекта циталопрама были получены также в экспериментальных работах на каиновой модели эпилепсии (модель височной эпилепсии). Каиновая кислота вызывает дегенерацию клеток гиппокампа с формированием эпилептических фокусов. Циталопрам не только снижал частоту эпилептических припадков, но и препятствовал дегенерации клеток гиппокампа, демонстрируя нейропротективный эффект [21].

Несколько гипотез объясняют антиконвульсивный эффект СИОЗС. В частности, изменение серотониновой и норадреналиновой трансмиссии играет ключевую роль в патогенезе как депрессии, так и эпилепсии [22]. Нарушение баланса между основными нейротрансмиттерами (глутамат-ГАМК)



и катехоламинами (серотонин, норадреналин) в структурах височной доли повышает риск развития припадков у восприимчивых пациентов [23]. Кроме того, редукция катехоламиновой трансмиссии на животных моделях эпилепсии приводит к учащению припадков [22]. Например, два вида генетически подверженных эпилептическим припадкам крыс GEPR-3 и GEPR-9 имеют врожденный дефицит серотонин- и норадреналинергической пре- и постсинаптической трансмиссии. Примечательно, что у пациентов, страдающих большой депрессией, и у животных, моделирующих генетическую эпилепсию (GEPR), имеются близкие нарушения в эндокринной системе, включая повышение уровня кортикостерона плазмы. Лекарства, усиливающие серотониновую трансмиссию, в частности СИОЗС, дозозависимо редуцируют частоту припадков у крыс (GEPR), причем уровень редукции припадков коррелирует с внутриклеточной концентрацией серотонина в таламусе [24].

Гиппокампальная атрофия – наиболее частая патологическая находка у пациентов с эпилепсией и пациентов с рекуррентной депрессией. Как минимум два предполагаемых механизма могут лежать в основе гиппокампальной атрофии: недостаточность мозгового нейротрофического фактора и повреждающий (избыточный) уровень глюкокортикоидов. Эти изменения обратимы под влиянием терапии СИОЗС.

Принимая во внимание последствия ассоциированной с эпилепсией депрессии, польза от назначения антидепрессантов значительно превышает возможные риски. В настоящее время основные положения терапии депрессии у больных эпилепсией базируются на тезисе, что паци-

енты с депрессией, коморбидной эпилепсии, отвечают на антидепрессанты так же, как пациенты с депрессией без эпилепсии. Отсутствие достоверных контролируемых исследований ограничивает разработку адекватных терапевтических стратегий. Ведение пациентов осуществляется почти исключительно эмпирически.

Выбор антидепрессанта у пациента с депрессией, ассоциированной с эпилепсией

При назначении пациенту с эпилепсией антидепрессанта необходимо придерживаться следующих правил: низкие дозы в инициальном периоде лечения, медленное наращивание дозы до целевого уровня, применение препаратов с минимальным проконвульсивным эффектом.

Классические антидепрессанты в настоящее время редко применяются у пациентов с эпилепсией. Общеизвестно, что препаратами выбора для лечения депрессии у больных эпилепсией являются СИОЗС. СИОЗС влияют на все симптомы дисфорического эпилептического расстройства с момента достижения терапевтической дозировки. Преимущества СИОЗС в эпилептологии обеспечивают следующие характеристики: низкий проконвульсивный эффект; отсутствие фатальных последствий передозировки; благоприятный профиль переносимости; минимум фармакокинетического взаимодействия с антиконвульсантами. В целом все СИОЗС достаточно безопасны в отношении индукции припадков. Однако флуоксетин должен использоваться с осторожностью, поскольку при взаимодействии с карбамазепином и дифенином меняется его концентрация в плазме.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, отличаю-

щиеся минимальным потенциальным взаимодействием (Ципралекс (эсциталопрам), циталопрам, сертралин), – это идеальные препараты для начала терапии депрессии. Ципралекс (эсциталопрам) (S-enantiomer) метаболизируется через CYP2C, благодаря чему не обладает ни индукционным, ни ингибиторным профилем по отношению к противосудорожной терапии. Ретроспективный обзор всех случаев передозировки циталопрама (n=316) и Ципралекса (n=63) с 1997 по 2006 г. показал близкий токсический профиль препаратов, за исключением вызванных припадков, которые практически не были зафиксированы при передозировке эсциталопрама (13,5 против 1,6%, p=0,0065) [25]. Профиль безопасности Ципралекса (эсциталопрама), а также его антиконвульсивный и нейропротективный эффекты позволяют рассматривать его как наиболее оптимальный препарат для лечения депрессии, ассоциированной с эпилепсией.

Заключение

Важно обсудить с пациентом заранее преимущества лечения антидепрессантами и возможные риски. В особенности необходимо акцентировать внимание пациента на том, что имеющийся теоретический риск учащения припадков минимизируется приемом противосудорожных препаратов и потому маловероятен. Рекомендуются начинать лечение депрессии с низких доз антидепрессантов и при необходимости постепенно увеличивать дозу до среднетерапевтического уровня. Длительность лечения составляет 3–6 месяцев. Кроме того, необходимо периодически оценивать ответ на лечение и аккуратно проводить отмену терапии антидепрессантами. *

Литература

1. Jalava M., Sillanpää M. Concurrent illnesses in adults with childhood-onset epilepsy: a population-based 35-year follow-up study // *Epilepsia*. 1996. Vol. 37. № 12. P. 1155–1163.
2. Ettinger A., Reed M., Cramer J. Depression comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma // *Neurology*. 2004. Vol. 63. № 6. P. 1008–1014.

Самый безопасный и высокоэффективный антидепрессант*

* среди СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА [Cipriani et al., 2009]

Ципралекс — мелодия жизни



За более подробной информацией о препарате
Ципралекс обращайтесь в ООО «ЛУНДБЕК РУС»:
г. Москва, 2-й Крутицкий переулок, д.18, стр 1
Тел. (495) 380 31 97; факс (495) 380 31 96
e-mail: russia@lundbeck.com
www.lundbeck.ru





3. Воробьева О.В., Скрипкин А.Ю. Депрессия у пациентов, страдающих эпилепсией (особенности феноменологии и подходы к лечению) // Лечебное дело. 2010. № 2. С. 96–104.
4. Blanchett P, Frommer G.P. Mood changes preceding epileptic seizures // J. Nerv. Ment. Dis. 1986. Vol. 174. № 8. P. 471–476.
5. Blumer D., Altshuler L.L. Affective disorders // Epilepsy. A comprehensive textbook / Ed. by J. Engel, T.A. Pedley. Philadelphia: Lippincott Raven, 1998. P. 2083–2099.
6. Gill D., Hatcher S. WITHDRAWN: Antidepressants for depression in medical illness // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 18. № 4. CD001312.
7. Johnson E.K., Jones J.E., Seidenberg M. et al. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy // Epilepsia. 2004. Vol. 45. № 5. P. 544–550.
8. Nilsson L., Tomson T., Farahmand B.Y. et al. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy // Epilepsia. 1997. Vol. 38. № 10. P. 1062–1068.
9. Kanner A.M., Gilliam F.G., Hermann B. et al. Differential effect of mood and anxiety disorders on the quality of life and perception of adverse events to antiepileptic drugs in patients with epilepsy // Epilepsia. 2007. Vol. 48. № 6. P. 1–118.
10. Alldredge B.K. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations // Neurology. 1999. Vol. 53. № 5. Suppl. 2. P. 68–75.
11. Mula M., Schmitz B., Sander J.W. The pharmacological treatment of depression in adults with epilepsy // Expert Opin. Pharmacother. 2008. Vol. 9. № 18. P. 3159–3168.
12. Mula M., Trimble M.R. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic and antidepressant drugs // World J. Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 4. № 1. P. 21–24.
13. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? // Epilepsy Behav. 2000. Vol. 1. № 2. P. 100–105.
14. Robertson M.M., Trimble M.R. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial // J. Affect. Disord. 1985. Vol. 9. № 2. P. 127–136.
15. Harmant J., van Rijckevorsel-Harmant K., de Barys T. et al. Fluvoxamine: an antidepressant with low (or no) epileptogenic effect // Lancet. 1990. Vol. 336. № 8711. P. 386.
16. Andersen B.B., Mikkelsen M., Vesterager A. et al. No influence of the antidepressant paroxetine on carbamazepine, valproate and phenytoin // Epilepsy Res. 1991. Vol. 10. № 2–3. P. 201–204.
17. Hovorka J., Herman E., Nemcová I. Treatment of Interictal Depression with Citalopram in Patients with Epilepsy // Epilepsy Behav. 2000. Vol. 1. № 6. P. 444–447.
18. Kanner A.M., Kozak A.M., Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? // Epilepsy Behav. 2000. Vol. 1. № 2. P. 100–105.
19. Specchio L.M., Iudice A., Specchio N. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy // Clin. Neuropharmacol. 2004. Vol. 27. № 3. P. 133–136.
20. Thomé-Souza M.S., Kuczynski E., Valente K.D. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression // Epilepsy Behav. 2007. Vol. 10. № 3. P. 417–425.
21. Jaako K., Aonurm-Helm A., Kalda A. et al. Repeated citalopram administration counteracts kainic acid-induced spreading of PSA-NCAM-immunoreactive cells and loss of reelin in the adult mouse hippocampus // Eur. J. Pharmacol. 2011. Vol. 666. № 1–3. P. 61–71.
22. Kanner A.M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment // Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 54. № 3. P. 388–398.
23. Rogers S.J., Cavazos J.E. Epilepsy // Pharmacotherapy / Ed. by R.L. Talbert, J.T. DiPiro, G.R. Matzke et al. A Pathophysiologic Approach. 8th ed. N.Y.: McGraw-Hill Medical, 2011.
24. Yan Q.S., Jobe P.C., Dailey J.W. Further evidence of anticonvulsant role for 5-hydroxytryptamine in genetically epilepsy prone rats // Br. J. Pharmacol. 1995. Vol. 115. № 7. P. 1314–1318.
25. Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Lüthy C. et al. Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram // Clin. Toxicol. (Phila.). 2010. Vol. 48. № 3. P. 207–212.

Drug treatment of depression in epilepsy

O.V. Vorobyova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Nervous Diseases Department of the Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians

Contact person: Olga Vladimirovna Vorobyova, ovvorobeva@mail.ru

The article addresses diagnosis and treatment of depression in epilepsy. Diagnosis of depression is difficult in epilepsy patients due to atypical clinical picture. However, depression affects patients' quality of life to a greater extent than underlying epilepsy does. Thus, absence of adequate therapy may result in serious consequences. For the initiation of depression treatment, low doses of antidepressants with minimal proconvulsant effects are recommended with possible dose increase to mean therapeutic levels. It should be noted that theoretical risk of proconvulsant action of antidepressants is limited by regular antiepilepsy therapy.

Key words: epilepsy, depression, antiepileptic drugs, tricyclic antidepressants, selective serotonin re-uptake inhibitors

18-20 НОЯБРЯ 2013
ГК «РЭДИССОН
СЛАВЯНСКАЯ»
МОСКВА



**ВСЕРОССИЙСКИЙ
ФОРУМ
РУКОВОДИТЕЛЕЙ
УЧРЕЖДЕНИЙ
СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Здесь получают знания
для эффективного управления

Организатор



Открытый Диалог
Знания для эффективного управления

тел.: (495) 287-88-77
www.od-group.ru
education@od-group.ru

Партнеры

eventvision



forum-zdrav.ru



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
отдел патологии
вегетативной
нервной
системы научно-
исследовательского
центра

Дисциркуляторная энцефалопатия: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ комбинированной терапии

О.В. Котова

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Котова, ol_kotova@mail.ru

В статье рассматриваются клинические проявления хронических нарушений мозгового кровообращения – прогрессирующей формы цереброваскулярной патологии с постепенным развитием комплекса неврологических и нейропсихологических расстройств. Учитывая патогенетическую роль гипоксии и окислительного стресса в нарушении мозгового кровообращения, подчеркивается, что одной из основных тактик лечения дисциркуляторной энцефалопатии является назначение эффективных лекарственных средств с выраженными антиоксидантными свойствами и комбинированных церебровасодилатирующих и ноотропных препаратов.

Ключевые слова: цереброваскулярная патология, хроническая ишемия головного мозга, антиоксидантная терапия, Мексипр, Винпопрол

Хроническая ишемия мозга – прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, характеризующаяся многоочаговым или диффузным ишемическим поражением головного мозга с постепенным развитием комплекса неврологических и нейропсихологических расстройств [1]. В отечественной литературе для обозначения подобного клинического синдрома поражения головного мозга в результате недостаточности кровоснабжения мозга обычно используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), который был предложен

Г.А. Максудовым, В.М. Коганом, Е.В. Шмидтом. В свою очередь термин «хроническая ишемия мозга» применяется в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [2].

ДЭ – одна из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии, возникающая обычно на фоне общих сердечно-сосудистых заболеваний. Сосудистые заболевания головного мозга относятся к числу основных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности. Например, в Москве цереброваскулярные заболевания были причиной более 330 тыс. дней

временной нетрудоспособности у более чем 450 тыс. больных, а почти у 13 тыс. человек – основной причиной стойкой утраты трудоспособности [3].

Основными клиническими проявлениями ДЭ являются эмоциональная нестабильность, нарушения равновесия и походки, псевдобульбарные нарушения, ухудшения памяти и способности к обучению, нейрогенные расстройства мочеиспускания, постепенно приводящие к дезадаптации больных [4]. В течении ДЭ можно выделить три стадии [5, 6].

I стадия. В клинике доминируют субъективные нарушения в виде общей слабости и утомляемости, эмоциональной лабильности, нарушений сна, снижения памяти и внимания, головных болей. Неврологическая симптоматика не формирует отчетливые неврологические синдромы, а представлена анизорефлексией, дискоординацией, симптомами орального автоматизма. Нарушения памяти, праксиса и гнозиса удается выявить, как правило, только при проведении специальных тестов.

II стадия. Становится больше субъективных жалоб, а неврологическая симптоматика уже может быть разделена на отчетливые синдромы (пирамидный,



дискоординаторный, амиостатический, дисмнестический), причем обычно доминирует какой-то один неврологический синдром. Профессиональная и социальная адаптация больных снижается.

III стадия. Нарастает неврологическая симптоматика, появляется отчетливый псевдобульбарный синдром, иногда пароксизмальные состояния (в том числе эпилептические припадки), выраженные когнитивные расстройства становятся причиной нарушения социальной и бытовой адаптации, полной потери работоспособности. Таким образом, ДЭ в конечном итоге приводит к формированию сосудистой деменции.

Когнитивные нарушения зачастую служат важнейшим диагностическим критерием ДЭ, свидетельствуя о тяжести состояния больных и являясь чувствительным маркером для оценки динамики заболевания. Стоит отметить, что локализация и степень сосудистых изменений, которые диагностируются при помощи магнитно-резонансной или компьютерной томографии, только частично соотносятся с наличием, типом и выраженностью нейропсихологических находок. При ДЭ имеет место более выраженная корреляция тяжести когнитивных расстройств со степенью атрофии головного мозга. Коррекция когнитивных нарушений часто имеет решающее значение для улучшения качества жизни пациента и его близких [7].

Патология мозгового кровообращения может быть вызвана различными причинами. Среди них прежде всего стоит отметить состояния, которые сопровождаются расстройством системной гемодинамики и приводят к хроническому снижению адекватного кровоснабжения – хронической гипоперфузии мозга. Это может быть артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение сосудов, заболевания сердца. Кроме того, снижение кровоснабжения головного мозга может быть обусловлено сахарным диабетом, васкулитами при системных заболеваниях соединительной ткани,

другими заболеваниями, сопровождающимися поражением сосудов, болезнями крови, ведущими к изменению ее реологии (эритремия, макроглобулинемия, криоглобулинемия и др.) [8–10].

Для адекватной работы мозга необходим высокий уровень перфузии. Головной мозг, масса которого составляет 2–2,5% от массы тела, потребляет 15–20% циркулирующей в организме крови. Основным показателем перфузии мозга является уровень кровотока на 100 г вещества мозга в 1 мин. Среднее значение полушарного мозгового кровотока составляет приблизительно 50 мл на 100 г/мин, с учетом существенных различий в кровоснабжении отдельных структур мозга. Например, величина мозгового кровотока в сером веществе в 3–4 раза выше, чем в белом, а в передних отделах полушарий кровотока выше, чем в остальных областях мозга. С возрастом величина мозгового кровотока снижается, исчезает и фронтальная гиперперфузия, что обусловлено диффузными атеросклеротическими изменениями сосудов мозга. Известно, что при ДЭ в большей степени страдают субкортикальное белое вещество и лобные структуры, что, возможно, объясняется указанными особенностями кровоснабжения мозга. Начальные проявления недостаточности мозгового кровоснабжения возникают, если приток крови к мозгу составляет меньше 30–45 мл на 100 г/мин. Развернутую стадию наблюдают при снижении кровоснабжения мозга до 20–35 мл на 100 г/мин. Критическим признается порог регионарного кровотока в пределах 19 мл на 100 г/мин (функциональный порог кровоснабжения мозга), при котором нарушаются функции соответствующих участков головного мозга. Процесс гибели нервных клеток происходит при регионарном артериальном мозговом кровотоке, сниженном до 8–10 мл на 100 г/мин (инфарктный порог кровоснабжения мозга) [2, 11].

В условиях хронической гипоперфузии мозга, которая является основным патогенетическим зве-

ном ДЭ, механизмы компенсации истощаются, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимое морфологическое повреждение. При хронической гипоперфузии мозга замедляется мозговой кровоток, уменьшается содержание кислорода и глюкозы в крови, метаболизм глюкозы сдвигается в сторону анаэробного гликолиза, активируется микроглия, которая начинает вырабатывать нейротоксины. Кроме того, на фоне снижения адекватного кровоснабжения наблюдают лактат-ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполаризацию клеток и клеточных мембран. Все это наряду с другими патофизиологическими процессами приводит к гибели клеток [12, 13].

Для осуществления ауторегуляции мозгового кровообращения необходимо поддержание определенных значений артериального давления в магистральных артериях головы (средние показатели от 60 до 150 мм рт. ст.). При длительно существующей артериальной гипертензии эти пределы несколько смещаются вверх, и в результате процессов ауторегуляции достаточно долго мозговой кровоток не нарушается. Адекватная перфузия мозга поддерживается путем повышения сосудистого сопротивления, что приводит к нарастанию нагрузки на сердце. Хроническая неконтролируемая артериальная гипертензия становится причиной вторичных изменений сосудистой стенки – липогиалиноза, который развивается преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Формирующийся вследствие этого артериолосклероз приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В этих условиях снижение артериального давления в результате присоединения сердечной недостаточности со снижением сердечного выброса, в результате избыточной гипотензивной терапии или в результате физиологических циркадных из-



менений артериального давления обуславливает развитие гипоперфузии в зонах терминального кровообращения [14, 15]. Острые ишемические эпизоды в бассейне глубоких пенетрирующих артерий приводят к возникновению небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубинных отделах головного мозга. Помимо повторных острых нарушений, предполагается и наличие хронической ишемии в зонах терминального кровообращения. Маркером последней является разрежение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества (лейкоареоз), который патоморфологически представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств [15].

Еще один значимый фактор развития ДЭ – атеросклеротическое поражение сосудов мозга, как правило, множественное, которое, локализуясь в экстра- и интракраниальных отделах сонных и позвоночных артерий, а также в артериях, формирующих виллизиев крут, и в их ветвях, становится причиной стенозов. Выделяют гемодинамически значимые и незначимые стенозы. Снижение перфузионного давления дистальнее атеросклеротического процесса свидетельствует о критическом или гемодинамически значимом сужении сосуда. Было показано, что гемодинамически значимые стенозы развиваются при сужении просвета сосуда на 70–75%. Мозговой кровоток зависит не только от выраженности стеноза, но и от механизмов, предотвращающих развитие ишемии: состояния коллатерального кровообращения, способности мозговых сосудов к расширению. Указанные гемодинамические резервы мозга приводят к тому, что стенозы могут никак не проявляться клинически и не вызывать жалоб (асимптомные стенозы). Однако магнитно-резонансная томография может выявить признаки ДЭ, обязательно развивающейся на фоне стеноза в результате хронической гипоперфузии мозга. На МРТ визуализируются перивент-

рикулярный лейкоареоз (отражающий ишемию белого вещества мозга); внутренняя и наружная гидроцефалия (обусловленная атрофией мозговой ткани); могут выявляться кисты (как последствия перенесенных инфарктов мозга, в том числе и клинически немых). Считается, что ДЭ имеется у 80% пациентов со стенозирующим поражением магистральных артерий головы. Для атеросклеротических сосудов головного мозга характерны не только локальные изменения в виде бляшек, но и гемодинамическая перестройка артерий на участке дистальнее атеросклеротических стенозов и окклюзий. Таким образом, все это свидетельствует о том, что асимптомные стенозы могут быть клинически значимыми. Большое значение имеет и структура бляшек. Так называемые нестабильные бляшки становятся причиной развития артерио-артериальных эмболий и острых нарушений мозгового кровообращения, чаще по типу преходящих. При кровоизлиянии в такую бляшку быстро увеличивается ее объем с нарастанием степени стеноза и усугублением признаков ДЭ. При наличии подобных бляшек гемодинамически значимым будет перекрытие просвета сосуда менее чем на 70%.

В условиях хронической гипоперфузии мозга на начальном этапе формирования кислородного голодания в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования, что приводит к снижению синтеза белков и экспрессии генов, уменьшению количества аденозинтрифосфата, увеличению аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата. При дальнейшем снижении мозгового кровотока активируется фермент фосфофруктокиназа, усиливается анаэробный гликолиз, а затем происходит окончательный переход на анаэробное дыхание. В результате клетка адаптируется к гипоксии, однако запасы гликогена истощаются, что, в свою очередь, влечет за собой накопление недоокисленного лактата с развитием лактат-

ацидоза. При этом увеличивается активность лактатдегидрогеназы и уменьшается активность сукцинатдегидрогеназы, поставляющей электроны в дыхательную цепь митохондрий, что указывает на нарушение процессов энергообразования в ишемизированном мозге. В таких условиях анаэробный гликолиз не происходит, развивается тяжелый энергодефицит. В конечном итоге возникает дестабилизация клеточных мембран, нарушается работа ионных каналов, повреждается калий-натриевый насос, что приводит к гипергидратации клеток, мутному набуханию, а затем баллонной дистрофии. Важнейшая роль в этом процессе принадлежит глутаматным рецепторам [16].

Оксидантный стресс, тесно связанный с ишемическим каскадом, возникает при возбуждении глутаматных рецепторов и заключается в избыточном накоплении свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов и избыточном внутриклеточном накоплении их продукции. Реакции оксидантного стресса и ишемического каскада взаимодействуют и потенцируют друг друга.

Свободные радикалы – высокоактивные формы кислорода, пероксид водорода, альдегиды, образующиеся в условиях гипоксии при неполном восстановлении кислорода, – изменяют функциональные свойства ряда ферментов, углеводов, белков, в том числе ДНК и РНК. В результате клетка утрачивает свои функции, появляются аномальные белки и стимулируются, помимо прямого повреждающего действия, вторичные деструктивные процессы [2, 17, 18].

Наряду с процессами свободнорадикального окисления в биологических объектах вырабатываются стабильные антиоксидантные радикалы, или антиоксиданты. Механизм их действия основан на торможении свободнорадикальных процессов в тканях, замедлении развития деструктивных изменений, инактивации реакции оксидантного стресса. От соотношения активности свободных ра-



дикалов и антиоксидантов зависят изменения структуры и функции субстратов, находящихся в условиях ишемии и стресса.

Физиологическая антиоксидантная система организма сохраняет окислительно-антиоксидантное равновесие как в жидких средах (кровь, лимфа, внутриклеточная и межклеточная жидкость), так и в структурных элементах клетки (плазматических, эндоплазматических, митохондриальных, клеточных мембранах). К ферментным антиоксидантам относятся: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатиондегидроаскорбатредуктаза, некоторые другие пероксидазы.

Среди неферментных антиоксидантов следует выделить витамины С, Е, К, глюкозу, убихиноны, фенилаланин, трансферрин, гаптоглобин, триптофан, церулоплазмин, каротиноиды. Биологические и химически синтезированные антиоксиданты делятся на жирорастворимые и водорастворимые. Жирорастворимые антиоксиданты локализируются там, где расположены субстраты-мишени для атаки свободных радикалов и пероксидов, наиболее уязвимые для процессов перекисного окисления биологические структуры (биологические мембраны, липопротеины крови), а основными мишенями в них являются ненасыщенные жирные кислоты. Наиболее важным жирорастворимым антиоксидантом является альфа-токоферол. Среди водорастворимых антиоксидантов следует выделить глутатион и систему аскорбиновой кислоты, особенно значимую для антиоксидантной защиты мозга [19, 20].

Исходя из патогенетической роли гипоксии и оксидантного стресса, одним из наиболее перспективных методов терапии хронических форм нарушений мозгового кровообращения, в том числе ДЭ, является применение антиоксидантов, являющихся специфическими корректорами энергетического метаболизма мозга. В настоящее время в клинической практике применяются альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, метионин, це-

руллоплазмин, каротин, убихинон, эмоксипин. Однако недостатком этих препаратов является необходимость длительного использования (в течение нескольких недель) для достижения в конечном итоге слабовыраженного антиоксидантного и антигипоксантажного эффекта. Это обусловило необходимость создания более эффективных лекарственных средств с выраженными антиоксидантными свойствами, среди которых следует отметить новый препарат МексиВ 6° производства компании «Канон фарма» [21].

МексиВ 6° – комбинированный препарат, в состав которого входит этилметилгидроксипиридина сукцинат 125 мг и пиридоксина гидрохлорид 10 мг. Важным свойством этого препарата является способность действующих веществ проникать через гематоэнцефалический барьер. МексиВ 6° оказывает мембранопротекторный, антигипоксический, стрессопротекторный, ноотропный, противосудорожный, анксиолитический эффекты. Свойствами препарата обусловлены показания к его применению: лечение острых нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, психовегетативный синдром, невротические и неврозоподобные расстройства с проявлением тревоги, лечение острой интоксикации нейролептиками и ряд других заболеваний.

Входящий в состав МексиВ 6° этилметилгидроксипиридина сукцинат относится к производным 3-оксипиридина, это водорастворимый антиоксидант биогенного типа, ингибитор свободнорадикальных процессов. Этилметилгидроксипиридина сукцинат модулирует активность мембраносвязанных ферментов, рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что способствует их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Этилметилгидроксипиридина сук-

цинат хотя и не является ГАМК, но повышает количество этого нейротрансмиттера в головном мозге и/или улучшает его связывание с ГАМК-рецепторами [22]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат увеличивает концентрацию в головном мозге дофамина путем активизации дофаминовых нейронов в центральной нервной системе [23]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов при патологических состояниях (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикации этанолом и антипсихотическими лекарственными средствами).

Другой не менее ценный компонент МексиВ 6° – пиридоксин (витамин В₆) – является предшественником глутамата и ГАМК – главных нейротрансмиттеров в центральной нервной системе. Пиридоксин, поступая в организм, фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование, трансаминирование и рацемизацию аминокислот, а также ферментативное превращение серосодержащих и гидроксильных аминокислот. Участвует в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Пиридоксин участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот. Способствует нормализации липидного обмена.

Выраженный дефицит пиридоксина может сопровождаться развитием судорог, которые не поддаются лечению обычными средствами. Кроме того, наблюдаются повышенная раздражительность и такие симптомы, как дерматит, хейлоз, глоссит и стоматит [24, 25].

Прием МексиВ 6° обычно начинают с 1–2 таблеток 1–2 раза в сутки, постепенно увеличивая дозу до 1 таблетки 3 раза в сутки, с целью достижения терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза не должна превышать 6 табле-



ток в сутки, длительность лечения составляет от 2 до 8 недель, при необходимости возможно проведение повторных курсов.

При лечении пациентов с заболеваниями центральной нервной системы, в том числе с ДЭ, широко применяется другой комбинированный препарат – Винпотропил®. В состав капсулы Винпотропила входят винпоцетин (5 мг) и пирацетам (400 мг), в растворе для внутривенных инфузий содержится винпоцетин 1,0 мг и пирацетам 80,0 мг (в 1 мл концентрата раствора). Механизм действия препарата обусловлен действием пирацетама на обмен веществ в нервной ткани и влиянием винпоцетина на гладкую мускулатуру мозговых сосудов. Увеличение объема мозгового кровотока в ответ на введение терапевтических доз винпоцетина хорошо известно и подтверждено в настоящее время методами ультразвуковой доплерографии и эмиссионной позитронной томографии. Винпотропил® также обладает нейропротективным и ноотропным действием [26, 27]. Компоненты Винпотропила хорошо дополняют друг друга, что обуславливает крайне редкое развитие нежелательных эффектов в ходе лечения и позволяет применять препарат в широком диапазоне дозировок.

Сегодня накоплен достаточный клинический опыт применения Винпотропила у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Так, было проведено открытое несравнительное исследование эффективности Винпотропила у больных с ДЭ I и II стадии [28]. 60 пациентов в возрасте от 47 до 80 лет получали Винпотропил® по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 8 недель. Помимо Винпотропила большинство пациентов прини-

мали ацетилсалициловую кислоту, антигипертензивные и антиангинальные препараты. У пациентов отмечалось сочетание легких или умеренных когнитивных нарушений, астенических расстройств и рассеянной микроочаговой симптоматики. Фоновыми заболеваниями были артериальная гипертония и атеросклероз церебральных артерий. После проведенного курса лечения в соответствии с результатами нейропсихологического тестирования было отмечено достоверное увеличение объема оперативной памяти, беглости речи, объема слухо-речевой памяти, скорости реакции и способности к концентрации внимания. Нежелательные эффекты Винпотропила в виде головной боли, несистемного головокружения, тошноты, эмоционального возбуждения или сонливости, как правило, были выражены незначительно и не требовали коррекции режима приема препарата. Изменений показателей витальных функций на фоне проводимой терапии отмечено не было. Сопоставимые результаты были получены при наблюдении за группой больных с начальными формами сосудистого поражения головного мозга [29].

Винпотропил® обладает выраженным эффектом в отношении симптомов начальных проявлений когнитивных нарушений церебрально-сосудистого генеза у больных пожилого и старческого возраста, поэтому рекомендован к широкому применению в психогериатрической практике. Назначают Винпотропил® внутрь перед едой по 1–2 капсулы 2–3 раза в день, лучше, чтобы последний прием препарата был за 4 часа до сна. Длительность курса лечения составляет от 2–3 недель до 2–6 месяцев. Для того чтобы получить

более интенсивный эффект от терапии Винпотропилом, его назначают сначала внутривенно капельно 1 раз в сутки (скорость инфузии не должна превышать 80 кап/мин), для чего 2–3 ампулы препарата предварительно разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида, на курс лечения – 10–14 инфузий. После достижения улучшения переходят на прием препарата внутрь.

Следует отметить, что если уже существующая форма выпуска Винпотропила (5 мг винпоцетина + 400 мг пирацетама) оказывает максимальный эффект на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга, то новая форма выпуска Винпотропила с более высокой суточной дозой (10 мг винпоцетина + 800 мг пирацетама) позволяет проводить эффективное лечение пациентов на поздних стадиях недостаточности мозгового кровообращения. Дозозависимый эффект препарата подтвержден в клинических исследованиях.

Если говорить о других подходах к терапии ДЭ, то с целью предупреждения нарастания атеросклеротического процесса необходима нормализация жирового обмена: снижение индекса массы тела, диета с низким содержанием жира, назначение статинов (симвастатина, правастатина). В исследованиях CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) и ESPS-2 (European Stroke Prevention Study) было показано, что применение ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и дипиридамола уменьшает риск развития мозговых ишемий [30]. С целью улучшения реологических свойств крови пациентам с ДЭ необходимо назначение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, тиклопедин, клопидогрел, дипиридамола). *

Литература

1. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. 32 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.
3. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 9. С. 3–7.
4. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология: справочник практического врача. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2002. 784 с.
5. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Хроническая ишемия головного мозга: патогенетические механизмы

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ НООТРОПНОГО И
ВАЗОАКТИВНОГО КОМПОНЕНТОВ

ВИНПОТРОПИЛ®

ВИНПОЦЕТИН + ПИРАЦЕТАМ

капсулы №30 и №60, концентрат для приготовления р-ра для инфузий №10

- ✔ Улучшает метаболизм головного мозга
- ✔ Увеличивает кровообращение ишемизированных участков головного мозга без феномена обкрадывания
- ✔ Доказано улучшает память и внимание¹
- ✔ Улучшает интегративную деятельность головного мозга



ЯСНЫЕ МЫСЛИ, ЧЕТКИЕ ВОСПОМИНАНИЯ, СВЕЖИЕ ИДЕИ!



www.canonpharma.ru

www.vinpotropil.ru

Рег. уд. - Р № 002432/01 от 20.05.2005. Лиц.: № 44/0299-Л/04 от 30.01.2004.
Препарат отпускается по рецепту врача



КАНОНФАРМА
ПРОДОЛЖИ

¹Захаров В.В., Локшина А.Б., Стаховская Л.В. Опыт применения комбинированного препарата Винпотропил® при дисциркуляторной энцефалопатии I-II стадии, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2007 год, №9.



- мы и принципы лечения // Фарматека. 2010. № 8. С. 57–61.
6. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. 2007. № 8. С. 72–77.
 7. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: от патогенеза к лечению // Трудный пациент. 2010. № 4. С. 8–15.
 8. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997. 287 с.
 9. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврологический журнал. 1999. № 4. С. 4–11.
 10. Roman G.C., Erkinjuntti T. et al. Subcortical ischemic vascular dementia // Lancet. Neurology. 2002. Vol. 1. № 7. P. 426–436.
 11. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Патогенетическое обоснование антиоксидантной терапии при хронической ишемии мозга // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2009. № 3. С. 6–12.
 12. Schaller B. The role of endothelin in stroke: experimental data and underlying pathophysiology // Arch. Med. Sci. 2006. Vol. 2. № 3. P. 146–158.
 13. Schaller B. Extracranial-intracranial bypass to reduce the risk of ischemic stroke in intracranial aneurysms of the anterior cerebral circulation: a systematic review // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 17. № 5. P. 287–298.
 14. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции // Достижения в нейрогеронтологии. Часть 2 / под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. 1995. С. 189–231.
 15. Awad I.A., Masaryk T., Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hypertensive lesions on magnetic resonance imaging of the brain. Observations in patients undergoing controlled therapeutic internal carotid artery occlusion // Stroke. 1993. Vol. 24. № 9. P. 1339–1346.
 16. Котова О.В. Хронические нарушения мозгового кровообращения // Фарматека. 2010. № 13. С. 34–39.
 17. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study // Circulation. 1997. Vol. 96. № 5. P. 1432–1437.
 18. Faraci F.M., Heistad D.D. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure // Circ. Res. 1990. Vol. 66. № 1. P. 8–17.
 19. Румянцева С.А., Кравчук А.А., Силина Е.В. Антиоксиданты в терапии цереброваскулярных заболеваний // Лечащий врач. 2006. № 5. С. 2–8.
 20. Камчатнов П.П., Чугунов А.В., Глушков К.С. и др. Хронические цереброваскулярные расстройства у больных артериальной гипертензией // Фарматека. 2007. № 20. С. 20–24.
 21. Котова О.В. Возможности лечения психовегетативного синдрома // Трудный пациент. 2011. № 12. С. 24–27.
 22. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска анксиолитиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002. № 5. С. 4–17.
 23. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2008. 1117 p.
 24. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип, 2006. 223 с.
 25. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С. Лечение гипервентиляционного синдрома препаратом Магне-В6 // Лечение нервных болезней. 2003. № 3. С. 20–22.
 26. Bönöczk P., Gulyás B., Adam-Vizi V. et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine // Brain Res. Bull. 2000. Vol. 53. № 3. P. 245–254.
 27. Камчатнов П.П., Зайцев К.А., Денисов Д.Б. Применение Винпотропила при ишемических поражениях головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 3. С. 97–99.
 28. Захаров В.В., Локишина А.Н., Стаховская Л.В. и др. Опыт применения комбинированного препарата винпотропил на ранних стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 9. С. 76–78.
 29. Филимонов В.А., Ключева В.Н., Кондрашова И.Н. Винпотропил в лечении сосудистых заболеваний головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 2. С. 52–56.
 30. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists Collaboration // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.

Circulatory encephalopathy: new opportunities of the combination therapy

O.V. Kotova

Research Center of the 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University', Autonomic Nervous System Department

Contact person: Olga Vladimirovna Kotova, ol_kotova@mail.ru

The author reviews clinical symptoms of chronic cerebrovascular disease – a progressive cerebrovascular disorder characterized by gradual development of neurological and neuropsychiatric abnormalities. Hypoxia and oxidative stress play an important role in the emergence and progression of chronic cerebrovascular disease. Thus, agents with antioxidant activity and cerebral vasodilators/nootropic drugs combinations are essential for the treatment of circulatory encephalopathy.

Key words: cerebrovascular disorder, chronic cerebral ischemia, antioxidant agents, MexiB 6, Vinpotropile



II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНА ДОЛГОЛЕТИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ»

• СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

18–20 СЕНТЯБРЯ 2013 ГОДА

МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ

Координаторы научной программы:

Иванова Г.Е., д.м.н., проф., главный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ;
Труханов А.И., д.б.н., генеральный директор «Клиники активного долголетия
«Институт красоты на Арбате»; Жукова И.К., к.м.н.

ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ МЕДИЦИНЫ АНТИСТАРЕНИЯ

Модераторы: Иванова Г.Е., д.м.н., проф.,
главный специалист по медицинской
реабилитации МЗ РФ;

А.И. Труханов, д.б.н., генеральный директор
«Клиники активного долголетия «Институт
красоты на Арбате»

В. Хавинсон, президент Европейской
ассоциации геронтологии и гериатрии

Е. Баранова, член комиссии Европейского
Совета по персонализированной медицине
(Монако)

Х. Зубулис, президент Европейской ассоциа-
ции ААМ (ESOPRAM) (Германия)

ANTI-AGE ТЕХНОЛОГИИ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ.

Модератор: И.К. Жукова, к.м.н.

СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ В МЕДИЦИНЕ АНТИСТАРЕНИЯ

Модераторы: В.Г. Зипов, академик РАМН;
И.А. Миненко, д.м.н., проф.

КЛЕТочные ТЕХНОЛОГИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Секция кафедры пластической хирургии,
косметологии и клеточных технологий РГМУ
им. Н.И. Пирогова. **Модераторы:** Н.Е.
Мантурова, д.м.н.; С.А. Румянцев, д.м.н., проф.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И НУТРИЦИОЛОГИЯ (ГЕРОПРОТЕКТОРЫ, ВИТАМИНЫ, МИКРОЭЛЕМЕНТЫ), ГОМЕОПАТИЯ И БАД В КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Модератор: Б.А. Шендеров, д.м.н., проф.

КРУГЛЫЙ СТОЛ «ПИТАНИЕ - ВАЖНЕЙ- ШИЙ ФАКТОР ЗДОРОВЬЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ.

ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ СОВРЕМЕННОГО ЧЕЛОВЕКА»

Модератор: Б.А. Шендеров, д.м.н., проф.,
директор программы «Здоровье через питание».

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОГРАММЫ КОРРЕКЦИИ ВЕСА И ФИГУРЫ В ANTI-AGE МЕДИЦИНЕ.

Модератор: И.А. Иповайская, д.м.н.

ГЕНЕТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ANTI-AGE МЕДИЦИНЕ

Модератор: Н.А. Жученко, к.м.н.

БИЗНЕС-ГЕНЕРАТОР «КЛИНИКА АНТИСТАРЕНИЯ: ФИЛОСОФИЯ, КОНЦЕПЦИЯ, МЕНЕДЖМЕНТ»

Модератор: Е.В. Москвичева

СЕКЦИЯ ИНСТИТУТА ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФМБА. КАФЕДРА ГИГИЕНЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ

Модератор: Т.В. Ипешина

СЕМИНАР ИНСТИТУТА ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ PREVENTAGE

Модератор: В.Т. Ролько, к.м.н.; А.В. Гострый,
к.м.н.; А.Ю. Побузов, к.м.н.

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР

Martinex

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

Журнал Les Nouvelles Esthétiques («Новости эстетики»)

lesnouvellesesthetiques

WWW.ANTIAGE-EXPO.RU

РАЗДЕЛЫ ВЫСТАВКИ

- Оборудование для фитнеса, SPA, реабилитационных и спортивных центров
- Оборудование для косметологии, физиотерапии и восстановительной медицины
- Препараты и косметические средства коррекции возрастных изменений кожи
- Приборы экспресс-диагностики функциональных состояний и маркеров биологического возраста
- Средства молекулярной диагностики, генетические тесты
- Фармацевтические препараты, витамины и БАД
- Функциональное и диетическое питание, питьевая и минеральная вода
- Медицинские лазерные системы
- Аппараты для коррекции и моделирования фигуры
- Препараты для пред- и послеоперационного ухода, реабилитационные технологии

ОРГАНИЗАТОРЫ:



ЭКСПОМЕДИАГРУППА
«СТАРАЯ КРЕПОСТЬ»
(495) 228-70-71
info@cosmopress.ru
www.cosmopress.ru



ASVOMED

ГРУППА
«АСВОМЕД»
(495) 742-44-40
info@asvomed.ru
www.asvomed.ru



Неврологический больной в практике терапевта: по следам когнитивных нарушений

Деменция и недементные когнитивные нарушения по распространенности являются ведущими среди заболеваний головного мозга. Учитывая тот факт, что возможности лечения и реабилитации больных с деменцией, с хроническим сосудистым прогрессирующим поражением головного мозга достаточно ограничены, особый интерес представляет фармакотерапия додементных когнитивных расстройств. Принципы диагностики, оптимального взаимодействия лекарственных средств и наиболее безопасных и эффективных схем лечения больных с когнитивными нарушениями были рассмотрены в рамках симпозиума, организованного при поддержке компании Takeda.



Профессор
В.А. Парфенов

Открывая работу симпозиума, профессор Владимир Анатольевич ПАРФЕНОВ (д.м.н., зав. кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) отметил, что среди различных форм цереброваскулярной патологии одно из значимых мест занимают хронические нарушения мозгового кровообращения. В российской клинической практике прочно укоренился диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия», который

Неврологический больной в практике терапевта: когнитивные аспекты

чаще всего ставится пациентам среднего и пожилого возраста с «неврологическими церебральными» жалобами. Диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» не включен в МКБ-10 и не используется в мировой практике, однако если провести аналогию с международной классификацией, то дисциркуляторная энцефалопатия 1-й и 2-й стадии соответствует умеренным когнитивным расстройствам сосудистого генеза, которые зачастую развиваются наряду с дегенеративным поражением головного мозга, а дисциркуляторная энцефалопатия 3-й стадии – сосудистой деменцией. В большинстве стран мира дисциркуляторная энцефалопатия 1–2-й стадии не выделяется, поскольку выявление на ранних этапах различия сосудистых и дегенеративных когнитивных нарушений представляется затруднительным. К наиболее обоснованным критериям дисциркуляторной энцефа-

лопатии, которыми пользуются отечественные неврологи, по мнению профессора В.А. Парфенова, относятся такие симптомы, как снижение памяти и умственных способностей, и такие неврологические синдромы, как когнитивные расстройства, псевдобульбарный синдром, нарушение походки, амнестический синдром и нарушение функции тазовых органов. Профессор В.А. Парфенов подчеркнул, что для дисциркуляторной энцефалопатии обязательным является наличие когнитивных нарушений неамнестического характера:

- острое или ступенчатое развитие когнитивных нарушений в течение 6 и более месяцев (со слов пациента или его родственников);
 - нарушения по данным нейропсихологического обследования когнитивных функций.
- И помимо когнитивных нарушений неамнестического характера,



Сателлитный симпозиум компании Takeda

наличие одного из так называемых поддерживающих критериев:

- признаки сосудистого поражения головного мозга (перенесенные инфаркты или кровоизлияния, бессимптомные лакуны, субкортикальный лейкоареоз);
- отсутствие клинических, амнестических и нейровизуализационных данных, свидетельствующих о других неврологических заболеваниях;
- сочетанные ишемические заболевания сердца и периферических сосудов.

К сожалению, большинству пациентов диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» ставится на основе неспецифических жалоб, без определения других неврологических заболеваний. Кроме того, очень часто назначаются лекарства, эффективность и безопасность которых полностью не доказана.

Распространенная тактика ведения пациента с дисциркуляторной энцефалопатией заключается в назначении метаболических, нейропротективных и вазоак-

тивных средств «для улучшения деятельности головного мозга». Между тем, по мнению профессора В.А. Парфенова, рациональный и научно обоснованный подход предусматривает прежде всего вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий с помощью жизненно важных лекарственных средств, а также лечение и профилактику когнитивных и других нервно-психических расстройств. «Золотым стандартом» терапии является назначение антигипертензивных препаратов для нормализации артериального давления, в случае перенесенного ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак – антитромботической терапии, статинов, а при стенозе – хирургического лечения. «К сожалению, многие пациенты с сосудистой патологией мозга такую терапию не получают», – констатировал профессор В.А. Парфенов.

Среди нейропротективных средств, используемых при цереброваскулярном заболевании, докладчик выделил цитиколин

(Цераксон). «Безопасность и эффективность цитиколина при применении в остром периоде ишемического инсульта отмечается во всех международных рекомендациях. Кроме того, отмечено положительное влияние цитиколина на когнитивные функции пациентов с различными неврологическими заболеваниями. Преимуществом препарата является наличие лекарственной формы в виде раствора для приема внутрь. Все это позволяет рекомендовать включать цитиколин в комплексную терапию цереброваскулярного заболевания», – подчеркнул профессор В.А. Парфенов.

Таким образом, лечение цереброваскулярного заболевания подразумевает вторичную профилактику инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний; коррекцию эмоциональных, поведенческих и когнитивных расстройств. Пациенту следует рекомендовать заниматься посильной умственной деятельностью. В некоторых случаях может понадобиться помощь родственников и социальных работников.

Умеренные когнитивные нарушения у пациента с цереброваскулярной патологией

Профессор Владимир Владимирович ЗАХАРОВ (д.м.н., клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) напомнил, что нарушение мозгового кровообращения приводит к поражению головного мозга, при этом тяжесть поражения определяется степенью снижения мозгового кровотока. Критическим снижением мозгового кровотока считается объем ниже 50 мл на 100 г/мин (при норме 60 мл на 100 г/мин). Церебральное снижение кровотока до 10–15 мл на 100 г/мин приводит к быстрым (в течение нескольких минут) не-

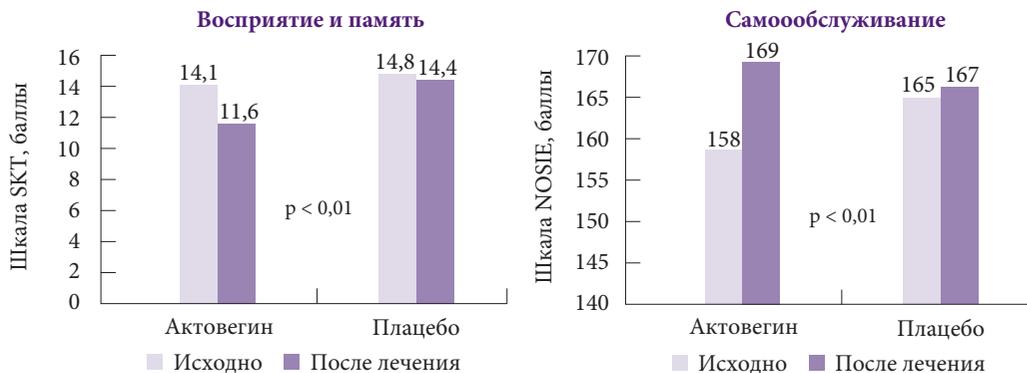
обратимым изменениям в нейронах и формированию центральной зоны инфаркта. При этом острые нарушения мозгового кровообращения могут сопровождаться клиническими проявлениями (инсульты) или протекать бессимптомно (немые инфаркты мозга, выявляемые с помощью нейровизуализации – компьютерной, рентгеновской или магнитно-резонансной томографии головного мозга). Согласно данным международных исследований, у каждого четвертого пациента с сосудистыми факторами риска были обнаружены одна или несколько «немых» лакун, которые,



Профессор
В.В. Захаров

особенно при локализации в таламусе, повышают риск развития деменции более чем в 2 раза¹. Характерным проявлением хронической ишемии головного

¹ Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 13. P. 1215–1222.



SKT (Short Cognitive Performance Test) – краткий тест уровня когнитивного функционирования (оценка внимания и памяти); NOSIE (Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation) – шкала наблюдений для оценки стационарных больных.

Рис. 1. Динамика выраженности симптомов деменции и способности к самообслуживанию у пациентов с болезнью Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией

мозга считается разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз). Механизмы его развития до конца не изучены, поэтому в настоящее время в англоязычной литературе лейкоареоз с осторожностью называется «связанное с возрастом изменение белого вещества». Именно возраст является первым по значимости фактором риска развития лейкоареоза.

Исследование LADIS (LeukoArosiosis and Disability) продемонстрировало, что лейкоареоз у больных клинически проявляется в виде таких когнитивных нарушений, как замедленность когнитивных процессов (брадифрения), нарушение «управляющих» лобных функций, снижение оперативной памяти, а также сосудистой депрессией и неустойчивостью при ходьбе. Кроме того, исследование показало, что лейкоареоз ассоциируется с высоким риском инвалидизации и смерти и прогнозирует функциональное снижение².

Патология глубинных отделов белого вещества в свою очередь ведет к формированию так называемого «феномена разобщения»: нарушению связи между корковыми и подкорковыми отделами головного мозга, что клинически

проявляется признаками лобной дисфункции – когнитивными, эмоциональными и двигательными нарушениями.

«Именно лобную дисфункцию, а точнее, когнитивные, эмоциональные и затем двигательные нарушения следует считать индикаторными симптомами дисциркуляторной энцефалопатии», – пояснил профессор В.В. Захаров. Умеренные когнитивные нарушения достаточно трудно поддаются диагностике, и единственным на сегодняшний день объективным методом их выявления остаются нейропсихологические тесты. В повседневной рутинной практике трудно использовать сложные стандартные методики, врачам приходится ограничиваться более простыми методиками, которые не всегда работают. Профессор В.В. Захаров рекомендовал использовать Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa-тест), специально разработанную для диагностики сосудистых умеренных когнитивных нарушений.

У подавляющего большинства пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями выявляются и эмоциональные расстройства,

которые имеют органическую природу. Подобная «сосудистая» депрессия чаще всего наблюдается у людей старше 50 лет и в первую очередь характеризуется соматическими (апатия, отсутствие удовольствия от жизни, снижение мотивации) и когнитивными (замедленность мышления, снижение памяти и пр.) симптомами.

Лечение хронической сосудистой мозговой недостаточности должно быть комплексным и включать этиотропную терапию (коррекция гипертензии, назначение антиагрегантов), симптоматическую терапию (лечение депрессии, деменции, коррекция двигательных нарушений) и патогенетическую терапию, направленную на оптимизацию микроциркуляции, – назначение нейрометаболических препаратов. Среди последних профессор В.В. Захаров выделил препарат Актовегин.

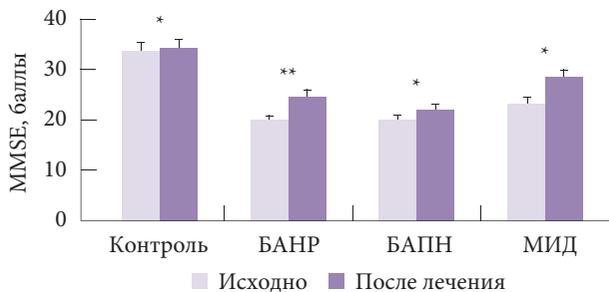
Актовегин – депротенизированный гемодериват крови молодых телят, полученный путем ультрафильтрации. В его состав входят промежуточные продукты белкового обмена и дериваты нуклеиновых кислот, электролиты и микроэлементы, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена. Актовегин оказывает комплексное нейропротективное воздействие. Актовегин обладает антигипоксическим и антиоксидантным, а также инсулиноподобным эффектами, способствует оптимизации потребления глюкозы в условиях ишемии. Нейропротективная эффективность Актовегина доказана многочисленными, в том числе и рандомизированными плацебоконтролируемыми, исследованиями.

Так, например, применение 20%-ного раствора Актовегина внутривенно в дозе 500 мл 3 раза в неделю в течение 4 недель пациентам с легкой степенью деменции позволяло добиваться статистически

² Pantoni L., Poggesi A., Basile A.M. et al. Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study // J. Am. Geriatr. Soc. 2006. Vol. 54. № 7. P. 1095–1101.



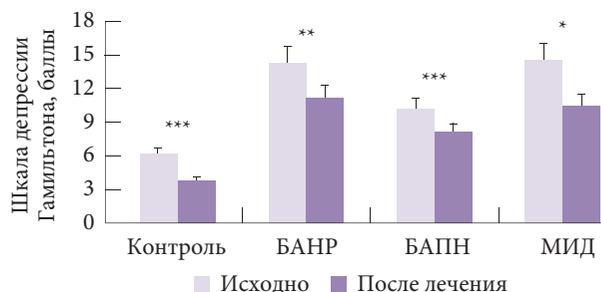
Сателлитный симпозиум компании Takeda



* $p < 0,02$; ** $p < 0,01$

БАНР – болезнь Альцгеймера с ранним началом; БАПН – болезнь Альцгеймера с поздним началом; МИД – мультиинфарктная деменция.

Рис. 2. Влияние цитиколина на когнитивную функцию у здоровых пожилых людей, пациентов с болезнью Альцгеймера с ранним или поздним началом, а также пациентов с мультиинфарктной деменцией



* $p < 0,02$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$

БАНР – болезнь Альцгеймера с ранним началом; БАПН – болезнь Альцгеймера с поздним началом; МИД – мультиинфарктная деменция.

Рис. 3. Влияние цитиколина на симптомы депрессии у здоровых пожилых людей, пациентов с болезнью Альцгеймера с ранним или поздним началом, а также пациентов с мультиинфарктной деменцией

достоверного уменьшения выраженности симптомов деменции, улучшения психопатологических и поведенческих параметров по сравнению с группой плацебо (рис. 1)³. Применение Актовегина перорально у больных хронической цереброваскулярной недостаточностью достоверно ($p < 0,01$) улучшало функцию мышления по сравнению с исходными данными и группой плацебо⁴.

Еще одним эффективным нейропротективным препаратом считается Цераксон, действующее вещество которого – цитиколин (донатор холина для синтеза ацетилхолина) – повышает синтез дофамина, норадреналина и серотонина в мозге, секрецию гормона роста, снижает уровень пролактина и является незаменимым метаболитом для синтеза фосфолипидов. Препарат имеет солидную доказательную базу – 14 двойных плацебоконтролируемых исследований по оценке эффективности Цераксона при лечении когнитивных нарушений у пожилых больных, которым Цераксон на-

значался в дозах 500–2000 мг/сут, а сроки наблюдения варьировали от 20 дней до 3 месяцев⁵.

Результаты исследований продемонстрировали положительное влияние Цераксона на память и поведенческие реакции у больных с нарушением мыслительных функций, связанных с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Так, например, применение Цераксона у пациентов с болезнью Альцгеймера с ранним и поздним началом и мультиинфарктной деменцией показало статистически достоверно значимое улучшение состояний по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination, MMSE), а также снижение симптомов депрессии по шкале депрессии Гамильтона (рис. 2, 3)⁶.

Эффективным, по мнению профессора В.В. Захарова, является комбинированное применение Актовегина и Цераксона в комплексной нейропротективной терапии. Цераксон уменьшает выброс глутамата нейромедиато-

ра, запускающего ишемический каскад, нормализует работу ионных насосов, препятствует деполаризации клеточной мембраны и патологическому току внутрь клетки, уменьшает синтез арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления, в конечном итоге защищая мембрану от разрушения. Актовегин увеличивает поступление кислорода и глюкозы внутрь клетки, переводит анаэробный путь окисления глюкозы в аэробный, в 18 раз повышает уровень АТФ внутри ишемизированной клетки, снижает образование свободных радикалов, оказывает выраженное антиоксидантное действие, предупреждая развитие ишемического инсульта. «Способность Цераксона защищать мембрану клетки от разрушения, а Актовегина – действовать на цитоплазматические ядерные структуры позволяет при их комплексном применении усилить эффективность нейропротективной терапии», – отметил профессор В.В. Захаров, завершая выступление.

Неврология

³ Herrmann W.M., BohnOlszewsky W.J., Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ und Multiinfarkt Demenz // Z. Geriatrie. 1992. Vol. 5. P. 46–55.

⁴ Jansen W., Brueckner G.W. Treatment of chronic cerebrovascular diseases with Actovegin forte // Therapiewoche. 1982. Vol. 41. P. 3–12.

⁵ Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. Vol. 18. № 2. CD000269.

⁶ Cacabelos R., Alvarez X.A., Franco A. et al. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease and multiinfarct dementia // Ann. Psychiatr. 1992. Vol. 3. P. 233–245.



К.м.н.
Я.Б. Федорова

Согласно эпидемиологическим данным, представленным в докладе Яны Борисовны ФЕДОРОВОЙ (к.м.н., отдел гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН), более 24 млн человек в мире страдают деменцией, в большинстве случаев обусловленной болезнью Альцгеймера, их число к 2020 г. увеличится вдвое, а к 2040 г. численность больных деменцией достигнет 81 млн человек. К сожалению, имеющиеся в наличии препараты на стадии уже сформировавшейся деменции позволяют добиться только временного и довольно невысокого терапевтического эффекта. В этой связи представляется необходимой разработка эффективных средств и методов терапевтического воздействия, способных предотвратить или замедлить прогрессирование нейродегенеративного процесса до стадии деменции. Кроме того, одной из актуальных задач можно считать выявление пациентов, которые находятся на I–II стадии кортикальной деструкции или на стадии преддеменции и имеют повышенный риск перехода в деменцию в ближайшие 3–5 лет. Стадия преддеменции

Преддементные состояния: жестокие игры памяти

представляет собой промежуточную стадию между возрастной нормой и деменцией. Критерии, которыми рекомендуется пользоваться для диагностики умеренных когнитивных расстройств (mild cognitive impairment, MCI), следующие:

- жалобы на снижение памяти или легкие когнитивные нарушения, сообщаемые как самим пациентом, так и информантом, подтвержденные с помощью тестов;
- соответствие 3-й стадии по гериатрической шкале депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS) и оценке 0,5 по шкале клинической деменции (Clinical Dementia Rating, CDR);
- диагноз «деменция» не может быть поставлен;
- повседневная активность не нарушена, но возможно легкое ухудшение в сложных или инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.

Были проведены лонгитудинальные исследования с участием здоровых людей и пациентов с умеренными когнитивными расстройствами с целью определения у них возможного временного перехода в стадию деменции. По данным R.C. Petersen и соавт., ежегодная конверсия мягкого когнитивного снижения в болезнь Альцгеймера составила 12% по сравнению с 1–2% для здоровых пожилых⁷. R.C. Petersen разработал и выделил два типа клинического синдрома умеренных когнитивных расстройств – амнестический и неамнестический, которые в свою очередь подразделяются на монофункциональный и мультифункциональный. Именно у пациентов с умеренными

когнитивными расстройствами амнестического типа в дальнейшем развивается болезнь Альцгеймера, а у пациентов с неамнестическим типом – лобно-височная деменция или деменция с тельцами Леви.

Что касается выбора медикаментозной терапии, то разнообразная лекарственная терапия умеренных когнитивных расстройств изучалась во многих исследованиях, которые показали, что состояние когнитивных функций у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами улучшается, но не достигает степени статистической достоверности.

Я.Б. Федорова представила результаты собственного исследования эффективности и безопасности препарата Цераксон в лечении когнитивных нарушений у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами амнестического типа⁸. Докладчик напомнила, что в состав Цераксона входит цитидин-5-дифосфохолин. Этот препарат является незаменимым предшественником фосфатидилхолина, основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Цераксон включен в стандарты терапии ишемического инсульта в ряде стран Европы и рекомендован для применения на всех этапах лечения (включая острейший период) травм головного мозга и инсульта. Были установлены положительные эффекты когнитивного функционирования у пациентов с легкой и умеренной стадией при болезни Альцгеймера. Кроме того, использование Цераксона позволяет уменьшить дозы психоактивных препаратов, которые назначаются в психиатрии.

⁷ Petersen R.C., Morris J.C. Clinical features // Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease / Ed. by R.C. Petersen. N.Y.: Oxford University Press, Inc., 2003. P. 15–40.

⁸ Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Гантман М.В. и др. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 12. С. 16–20.



Сателлитный симпозиум компании Takeda

В результате отбора в исследование были включены 10 мужчин (средний возраст $73,9 \pm 2,9$ года) и 10 женщин (средний возраст $70 \pm 2,6$ лет), которым назначали питьевой раствор Цераксона по 1000 мг/сут в 2 приема в течение 90 дней. Оценка когнитивного функционирования проводилась трижды: на исходном визите (0-й день), промежуточном визитах (45-й день) и заключительном визитах (90-й день), для чего применялись шкала MMSE, тест рисования часов, субтесты шкалы Маттиса, батарея лобной дисфункции, Бостонский тест называния и тест «Воспроизведение 10 слов».

Оценка терапевтической динамики показателей когнитивного функционирования у больных с умеренными когнитивными расстройствами показала улучшение по некоторым тестам и шкалам уже к 45-му дню лечения, а к моменту окончания терапии Цераксоном положительная динамика отмечалась по всем шкалам и тестам (табл. 1). Согласно данным опроса, общее клиническое впечатление от терапии Цераксоном у всех пациентов было очень благоприятное. Больные отмечали существенное улучшение общего состояния и самочувствия – улучшение памяти, настроения, концентрации внимания, появление чувства бодрости и активности, повышение интереса к работе и пов-

Таблица 1. Терапевтическая динамика показателей когнитивного функционирования у больных с умеренными когнитивными нарушениями на фоне терапии Цераксоном

Шкала или тест	До лечения (n = 20)	45-й день (n = 19)	90-й день (n = 19)
MMSE, баллы	28,0	28,0	29,0
Тест рисования часов, баллы	9,0	9,0	10,0
Субтесты шкалы Маттиса			
▪ звуковые ассоциации, баллы	14,0	16,0	17,0
▪ категориальные ассоциации, баллы	16,0	18,0	18,0
Батарея лобной дисфункции, баллы	13,0	13,0	14,0
Бостонский тест называния, баллы	46,0	50,0	52,0
Тест «Воспроизведение 10 слов»			
▪ немедленное воспроизведение, максимальное количество слов	7,0	8,0	8,0
▪ отсроченное воспроизведение, максимальное количество слов	4,0	5,0	6,0

седневному видам деятельности, уменьшение пошатывания при ходьбе, отсутствие субъективных изменений при улучшении выполнения психометрических тестов. В целом препарат хорошо переносился, из всех пациентов нежелательные явления отмечались лишь у 3 человек. При этом серьезных нежелательных явлений не было ни у кого из участвовавших в исследовании пациентов.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что опыт клинического применения питьевого раствора Цераксона (1000 мг/сут) в течение трехмесячного курса терапии свидетельствует о несомненном

клиническом эффекте препарата в отношении когнитивных расстройств у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами амнестического типа.

В заключение Я.Б. Федорова отметила, что полученные данные о клинической эффективности и хорошей переносимости препарата позволяют рекомендовать Цераксон для лечения умеренных когнитивных расстройств. Вопрос об эффективности применения Цераксона в качестве средства долговременной превентивной терапии болезни Альцгеймера у лиц в группе риска требует проведения специальных, двойных слепых, плацебоконтролируемых, проспективных исследований.

Лекарственные взаимодействия: поиск эффективных комбинаций

Как отметила в начале своего выступления профессор Марина Викторовна ПУТИЛИНА (д.м.н., кафедра неврологии ФУВ РНИМУ), проблема политерапии и полипрагмазии в настоящее время является бичом современной медицины. В США по частоте летальных исходов лекарственные осложнения занимают 4-е место после смертности от сердечно-сосудистых заболе-

ваний, злокачественных опухолей и инсультов, ежегодно унося более 100 тыс. жизней. В Европе наблюдается схожая ситуация, например, в Германии доля неблагоприятных побочных реакций от лекарственной терапии составляет 43%. В 2007 г. в нашей стране было опубликовано исследование Г.И. Зимарина и Ю.В. Бисюк, в котором были проанализированы ошибки врачебной терапии при



Профессор
М.В. Путилина



оказании помощи 312 больным острым коронарным синдромом, умершим в стационаре⁹. В процессе экспертизы качества фармакотерапии было выявлено, что в 60% случаев к летальному исходу привел неверный выбор лекарственного препарата, а в 88% случаев назначение лекарственных средств не соответствовало современным рекомендациям.

Среди причин нерезультативности лечения можно выделить недостаточную терапию (необходимое лекарство не вводится или вводится в недостаточном для эффективного действия количестве), излишнюю терапию (лекарство вводится по показаниям в избыточном количестве), неправильную или ошибочную терапию (лекарство применяется при отсутствии показаний или наличии противопоказаний). По мнению М.В. Путилиной, чаще всего указанные стандартные ошибки допускаются в амбулаторно-поликлиническом звене. Именно на амбулаторном этапе выписка лекарственных средств зачастую производится без осмотра пациента с когнитивными нарушениями, по его просьбе или по просьбе родственника, без проведения необходимого обследования и надлежащего контроля качества лечения. Врачи зачастую не анализируют показания и противопоказания к применению лекарственных средств, не учитывают возрастную дозу, возможные взаимодействия с другими препаратами и пр. Кроме того, в большинстве случаев назначения проводятся в режиме полипрагмазии, причем последовательно или одновременно назначаются до 5–7 разных препаратов со сложным режимом приема. Между тем, если вероятность развития побочного действия при назначении двух препаратов со-

ставляет всего 5–6%, то при назначении более восьми препаратов – увеличивается до 100%.

Профессор М.В. Путилина напомнила, что в случае совместного приема между препаратами могут возникать различные типы фармакологического взаимодействия. Наиболее изученным и известным типом фармакологического взаимодействия является антагонизм, когда при одновременном применении нескольких лекарственных веществ возможно полное исключение или ослабление действия одних веществ другими. Если препараты являются агонистами, то усиливают эффекты друг друга и возникает синергизм, который может быть как положительным, так и отрицательным. Еще одним типом фармакологического взаимодействия является коэргизм, когда наблюдаются взаимоусиливающие фармакодинамические взаимодействия. Таким образом, врач при назначении 2 и более препаратов должен учитывать возможные фармакологические взаимодействия, избегая неудачных сочетаний и используя эффективные комбинации. «Так, например, при терапии когнитивных нарушений применение определенных комбинаций позволит не только воздействовать на все этапы патогенеза, но и снизить дозу препаратов и фармакоэкономическую нагрузку», – пояснила профессор М.В. Путилина.

Комплексная фармакологическая нейропротекция путем воздействия на взаимосвязанные патобиохимические и молекулярные механизмы за счет процессов компенсации, нейрональной пластичности, формирования новых проводников, установления новых синаптических связей, несомненно, должна способствовать более значительному восстановлению

структуры и функции поврежденной нервной системы. С позиции доказательной медицины наиболее благоприятной считается комбинация «Актовегин/Цераксон/препарат янтарной кислоты».

Как уже говорилось ранее, в состав Актовегина входят уникальные действующие субстраты, он полимодален. Как отметила профессор М.В. Путилина, в острой стадии острого ишемического повреждения после стабилизации артериального давления следует вводить большие дозы Актовегина (1000 мг за 3 часа или 2000 мг за 6 часов) медленно внутривенно капельно или дробно внутривенно капельно (200–400 мг за 30 минут). В качестве растворителя следует использовать глюкозу, Лактасол, Рингер-лактаг, Реамберин.

Преимущество Цераксона заключается в том, что благодаря входящей в его состав антиоксидантной составляющей препарат можно использовать как в моно-, так и в комбинированной терапии. «Наше исследование по оценке эффективности и безопасности монотерапии Цераксонем 60 больших с додементными формами когнитивных нарушений на фоне гипертонической энцефалопатии показало очень хорошие результаты¹⁰. Они позволили рекомендовать Цераксон для длительной, не менее трех месяцев, терапии таких пациентов», – уточнила профессор М.В. Путилина.

Метаанализ исследований с участием 1372 больных продемонстрировал не только высокую эффективность больших доз препарата Цераксон, но и его хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов¹¹. Уже говорилось о том, что препараты Актовегин и Цераксон разнопланово действуют на ишемический каскад, на

⁹ Зимарин Г.И., Бисюк Ю.В. О некоторых ошибках и их причинах в лечении острого коронарного синдрома // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. Т. 3. Вып. 3. С. 4–5.

¹⁰ Путилина М.В., Шабалина Н.И. Возможности ранней коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Лечащий врач. 2010. № 9. С. 100–103.

¹¹ Davalos A., Castillo J., Alvarez-Saben J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 2850–2857.

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл).
Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозь:** препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.



Таблица 2. Рекомендуемая схема лечения ишемического поражения мозга

Препарат	Острый период	Подострый период	Хроническая патология
Актовегин	1000–2000 мг 1–2 р/сут, в/в капельно	600– 800 мг/сут 1 р/сут в/в капельно	200 мг (1 таблетка) 3 р/сут
Цераксон	1000 мг 2 р/сут в/в капельно	500 мг 2 р/сут в/в, в/м	200 мг (2 мл) 3 р/сут п/о

звенья патогенеза когнитивных нарушений. Данные рандомизированного, сравнительного, проспективного исследования подтвердили тот факт, что комбинация «Актовегин/Цераксон» дает возможность более быстрого восстановления пациентов, перенесших сосудистую катастрофу, и способствует регрессу легких когнитивных нарушений с замедлением темпа прогрессирования умеренных.

По словам профессора М.В. Путилиной, комбинация Актовегина с Цераксоном коэргична. Ее можно и нужно назначать еще в остром периоде инсульта, даже в первые часы после инсульта, благодаря чему обеспечивается синергизм антиэкзайтоксичного и метаболического действия препаратов. Рекомендуемые схемы лечения Актовегином и Цераксоном ишемического поражения мозга в остром, подостром и хроническом периоде представлены в таблице 2.

Заключение

Своевременное выявление когнитивных нарушений повышает возможности их лечения и вторичной профилактики деменции, прогрессирования хронического сосудистого поражения головного мозга. Алгоритм ведения пациентов с когнитивными расстройствами предусматривает назначение нейропротекторной терапии. Принимая во внимание данные доказательной медицины, наиболее эффективными и безопасными нейропротекторами считаются препараты

Далее профессор М.В. Путилина проанализировала возможные варианты комбинации каждого из двух препаратов с другими лекарственными средствами. По ее мнению, комбинация Цераксона с другими холинергическими препаратами является нецелесообразной из-за симметрии профиля действия и возможной суммации холинергических эффектов, а также из-за отсутствия объективной доказательной базы. Коэргичная комбинация препаратов «Актовегин/этилметилгидроксипиридина сукцинат», которая широко используется в амбулаторной практике, наоборот, корректирует метаболический дисбаланс за счет усиления скорости парциальных реакций анаэробного гликолиза и трансформации лактата в пируват, обеспечения целостности скорости кругооборота цикла Кребса и целостности нейрональных мембран. Данная комбинация также не требует дополнительного назначения глюкозы.

При наличии сосудистых факторов риска необходимо пожизненно использовать комбинации с антигипертензивными и антиагрегантными препаратами. Наиболее оптимальной в этом случае является комбинация Актовегина с Курантилом, которая демонстрирует синергизм в виде усиления эндотелиопротекторного действия.

Актовегин и Цераксон. Цераксон уменьшает выброс глутамата нейромедиатора, запускающего ишемический каскад, нормализует работу ионных насосов, препятствует деполяризации клеточной мембраны и патологическому току внутрь клетки, уменьшает синтез арахидоновой кислоты и других медиаторов воспаления, в конечном итоге защищая мембрану от разрушения. Актовегин увеличивает поступление кислорода и глюкозы внутрь клетки, переводит анаэробный путь окисления

При наличии у пациента венозных жалоб и кохлеовестибулярных расстройств следует применять комбинации с веноτονиками, и одной из самых успешных комбинаций, по мнению профессора М.В. Путилиной, считается комбинация Актовегина с Кавинтоном. Данная комбинация, проявляя коэргизм действия, приводит к увеличению активности фермента гипоксантинтрансферазы, блокаде фосфодиэстераз и снижению эффекта вазоконстрикции. Нецелесообразным считается совместное назначение Актовегина с Церебролизином, Кортексином, Семаксом, поскольку препараты действуют разновекторно на медиаторный дисбаланс при ишемии и гипоксии.

Как отметила профессор М.В. Путилина, когнитивные расстройства – это и психические расстройства, начальным проявлением которых зачастую бывает не депрессия, а тревога. «В том случае, если у пациента на первом амбулаторном приеме врач по психотипу может определить доминирование тревоги, рекомендовано назначать противотревожные препараты. В данном случае терапия Цераксоном и Актовегином позволяет улучшить состояние нейромедиаторной системы пациента и повысить его качество жизни», – подчеркнула она в заключение.

глюкозы в аэробный, в 18 раз повышает уровень АТФ внутри ишемизированной клетки, снижает образование свободных радикалов, оказывает выраженное антиоксидантное действие, предупреждая развитие ишемического инсульта. Комбинированная терапия с применением Актовегина и Цераксона, разнопланово воздействующих на ишемический каскад и на звенья патогенеза когнитивных нарушений, способствует быстрому восстановлению пациентов, перенесших сосудистую катастрофу, и позволяет замедлить прогрессирование когнитивных нарушений. *



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



90

лет

со дня
рождения

В.А.

Насоновой

■ **17–18 сентября, Якутск**

XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)

www.saha2013.nc-i.ru

■ **17–18 октября, Ростов-на-Дону**

III Съезд терапевтов Южного федерального округа

www.rostov2013.nc-i.ru

■ **24–25 октября, Нижний Новгород**

II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

www.nn2013.nc-i.ru

■ **20–22 ноября, Москва**

VIII Национальный конгресс терапевтов

www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.nc-i.ru



Клиническая эффективность препаратов с точки зрения доказательной медицины

Усиление роли научных принципов в медицинских исследованиях привело к появлению на рубеже 1980–90-х гг. медицины, основанной на доказательствах, или доказательной медицины (*evidence-based medicine*). Согласно принципам доказательной медицины, врач, принимая медицинские решения, должен руководствоваться самой надежной информацией, в первую очередь результатами контролируемых, рандомизированных клинических исследований и их метаанализов. Наряду с эффективностью и безопасностью еще одной важнейшей характеристикой любой медицинской технологии является ее экономическая целесообразность. В ходе симпозиума, организованного компанией Takeda, были рассмотрены возможности применения инструментов доказательной медицины для определения эффективности и безопасности в терапии больных ишемическим инсультом, диабетической полиневропатией и деменцией, а также методов фармакоэкономического анализа для оценки их клинико-экономической значимости.



Д.М. Донахью

Каждое клиническое решение врача должно базироваться на научных фактах, в связи с чем возрастает потребность в критической оценке медицинской информации с целью установления ее надежности. Зарубежный эксперт Джон М.

Клиническая эффективность нейропротекторов с точки зрения доказательной медицины

ДОНАХЬЮ (Ливерпульский университет им. Джона Мурса) подчеркнул, что следование принципам доказательной медицины позволяет не допустить предвзятости при выборе лечения. С помощью инструментов доказательной медицины можно установить, насколько эффективно то или иное средство, вне зависимости от интересов исследователя, определить уровень достоверности достигнутого эффекта и оценить соотношение риска к пользе. Такой инструмент доказательной медицины, как критическая оценка, позволяет выяснить, насколько качественным было лечение для каждого конкретного пациента. Например, рассматривая результаты проведенного

исследования с помощью метода критической оценки, можно установить, насколько объективны и достоверны полученные в ходе исследования данные. Для этого необходимо оценить дизайн исследования, его длительность, корректность набора участников и т.д. Чем строже научная методика исследования, тем выше уровень доверия к его результатам. Еще один инструмент доказательной медицины, который позволяет оценить эффективность лечения, – показатель «количество пациентов, которых необходимо пролечить» (Number, needed to treat, NNT). NNT – это число пациентов, нуждающихся в лечении в течение конкретного периода времени для предот-



Сателлитный симпозиум компании Takeda

вращения одного негативного или отрицательного исхода. Так, в Великобритании национальная служба здравоохранения рекомендует всем врачам использовать NNT в качестве простого и понятного статистического показателя для определения эффективности лечения.

Джон М. Донахью напомнил, что, анализируя результаты клинических исследований, мы можем вычислить относительные и абсолютные различия между двумя методами лечения. Например, в клиническом исследовании А лечение в основной группе было эффективно в 48% случаев, а в контрольной – в 24% случаев. В этом случае относительный риск/польза составит: $48\% \div 24\% = 2$. Следовательно, метод лечения в основной группе в два раза эффективнее, чем метод лечения в контрольной.

Если в исследовании Б в основной группе на лечение ответили 4,8% пациентов, а в группе контроля – 2,4%, то показатель относительного риска/пользы этого метода лечения составит 2. В данном случае, как и в предыдущем, метод лечения в основной группе будет в 2 раза эффективнее метода лечения в группе контроля, однако его фактическая величина гораздо меньше. Следовательно, вычисление относительной разницы между результатами – не самый оптимальный путь анализа, гораздо более достоверным является показатель абсолютного различия, который определяется методом вычитания. Тогда в клиническом исследовании А абсолютное различие составит 24%, а в клиническом исследовании Б – 2,4%.

«Этот пример подтверждает значимость абсолютных различий результатов, вычисление пара-

метра NNT основано именно на абсолютной разнице эффектов разных методов лечения», – пояснил докладчик.

По мнению Джона М. Донахью, официальная формула расчета NNT несколько сложна для клинической практики, поэтому он предложил упрощенный вариант расчетов: $NNT = 100\% \div АСР$ (абсолютное снижение риска для исследования), где АСР является результатом вычитания из частоты активных и контрольных событий (%). Так, например, если на активное лечение ответили 48% пациентов, а в группе плацебо – 16%, то $АСР = 48\% - 16\% = 32\%$. Следовательно $NNT = 100\% \div 32\% = 3$ (округлено до целой цифры). Отметим, NNT – всегда целое число, которое может быть округлено в большую или меньшую сторону. Чем ниже показатель NNT (1, 2, 3), тем выше клиническое значение лечения. Высокое NNT ожидаемо при долгосрочном или профилактическом лечении.

Еще одним важным понятием является показатель 95-процентного доверительного интервала, который демонстрирует уровень доверия к результатам. Использование метода доверительных интервалов при представлении результатов клинического исследования позволяет среди статистически значимых эффектов выделить те, которые сами по себе слишком слабы, чтобы иметь клиническое значение. Так, чем уже доверительный 95-процентный интервал, тем эффективнее выбранный метод лечения. Если доверительный интервал достигает бесконечности, это означает, что никакой разницы между методами лечения нет. Далее Джон М. Донахью продемонстрировал возможность применения критической

оценки и NNT на примере двух исследований.

Первое исследование было посвящено оценке безопасности и эффективности комбинированной терапии Актовегином и Цераксоном больных в остром периоде ишемического инсульта¹. Оценив исследование с помощью метода критической оценки, Джон М. Донахью отметил, что исследование было рандомизированным, но не двойным слепым и не контролируемым. В нем приняли участие 104 пациента с острым инсультом, группы пациентов не отличались одинаковым исходным уровнем. Пациентов рандомизировали на 4 группы: группу контроля, группу терапии Актовегином, группу терапии Цераксоном и группу комбинированной терапии Актовегином и Цераксоном. Лечение проводилось в течение 10 дней. Все показатели эффективности были одинаково высокими в трех группах, за исключением группы контроля, и NNT в них оказался равен 3. Однако при определении 95-процентного доверительного интервала выяснилось, что этот показатель для комбинированной терапии Актовегин/Цераксон был гораздо уже (2–7), чем для монотерапии Актовегином (2–16) и Цераксоном (2–13).

«Таким образом, комбинированная терапия с применением Актовегина и Цераксона в остром периоде ишемического инсульта более предпочтительна, нежели монотерапия. Несмотря на несовершенство дизайна исследования, его результатам присвоен высокий уровень доказательности 2b», – констатировал докладчик. Второе исследование, выбранное Джоном М. Донахью в качестве примера, было посвящено оценке

Неврология

¹ Стаховская Л.В., Ефремова Н.М., Шамалов Н.А. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и Актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». 2010. № 9. С. 13–17.

² Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.



эффективности и безопасности Актовегина при лечении диабетической полиневропатии (ДПН) у больных СД 2 типа². Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование, которое проводилось в течение 160 дней с участием 567 пациентов с ДПН (281 в группе Актовегина и 286 в группе плацебо). Показатель NNT в группе лечения составил 8, 95-процентный доверительный интервал – от 5 до 23. По мнению Джона М. Донахью, это очень хорошие показатели для такого сложно поддающегося лечению заболевания, как ДПН. Данному исследованию был присвоен уровень доказательности 1b.

После этого докладчик ознакомил участников симпозиума с собственным опытом проведения системного обзора по применению Актовегина при деменции, осуществленного в ноябре 2012 г. В обзор включались только рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые исследования по лечению деменции с помощью Актовегина. Исследования с отсутствием зна-

чимых событий и малым размером выборки (< 17 пациентов в какой-либо из групп) исключались. Джон М. Донахью остановил свой выбор на 3 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях, полностью отвечавших критериям поиска: W.M. Herrmann и соавт. (1992)³, S. Kanowski и соавт. (1995)⁴ и W.M. Herrmann и соавт. (1996)⁵. Два из них были четырехнедельными и отличались дозировкой Актовегина, который назначался больным деменцией в виде инъекций (6 доз в неделю в/в 250 мл 20% инфузии Актовегина или ежедневно в/в 250 мл 20% инфузии Актовегина или плацебо). В третьем исследовании Актовегин назначался больным перорально (1200 мг/сут) в течение 12 недель. Эффективность терапии во всех исследованиях оценивалась с помощью двух методов – короткого синдромального теста и общего клинического впечатления. Все исследования продемонстрировали значимую эффективность Актовегина по сравнению с плацебо. В первом исследовании,

при инъекционном назначении 6 доз в неделю Актовегина, NNT был равен 4, во втором и третьем – 3, 95-процентный доверительный интервал в среднем был достаточно узким во всех трех исследованиях, особенно в третьем (2–4), что позволяет сделать вывод об эффективности Актовегина в лечении больных деменцией.

В заключение Джон М. Донахью еще раз подчеркнул, что именно следование принципам доказательной медицины не позволяет субъективному мнению врача повлиять на выбор стратегии терапии. Основные инструменты доказательной медицины дают возможность точно определить, насколько эффективно то или иное средство, вне зависимости от интересов исследователя, определить уровень достоверности достигнутого эффекта и оценить соотношение риска к пользе. Метод критической оценки позволяет выбрать оптимальное лечение и судить о силе и качестве доказательств, а показатель NNT – определить эффективность того или иного метода лечения.

Неврология



К.фарм.-экон.н.
В.В. Рязенов

Фармакоэкономическая оценка эффективности нейропротекторов

Важнейшей характеристикой любой медицинской технологии наряду с клинической эффективностью и безопасностью является его экономическая целесообразность. Соотношение между финансовыми затратами и клинической эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациента при применении альтернативных схем лечения заболевания изучает фармакоэкономика. Как отметил

Василий Вячеславович РЯЖЕНОВ (к.фарм.-экон.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), фармакоэкономиком является основным инструментом в выборе рациональных решений в области распределения финансовых ресурсов.

Необходимость проведения фармакоэкономических исследований закреплена в законодательных и нормативных документах. На основании результатов исследова-

³ Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.-J., Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia The results of a prospective, placebo-controlled, double-blind study in hospitalized patients // Zeitsch. Geriat. 1992. Vol. 1–2. P. 46–55.

⁴ Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // Pharmacopsychiatry. 1995. Vol. 28. № 4. P. 125–133.

⁵ Herrmann W.M., Stephan K., Kuntz G. Efficacy and tolerability of orally administered Actovegin in 200 elderly outpatients with mild to moderate dementia syndrome: a placebo-controlled double-blind study: unpublished study. Zurich: Takeda Arzneimittel GmbH, 1996.



Сателлитный симпозиум компании Takeda

ний разрабатываются стандарты лечения, формуляры и рекомендации. Так, ни один препарат не может быть включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) без предоставления данных фармакоэкономических исследований. Кроме того, на результаты фармакоэкономических исследований должны ориентироваться и практикующие врачи при выборе наиболее рациональной с финансовой точки зрения и эффективной терапии при определенной нозологии.

В.В. Ряженев подчеркнул, что фармакоэкономические данные не могут быть перенесены из одной страны в другую, что связано с особенностями законодательства, разницей разрешенных дозировок и другими особенностями практики применения препарата. «Это свидетельствует о том, что необходимо развивать и проводить локальные, российские фармакоэкономические исследования», – уточнил докладчик.

Фармакоэкономическое исследование включает несколько обязательных этапов. Так, анализируется эпидемиология заболевания, проводится сегментация популяции пациентов, оцениваются виды и объемы оказания медицинской помощи, затем анализируются виды и выбор критериев эффективности (прямые клинические эффекты или опосредованные), определяются виды затрат (прямые/непрямые) и на конечном этапе выбирается дизайн исследований. Безусловно, чем выше уровень клинической доказательности данных, которые используются при проведении фармакоэкономического исследования, тем выше будет точность фармакоэкономической модели. Так, например, наивысшим уровнем доказательности (А) обладают многоцентровые, рандомизированные клинические исследования с однозначными результатами, а также высококачественные систематические обзоры и метаанализы.

По словам В.В. Ряженова, наиболее часто применяемым методом фармакоэкономического анализа является определение показателя «затраты – эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER), который демонстрирует соотношение финансовых затрат и клинических результатов при двух и более медицинских вмешательствах с разной эффективностью. Показатель «затраты – эффективность» рассчитывается по формуле: $CER = C/Ef$, где C – затраты на медтехнологию, а Ef – эффективность.

В.В. Ряженев продемонстрировал использование данного метода на конкретном примере. Необходимо определить эффективность двух медицинских технологий с участием двух групп пациентов по 100 человек в каждой. Стоимость медицинской технологии А в первой группе составляет для одного больного 500 руб., для всех пациентов – 50 тыс. руб., и ее эффективность будет равняться 80%. Стоимость медицинской технологии Б, применяемой во второй группе, для лечения одного больного составит 400 руб., или 40 тыс. руб. для всех пациентов, а ее эффективность – 70%. Показатель «затраты – эффективность» в первой группе: $CER = 50\ 000/80 = 625$. Показатель во второй группе: $CER = 40\ 000/70 = 571$. «В этом примере предпочтение отдается медицинской технологии Б, поскольку чем меньше показатель, тем клинико-экономически эффективнее медицинская технология», – пояснил В.В. Ряженев. – Однако если бы технология Б имела эффективность 50% и показатель «затраты – эффективность» во второй группе составил бы 800, то предпочтительным вариантом была бы технология А».

Еще одним методом, довольно часто применяемым в медицине и фармакоэкономике, является анализ минимизации затрат. Он демонстрирует соотношение медицинских технологий с разной стоимостью, но с известной одинаковой эффективностью. Этот

метод позволяет учитывать как прямые затраты, например на фармакотерапию и госпитализацию, так и непрямые, и разница в затратах между двумя рассматриваемыми технологиями будет являться показателем минимизации затрат. Однако этот метод ограничен в применении, поскольку на сегодняшний день не так много медицинских технологий имеют доказанную равную клиническую эффективность.

Новейший метод фармакоэкономического анализа – анализ влияния на бюджет – позволяет сравнить финансовые затраты при определенном заболевании на этапах до и после внедрения новой технологии. Данный метод был разработан примерно 7–8 лет назад исключительно для организаторов здравоохранения. В нем в первую очередь уделяется внимание финансовым ресурсам и затратам бюджета и лишь во вторую очередь – клинической эффективности применяемых технологий. При использовании данного метода необходимо четко представлять держателя бюджета, уровень бюджета и его структуру.

В чем основные различия между анализом «затраты – эффективность» и анализом влияния на бюджет? Показатель «затраты – эффективность» демонстрирует затраты в достижении определенного клинического результата, в то время как анализ влияния на бюджет позволяет оценить ежегодные изменения затрат, показатели смертности, заболеваемости, инвалидизации и пр., что дает возможность бюджетирования и планирования клинических исходов.

«С этой целью вычисляется общая популяция народонаселения на некой территории, распространенность и заболеваемость в данной популяции, определяется целевая популяция пациентов, анализируются используемые ресурсы здравоохранения, подсчитывается стоимость болезни. Именно стоимость болезни при ведении пациентов с использованием новой

Неврология



и старой технологии и будет анализом влияния на бюджет. Причем стоимость новой медицинской технологии может как увеличить, так и снизить затраты бюджета. Именно фармакоэкономика, в частности анализ влияния на бюджет, поможет оптимально распределить ресурсы, которые есть у держателя бюджета в определенный временной промежуток», – констатировал В.В. Ряженков. По его мнению, фармакоэкономический анализ востребован на всех уровнях принятия управленческих решений, при этом проведение клиничко-экономических исследований требует четкой научной аргументации и методологии для обеспечения их достоверности и репрезентативности.

В.В. Ряженков представил участникам симпозиума результаты некоторых отечественных фармакоэкономических исследований, посвященных оценке медицинских технологий, применяемых для лечения больных инсультом. Инсульт, бесспорно, представляет значимую социальную проблему – в структуре общей смертности доля инсульта составляет более 20%, а до 80% выживших больных необратимо утрачивают трудоспособность. Инсульт связан со значительными медицинскими и немедицинскими затратами, причем финансирование терапии указанной популяции пациентов проводится за счет средств федерального бюджета.

Одной из стратегий лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта является назначение нейропротективных препаратов, наиболее популярными из которых в нашей стране являются Цераксон, Актовегин, Солкосерил. В.В. Ряженковым был проведен фармакоэкономический анализ стратегии лечения Цераксоном при остром ишемическом инсульте, который включал определение показателя «затраты – эффектив-

ность», сравнение финансовых затрат на реабилитационные мероприятия и оценку социально-экономического бремени болезни. Основой фармакоэкономического исследования цитиколина (препарат Цераксон) у пациентов, перенесших ишемический инсульт, послужил метаанализ рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований (2011)⁶. Метаанализ подтвердил клиническую эффективность применения Цераксона у пациентов после перенесенного ишемического инсульта по сравнению с группой контроля, в которой пациенты получали стандартную терапию. Было выявлено, что комбинированный показатель восстановления состояния больного через три месяца после перенесенного инсульта в группе Цераксона на 7,7% больше, чем в группе контроля. Схема лечения, получившая подтверждение эффективности, была следующая: первые 10 дней Цераксон назначался в/в 2000 мг/сут, далее 74 дня – по 1000 мг/сут перорально. В рамках построенной модели анализировались цены на препарат Цераксон в соответствии с перечнем ЖНВЛП, учитывалась совокупная стоимость госпитализации пациентов после перенесенного инсульта и затраты на Цераксон, а также число восстановившихся пациентов. Совокупные расходы в группе Цераксона были выше, чем в группе стандартной терапии, но и число восстановившихся пациентов было больше – 28 пациентов из 100 в группе Цераксона против 20 из 100 в группе стандартной терапии. Показатель «затраты – эффективность» в группе Цераксона составил 435 тыс. руб., а при применении стандартного ведения пациентов – 515 тыс. руб. Эти результаты были достоверны для Московского региона, далее был проведен анализ чувствительнос-

ти результатов для Челябинского региона и для Республики Мордовия. Полученные данные подтвердили достоверность первоначальных результатов. «Таким образом, применение препарата Цераксон и включение его в стандарты терапии фармакоэкономически и клинически обосновано», – отметил В.В. Ряженков.

Затем в соответствии с данными о стоимости комплексных программ РАМН была рассчитана стоимость комплексной программы реабилитации пациентов после перенесенного инсульта. Путем сравнения финансовых затрат на реабилитационные мероприятия было определено, что экономия средств в группе Цераксона по сравнению с группой стандартной терапии составляет 1 млн 719 тыс. руб.

Последним этапом фармакоэкономического исследования стала оценка социально-экономического бремени болезни. Исходя из того, что ежегодно в стране регистрируются до 400 тыс. инсультов, из них 160 тыс. приходится на трудоспособное население, было рассчитано количество пациентов, которые полностью восстановятся в зависимости от применяемой технологии. В итоге было подсчитано, что годовые затраты бюджета на выплату пенсий по инвалидности у пациентов в группе Цераксона, перенесших инсульт в 2012 г., на 900 млн руб. меньше по сравнению с группой стандартной терапии. Применение Цераксона также позволяет снизить потери ВВП на 4,8 млрд руб.

Таким образом, проведенное фармакоэкономическое исследование свидетельствует о том, что:

- применение Цераксона является клиничко-экономической целесообразной стратегией лечения ишемического инсульта по сравнению со стандартной терапией без нейропротекторных средств;

⁶ Dávalos A., Castillo J., Alvarez-Sabín J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. Vol. 33. № 12. P. 2850–2857.



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:** депротеинизированный 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. Сущевая, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

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

Дата выпуска рекламы: июль 2013.



- использование Цераксона позволяет снизить как затраты на реабилитационные мероприятия, так и государственные расходы на выплату пенсий по инвалидности.

В.В. Ряженев проанализировал результаты еще одного исследования по сравнению фармакоэкономической эффективности применения препаратов Актовегин и Солкосерил для лечения пациентов, перенесших ишемический инсульт. В условиях разработанной модели предполагалось, что в группе Актовегина у больных после перенесенного инсульта использовалась следующая схема терапии: в течение первых 7 дней Актовегин назначался в дозе 1000 мг/сут внутривенно, остальные 14 дней – по 400 мг или 800 мг в/в в день. В группе Солкосерила в первые 10 дней препарат назначался в дозе 10 или 20 мл внутривенно в день, а в течение последующих 11 дней – по 2 мл в/в в день. Как и в предыдущем исследовании, проводился анализ цен на препараты у оптового дистрибьютора, подсчитывалась стоимость достижения ожидаемого клинического результата, анализировались затраты на вызов скорой медицинской помощи, на один койко-день в неврологическом отделении стационара и длительность пребывания. Суммарные затраты на 1 случай госпитализации составили 37 тыс. руб.

Обладая данными о стоимости проводимой терапии и ее эффек-

тивности, были рассчитаны показатели «затраты – эффективность» рассматриваемых технологий. Так, диапазон показателя «затраты – эффективность» в группе Актовегина, в зависимости от начала времени приема препарата, составил от 46 тыс. до 53 тыс. руб., а в группе Солкосерила – от 50 тыс. до 52 тыс. руб. Однако в группе Актовегина значительно меньшим было число летальных исходов, чем в группе Солкосерила, – число выживших пациентов составило 86 против 78.

Далее был рассмотрен показатель экономической рациональности затрат, который предполагает, что денежные средства при наличии более эффективной медицинской технологии, затраченные на умерших пациентов, нельзя считать эффективными. Соответственно неэффективно расходуются бюджетные средства в группе пациентов из 100 человек, применявших Актовегин, составили от 300 тыс. до 640 тыс. руб., а в группе Солкосерила – от 873 тыс. до 919 тыс. руб. Таким образом, можно сделать вывод о более высокой клиничко-экономической эффективности препарата Актовегин по сравнению с препаратом Солкосерил при лечении больных ишемическим инсультом.

В.В. Ряженев представил также результаты фармакоэкономического анализа по применению Актовегина и тиоктовой кислоты для лечения ДПН у больных СД 2 типа, основанного на данных

рандомизированного клинического исследования ALADIN III⁷. В группе Актовегина препарат назначался в дозе 2000 мг в день внутривенно в течение 20 дней, затем – по 1800 мг в день перорально в течение 140 дней. В группе Тиоктацида – по 600 мг в день в/в в течение 21 дня, затем – по 1800 мг в день перорально в течение 180 дней. В условиях разработанной модели анализировались цены на Актовегин и Тиоктацид для Московского региона. На основании данных об эффективности терапии и затрат на нее были рассчитаны показатели «затраты – эффективность» применяемых технологий: CER в группе Актовегина составил 182 тыс. руб., а в группе Тиоктацида – 14 млн 188 тыс. руб. «Впервые в моей практике я наблюдал столь впечатляющую разницу. Анализ подтвердил фармакоэкономическую эффективность Актовегина, в то же время анализ эффективности долгосрочной терапии Тиоктацидом требует проведения дальнейших исследований», – пояснил В.В. Ряженев.

«Таким образом, применение препаратов Цераксон и Актовегин в лечении ишемического инсульта экономически обосновано. Использование Актовегина позволяет снизить показатели смертности населения после перенесенного инсульта. Препарат Актовегин также имеет клиничко-экономические и клиничские преимущества в лечении диабетической полинейропатии», – подчеркнул В.В. Ряженев, завершая выступление.

менты доказательной медицины и фармакоэкономического анализа, убедительно доказали высокую эффективность, безопасность и клиничко-экономическую значимость нейропротекторов Цераксона и Актовегина в лечении больных ишемическим инсультом, диабетической полинейропатией и деменцией. *

Заключение

Такие инструменты доказательной медицины, как критическая оценка и количество пролеченных больных, позволяют врачу избежать предвзятости суждения и выбрать наиболее оптимальную

тактику лечения, а методы фармакоэкономического анализа – определить наиболее рациональную с финансовой точки зрения и эффективную терапию при той или иной нозологии. Докладчики, используя инстру-

⁷ Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.



Российская неделя здравоохранения



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



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Центральный выставочный
комплекс «Экспоцентр»,
Москва, Россия

9—13 декабря 2013

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:



При поддержке:

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

Под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
экспоцентр.пф

12+



В БОРЬБЕ С БОЛЬЮ и ВОСПАЛЕНИЕМ

Артрозилен[®]

Лизиновая соль кетопрофена

Улучшенная лизином молекула кетопрофена обеспечивает*:

- ✓ более быстрое всасывание и начало действия
- ✓ мощное анальгетическое и противовоспалительное действие
- ✓ лучшую переносимость

БЕЗОПАСНЕЕ
БЫСТРЕЕ
СИЛЬНЕЕ

Ампулы 2 мл 160 мг - 1-2 раза в день для купирования острой, сильной боли

Капсулы 320 мг - 1 раз в день с возможностью длительного приема (до 3-х месяцев) для пациентов старше 18 лет

Свечи 160 мг

**ПОЛНЫЙ СПЕКТР ФОРМ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ ВИДОВ БОЛИ**

Гель 5%

Крем-спрей 15% - самая высокая концентрация кетопрофена для наружной формы применения



Перед применением следует ознакомиться с инструкцией

*1. Panerai A.E. Ketoprofene sale di lisina in Sintomo Dolore. Minerva Medica Ed 1999
2. Panerai A.E., Pignataro O. Flogosi delle vie aeree: nuove prospettive terapeutiche Otorinolaringologia, 44 (5 Suppl 1), 1-11, 1994