

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

неврология и психиатрия №5, 2016



№

36

ТЕМА НОМЕРА

Терапия боли



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

декскетопрофен **Дексалгин®**

Скорая помощь при острой боли^{*,1}



Выраженный обезболивающий эффект³

Быстрое начало действия^{*, 1, 2}

Хорошая переносимость⁴

Реклама

Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

Показания к применению: купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

Противопоказания: повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т.ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; детский возраст; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невракциального введения. С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

2. Barbano J. M. J. et al. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262.

3. Hanna M. H. et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133

4. Zippel. Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата

Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11.

RU_Dex-Rx-04-2016. Одобрено 16.06.2016

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»

123317, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,

БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.

Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

7-й Международный междисциплинарный конгресс
7th International Interdisciplinary Congress



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

M O S C O W

17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2016 г.**

M O S C O W

Конгресс-парк гостиницы «Рэдиссон Ройал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (ст. м. «Киевская»)

managepain.ru

Оргкомитет: +7 (499) 264-22-88; info@intermeda.ru



11 ноября 2016, Москва

Научно-практическая конференция

Мультидисциплинарные подходы в изучении нейрокогнитивных расстройств и деменции

Председатели:

Тиганов Александр Сергеевич -
академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НЦПЗ.

Гаврилова Светлана Ивановна -
руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ,
профессор, доктор медицинских наук.

В программе конференции:

- Современное состояние исследований в области диагностики и лечения нейрокогнитивных расстройств;
- Подходы к терапии болезни Альцгеймера: возможности и проблемы;
- Современные тенденции в поиске лекарственных средств для лечения нейродегенеративных деменций.

Место проведения:

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Адрес: г. Москва, пер. Сивцев Вражек,
д. 26/28. Вход с Калошина пер., д. 3, стр. 2

Проезд до ст. метро Арбатская, Смоленская, Кропоткинская.

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация:

на сайте www.eecmedical.ru,

по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам:

+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Содержание

Тема номера: терапия боли

А.Н. БАРИНОВ, К.А. МАХИНОВ, Т.А. ЩЕРБОНОСОВА
Эволюция лекарственных препаратов сквозь призму креационизма 6

Е.А. ТАСКИНА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА
Боль при остеоартрозе: взаимосвязь между структурными изменениями
и центральными механизмами боли 14

Е.С. АКАРАЧКОВА, М.С. ДУЛАЕВА, О.В. КОТОВА, Д.И. ЛЕБЕДЕВА,
И.А. РАДЧЕНКО, Е.В. ТРАВНИКОВА
Цервикогенная головная боль: актуальное об известном 20

В.В. КОВАЛЬЧУК, Э.О. АМАНОВА, Т.И. МИННУЛЛИН, Л.Э. КАНТЕЕВА
Особенности этиопатогенеза и патофизиологии боли
и роль витаминов группы В в терапии болевых синдромов 28

Клинические исследования

М.Н. ДАДАШЕВА, Б.В. АГАФОНОВ
Патогенетическая терапия диабетической невропатии
при сахарном диабете 2 типа 36

Лекции для врачей

Н.В. ФЕДОРОВА, С.М. ОМАРОВА
Сравнительная эффективность неэрголиновых агонистов дофаминовых
рецепторов при болезни Паркинсона 42

Медицинский форум

Боль – современные подходы к диагностике и лечению 52

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for Neurology and Psychiatry

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

Editorial Council

Neurology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

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

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNAKOV,

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

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

Theme of the Issue: Pain Management

A.N. BARINOV, K.A. MAHINOV, T.A. SHCHERBONOSOVA
Evolution of Medicinal Preparations Viewed from the Perspective of Creationism 6

E.A. TASKINA, L.I. ALEKSEYEVA
Pain in Osteoarthritis: Interconnection between Structural Changes
and Central Mechanisms of Pain 14

Ye.S. AKARACHKOVA, M.S. DULAYEVA, O.V. KOTOVA, D.I. LEBEDEVA,
I.A. RADCHENKO, Ye.V. TRAVNIKOVA
Cervicogenic Headache: Relevance of the Famous 20

V.V. KOVALCHUK, E.O. AMANOVA, T.I. MINNULLIN, L.E. KANTEEVA
Features of Etiopathogenesis and Pathophysiology of Pain
and the Role of B Vitamins in Treatment of Patients with Pain 28

Clinical Studies

M.N. DADASHEVA, B.V. AGAFONOV
Pathogenetic Therapy of Diabetic Neuropathy in Patients
with Diabetes Mellitus Type 2 36

Clinical Lectures

N.V. FEDOROVA, S.M. OMAROVA
A Comparative Efficacy of Non-Ergolinic Dopamine Receptor Agonists
in Parkinson's Disease 42

Medical Forum

Pain – Current Approaches to Diagnostics and Treatment 52



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
КОМИТЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
Ассоциация врачей амбулаторной реабилитации
ОПОРА РОССИИ
Технический организатор: ООО «Квалити Проджект»**

**II РОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС
с международным участием**

«Амбулаторная реабилитация – 2016»

11–12 ноября 2016 г.,
г. Санкт-Петербург, гостиница «Октябрьская», Лиговский пр., 10

Оргкомитет:

Бикбаев Тахир Ришатович, руководитель «ОПОРА РОССИИ» Северо-Западное подразделение

Мельникова Елена Валентиновна, главный внештатный реабилитолог СЗФО

Реут Вячеслав Вячеславович, председатель Ассоциации врачей амбулаторной реабилитации

Сарана Андрей Михайлович, главный внештатный реабилитолог Санкт-Петербурга

Ковальчук Виталий Владимирович, заслуженный врач России, профессор,
председатель Общества врачей-реабилитологов Санкт-Петербурга

Мелентьева Людмила Николаевна, специалист Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Пономаренко Геннадий Николаевич, заместитель генерального директора ФГБУ СПбНПЦ МСЭР
им. Г.А. Альбрехта Минтруда России

На конгрессе пройдут заседания по темам:

- Общие вопросы медицинской неврологии
- Современная кардиология
- Реабилитация детей
- Физические методы реабилитации
- Общие вопросы медицинской реабилитации
- Возможности поликлинического лечения
- Реабилитация в условиях санатория
- Пульмонологическая амбулаторная реабилитация

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



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

² Академия
интервенционной
медицины, Москва

³ Институт
повышения
квалификации
специалистов
здравоохранения,
Хабаровск

Эволюция лекарственных препаратов сквозь призму креационизма

А.Н. Баринов^{1, 2}, К.А. Махинов², Т.А. Щербоносова³

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

Применение энантиомеров, а не рацемических смесей известных лекарственных веществ позволяет повысить их эффективность и безопасность. Левовращающие стереоизомеры лучше интегрируются в левовращающие протеиновые системы живых организмов, а правовращающие – в липидные и нуклеотидные. При этом стоимость клинических исследований таких оптически активных изомеров значительно меньше, чем у впервые синтезированных молекул, что в итоге снижает стоимость нового препарата. Кроме того, усовершенствование давно изученных лекарств не несет в себе риск возникновения неожиданных отсроченных побочных эффектов (часть не может быть опаснее целого). Таким образом, эволюция современных лекарственных средств predeterminedена замыслом сотворения жизни из молекул определенной хиральности, которой должны соответствовать лекарственные препараты.

Ключевые слова: хиральность, происхождение жизни, стереоизомерия лекарств, лечение боли

В третьем тысячелетии к новым лекарственным препаратам предъявляются как никогда раньше жесткие требования эффективности и безопасности. Усовершенствование технологий и научных возможностей в фармацевтической индустрии позволило разработать лекарства для лечения хронических и дегенеративных заболеваний. Однако это потребовало проведения продолжительных клинических исследований, поскольку при хронических заболеваниях для достижения результата необходимо принимать препараты длительно, при этом они должны тщательнее изучаться на предмет наличия отложенных побочных эффектов. В то же время терапевтический эффект таких препаратов менее заметен, поскольку лечение хронических заболеваний предполагает купирование интенсивности проявлений заболевания, а не их полное разрешение.

В среднем на создание новой молекулы (разработка, доклиническая фаза, последующие клинические исследования и получение одобрения регуляторными органами) требуется 11,8 года. Для получения репрезентативных статистических данных в исследования вовлекается все больше пациентов, поэтому средняя стоимость

Эффективная фармакотерапия. 36/2016



научно-исследовательских опытно-конструкторских разработок (НИОКР) новых препаратов неуклонно растет: в 1976 г. она составляла 137 млн долларов США за препарат, в 2000 г. – 802 млн, а в конце 2014 г. – уже 2,56 млрд. Эта усредненная сумма отражает расходы на разработку не только молекул, одобренных к применению и выведенных на фармацевтический рынок (21,5% от общего числа), но и неуспешных молекул, эффективность которых не была доказана (78,5%) [1].

На сегодняшний день почти половина расходов на исследования и разработку новых препаратов покрывается за счет государственных или некоммерческих фондов. Эта цифра продолжает расти, так как правительства прилагают усилия по устранению дефицита на рынке новых лекарств. Получается, что налогоплательщики не только финансируют большую долю индустрии исследований и разработки препаратов, но и платят второй раз, покупая препараты по высоким ценам.

Возможно, расходы коммерческих кампаний преувеличены. Опыт разработчиков медикаментов для некоммерческого использования свидетельствует о том, что общая сумма затрат на исследования составляет от 10–40 млн (доработка и усовершенствование старой молекулы) до 100–150 млн долларов США (НИОКР новой молекулы) с учетом риска их возможной неэффективности [2]. Таким образом, НИОКР по усовершенствованию старых, проверенных временем молекул на порядок выгоднее новых. Кроме того, в долгосрочной перспективе от новых молекул можно ожидать непредсказуемых отсроченных побочных эффектов, как позитивных (например, у силденафила), так и негативных (у рофекоксиба, талидомида и т.д.).

В этой связи значительным потенциалом обладают пространственные изомеры старых лекарств – соединения, имеющие одинаковую

молекулярную формулу, одинаковый порядок связывания атомов углерода в молекулах, но отличающиеся друг от друга расположением атомов в пространстве. Пространственные изомеры называют также стереоизомерами (греч. *stereos* – пространственный) и подразделяют на конформационные и конфигурационные.

Конформационная (поворотная) изомерия обусловлена вращением атомов или атомных групп вокруг одной или нескольких простых стереосвязей. В результате вращения вокруг углеродных (чаще всего) связей молекулы могут иметь разные пространственные формы, которые называют конформациями. Например, молекула этана вследствие вращения вокруг углерод-углеродной связи может принимать бесконечное множество конформаций, каждая из которых характеризуется определенным значением потенциальной энергии. Две крайние конформации называют заслоненной и заторможенной. Энергетическая неравноценность конформаций объясняется существованием в молекуле так называемого торсионного напряжения (напряжения Питцера), которое обусловлено взаимодействием (отталкиванием) электронных облаков противостоящих связей. В заслоненной конформации противостоящие связи максимально сближены, поэтому между ними возникает наибольшее взаимодействие. В отличие от конфигурационных изомеров конформеры превращаются друг в друга без разрыва химических связей и не поддаются разделению. Они обнаруживаются только физико-химическими методами. В околонаучной литературе имеются многочисленные спекуляции разного рода экстрасенсов, приверженцев биорезонансных методов терапии (метод Фолля) и производителей физических псевдонаучных приборов, которые якобы заряжают различные вещества, изменяя конформационную структуру за счет воздействия торсионных

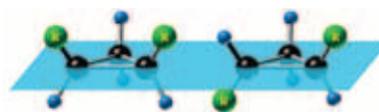


Рис. 1. Геометрическая конфигурационная стереоизомерия

полей. Исследования в этой области пока не имеют убедительной доказательной базы терапевтической эффективности, но в будущем по мере развития нанотехнологий возможно появление реальных достижений по усовершенствованию конформационной структуры лекарственных веществ.

На современном этапе развития химических технологий наиболее перспективной НИОКР является исследование фармакологических свойств конфигурационных пространственных изомеров лекарственных веществ, к которым относится оптическая и геометрическая изомерия.

Геометрические изомеры имеют разные физические (температуру плавления и кипения, растворимость и т.д.) и химические свойства, а также спектральные характеристики (рис. 1). Эти отличия позволяют легко установить их конфигурацию с помощью физических и химических методов. По сути, геометрические изомеры – это разные фармакологические вещества и НИОКР каждого нового геометрического изомера может иметь непредсказуемый результат в отношении как безопасности, так и эффективности.

В 1815 г. Ж.Б. Био (J.V. Biot) открыл существование оптической активности для органических соединений [3]. Было установлено, что некоторые органические соединения способны вращать плоскость поляризации света. Они получили название оптически активных. Обязательным условием оптической активности является хиральность (греч. *cheir* – рука) – свойство молекул не совмещаться со своим зеркальным изображением, при этом молекулы называют хиральными энантиомерами. Энантиомеры имеют противоположный угол хиральности, то есть противоположную конфи-

Неврология

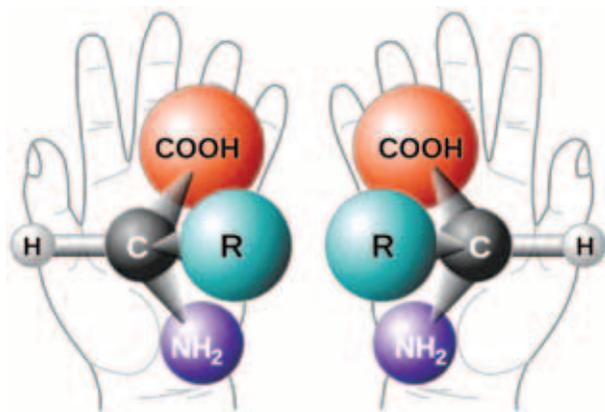


Рис. 2. Хиральность молекул – оптическая конфигурационная стереоизомерия

гурацию. Один из энантиомеров вращает плоскость поляризации света вправо, а другой – на точно такой же угол влево. Наглядным примером могут служить левая и правая руки, которые зеркально отражают друг друга, вместе с тем их нельзя совместить (рис. 2). Молекулы, которые совместимы со своим зеркальным изображением, называют ахиральными.

Энантиомеры очень похожи друг на друга, но тем не менее не тождественны. Они имеют одинаковый состав и последовательность связывания атомов в молекуле, но отличаются друг от друга относительным расположением в пространстве, то есть конфигурацией. В том, что эти молекулы разные, легко убедиться при попытке наложения их моделей друг на друга. Энантиомер именуется по направлению, в котором его раствор вращает плоскость поляризации света. Если вращение происходит по часовой стрелке, то такой энантиомер называется правовращающим (+). Его оптический антипод именуется левовращающим (-). Данная номенклатура появилась до того, как были открыты методы установления абсолютной конфигурации энантиомеров. Она является эмпирической и напрямую не связана с расположением атомов в пространстве.

D/L-номенклатура была введена для описания относительной конфигурации моносахаридов. Она основана на конфигура-

ции глицеринового альдегида, существующего в виде двух энантиомеров, из которых путем последовательных реакций наращивания углеродной цепи можно получить производные моносахариды (тетрозы, пентозы, гексозы и т.д.). Поскольку в процессе наращивания углеродной цепи стереоцентр глицеринового альдегида не затрагивается, все производные сахара, по Фишеру, получают то же обозначение относительной конфигурации, что и исходный глицериновый альдегид. Современные методы установления структуры соединений позволяют характеризовать конфигурацию моносахаридов, не сравнивая их с глицериновым альдегидом. Однако D/L-номенклатура традиционно сохраняется в названиях сахаров и аминокислот. Обозначения D или L связаны с расположением функциональной группы (гидроксильной для сахаров и аминогруппы для аминокислот) нижнего стереоцентра для данного соединения. Если функциональная группа располагается слева от углеродного скелета, то такой энантиомер обозначают символом L (лат. *laevus* – левый), если справа – D (лат. *dexter* – правый). В настоящее время наиболее широко используется R/S-номенклатура, позволяющая охарактеризовать энантиомер по его абсолютной конфигурации. Данный вид номенклатуры основывается на присвоении хиральному атому углерода обозначения R или S в зависимости от взаимного расположения четырех связанных с ним заместителей. При этом для каждого из заместителей определяют старшинство в соответствии с правилами Кана – Ингольда – Прелога. Затем молекулу ориентируют так, чтобы младший заместитель был направлен в сторону от наблюдателя, и устанавливают направление падения старшинства остальных трех заместителей. Если старшинство уменьшается по часовой стрелке, конфигурацию атома углерода обозначают R (лат. *rectus* –

правый). В противном случае конфигурацию обозначают S (лат. *sinister* – левый). Если соединение содержит только один хиральный центр, его конфигурация указывается в названии в виде приставки. Если в соединении находится несколько стереоцентров, обозначается конфигурация каждого. R/S-номенклатура не имеет непосредственной связи с (+/-)-обозначениями. Например, R-изомер может быть как правовращающим, так и левовращающим в зависимости от конкретных заместителей при хиральном атоме.

Энантиомеры обладают одинаковыми физическими и химическими свойствами (температурой кипения, температурой плавления, растворимостью, электропроводностью и др.), но в зависимости от ориентации заместителей вокруг асимметричного атома углерода по-разному реагируют с другими хиральными соединениями – этим объясняется их различие в физиологическом действии. Все аминокислоты (кроме глицина) и множество сахаров являются хиральными. При этом левовращающие L-формы не имеют ни вкуса, ни запаха, сладкий вкус обеспечивается D-формами, потому что белки-рецепторы вкусовых и обонятельных луковиц тоже хиральны [4]. В подавляющем большинстве случаев в фармакологии используются не индивидуальные энантиомеры, а оптически неактивная (рацемическая) смесь равных количеств энантиомеров, которые образуются в результате химических реакций. Синтез хиральных соединений из ахиральных реактивов всегда приводит к рацемической модификации – оптически неактивные реактивы производят оптически неактивные продукты. Рацематы отличаются от индивидуальных энантиомеров не только спектральными характеристиками, но и биологической активностью. Модифицировать биологическую активность фармакологических препаратов и разделить рацематы на энантиомеры позволяют три метода (иногда для



получения лучшего результата целесообразно использовать несколько подходов).

1. Механический метод. В результате кристаллизации некоторых оптически активных соединений могут образовываться две формы кристаллов, похожих друг на друга как предмет и его зеркальное отображение. Их можно отделить под микроскопом механически препаративной иглой. Метод был открыт еще в XIX в. Луи Пастером, который с помощью пинцета отделил левые и правые кристаллы тартрата алюмината натрия, вследствие чего ученый стал не только основателем микробной теории болезней, но и креационистом – разрушителем эволюционных идей о спонтанном зарождении жизни. Пастеру посчастливилось выбрать одно из немногих рацемических веществ, которое саморазрешается в кристаллическую форму. Более того, ему повезло, что лаборатории в XIX в. не очень хорошо обогревались, поскольку таким свойством тартрат алюмината натрия обладает только при температуре ниже 23 °С.
2. Биохимический метод. Основан на том, что определенные виды микроорганизмов предпочитают одну из энантиомерных форм и «поедают» ее, вторая остается и может быть легко выделена.
3. Химический метод (стереоселективный синтез). В его основе лежит перевод энантиомеров при помощи оптически активных реагентов в диастереомеры, которые уже отличаются друг от друга по физическим свойствам и которые гораздо легче разделить. Идея заключается в том, что «левые» и «правые» формы вещества имеют одинаковые свойства, пока не сталкиваются с хиральным феноменом. Приведем пример: левая и правая руки одинаковы, если нужно схватить ахиральный объект типа бейсбольной биты, но неодинаковы, если речь идет о хиральном объек-

те, например перчатке левой руки. Для разрешения рацемата (то есть отделения двух энантиомеров) обычно используют готовое гомохиральное вещество (хиральный субстрат, хиральный вспомогательный реагент и хиральный катализатор). Продукты реакции R- и S-энантиомеров с исключительно правосторонним веществом R', то есть R-R' и S-R' (называемые диастереоизомерами), не являются зеркальным отражением друг друга. Они имеют разные физические свойства, например растворимость в воде, и, значит, могут быть отделены.

Смысл разделения хиральных веществ на две части – правовращающую и левовращающую – заключается в том, что один из энантиомеров может быть биологически не активным (как S-локсиглумид) или менее активным (как S-варфарин), иметь иные пути метаболизма и вызывать другие побочные эффекты [5]. В качестве примера можно рассмотреть фармакологические свойства антибиотика широкого спектра действия левомицетина. Если эффективность левовращающей формы принять за 100, то эффективность правовращающей формы составит только 2% от нее, то есть бактерицидная активность левомицетина в 50 раз превышает таковую правомицетина. В этом нет ничего удивительного – протеины бактерий не отличаются по хиральности от протеинов человека и вращают плоскость поляризации против часовой стрелки, то есть в левую сторону. По той же причине левовращающие дофамин и ацетилкарнитин оказываются эффективнее правовращающих энантиомеров. Но не все лекарственные средства наиболее эффективны в левовращающей оптической конфигурации: у обезболивающих и противовоспалительных препаратов наблюдается противоположная тенденция. Левовращающие энантиомеры целого ряда не-

стероидных противовоспалительных средств обладают значительно меньшей обезболивающей активностью, чем правовращающие. Ярким примером этой закономерности является кетопрофен: левовращающий R-энантиомер лишен обезболивающей и противовоспалительной активности, при этом он токсичен, повышает риск желудочно-кишечных осложнений (рис. 3). Напротив, правовращающий S-кетопрофен (S(+)-3-бензоил-альфа-метилбензолуксусная кислота в виде трометаминовой соли), или декскетопрофен (Дексалгин®), является мощным анальгетиком с высокой противовоспалительной активностью и сниженной токсичностью [6–8]. Дексалгин® способен блокировать образование медиаторов воспаления (простагландинов), ингибируя циклооксигеназу на периферии (в органах и тканях), а также в центральной нервной системе (спинном и головном мозге) благодаря способности преодолевать гематоэнцефалический барьер. Существование центрального компонента антиноцицептивного действия препарата Дексалгин®, обусловленного подавлением синтеза простагландинов в центральной нервной системе (ЦНС), подтверждается выраженной диссоциацией между противовоспалительным и антиноцицептивным эффектом. Для осуществления центрального антиноцицептивного действия молекуле нестероидного противовоспали-

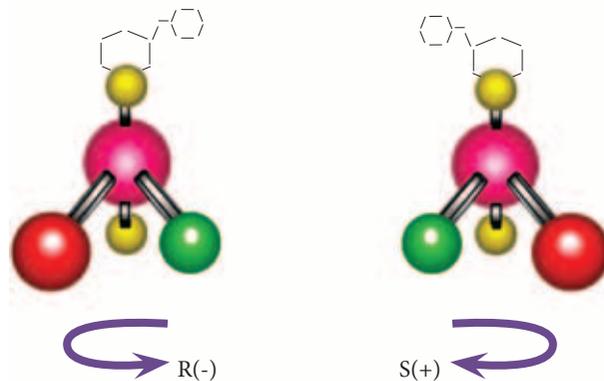


Рис. 3. Энантиомеры кетопрофена

Неврология



тельного средства необходимо попасть в ЦНС из кровотока. Оптимальной доставке молекул препарата в ЦНС препятствует гематоэнцефалический барьер, который строго контролирует обмен веществ между кровью и ЦНС. Изомеры кетопрофена различаются по способности проникать в спинной мозг и супра-

спинальные структуры (процесс, который осуществляется в основном за счет пассивной диффузии) – у правовращающей молекулы она значительно выше, чем у левовращающей. Способность проникать через гематоэнцефалический барьер, связанная с липофильностью кетопрофена, а главное конформационной сте-

реоизомерией правовращающих молекул, позволяет не только подавлять воспаление в его периферическом очаге, но и воздействовать на механизмы хронизации боли, снижая центральную сенситизацию ноциогенных структур спинного и головного мозга за счет подавления синтеза медиаторов воспаления в глиальной ткани [9]. Высокий анальгетический потенциал декскетопрофена сопоставим по силе и скорости наступления обезболивающего действия с центральным анальгетиком трамадолом, воздействующим через опиоидные рецепторы. При этом совместное использование этих препаратов взаимно потенцирует их обезболивающий эффект (рис. 4) [10]. Благодаря быстрому и эффективному обезболиванию, а также центральному механизму действия декскетопрофен препятствует хронизации боли, особенно в комбинации с центральным анальгетиком трамадолом, что позволяет снизить дозу препаратов и уменьшить риск развития побочных эффектов. В отличие от обычного кетопрофена, применяемого в дозе не менее 100 мг, декскетопрофен демонстрирует анальгетическое действие в минимальной дозе, превосходя по силе обезболивания такие анальгетики в стандартных дозах, как ибупрофен и трамадол, что доказано двойными слепыми плацебоконтролируемыми исследованиями (рис. 5) [11]. Декскетопрофен начинает оказывать обезболивающее действие, превосходящее плацебо, в дозе 12,5 мг, то есть в 8 раз меньшей, чем обезболивающая доза обычной рацемической смеси кетопрофена. Этот факт нельзя объяснить просто уменьшением массы действующего вещества за счет исключения бесполезных 50% левовращающих молекул. Остается предположить, что R-энантиомер кетопрофена является антагонистом S-энантиомера (декскетопрофена). Но и это еще не все: по данным рандомизированных клинических исследований, безопасность декскетопрофена значи-

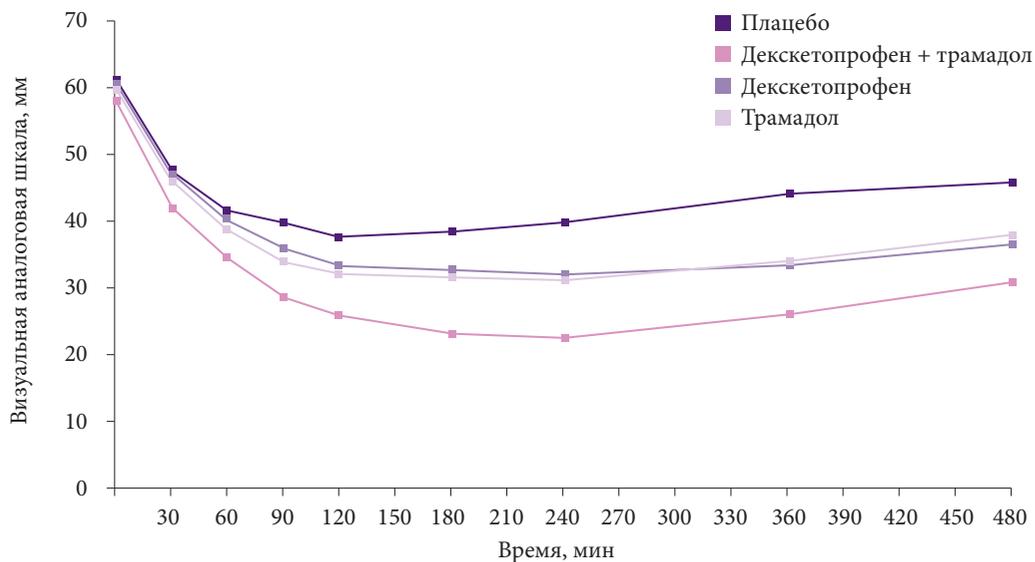


Рис. 4. Скорость наступления и выраженность обезболивающего действия декскетопрофена, трамадола и их комбинации в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании

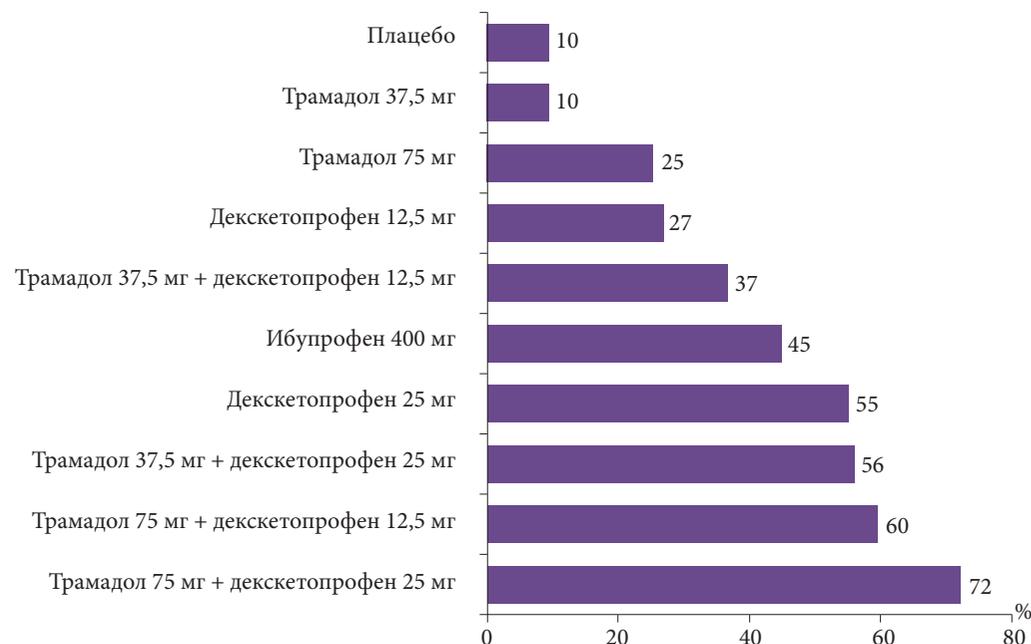


Рис. 5. Эффективность разных анальгетиков в лечении острой боли (доля больных с 50%-ным облегчением боли через шесть часов)



тельно выше, чем у рацемической смеси, за счет исключения вредного R-энантиомера кетопрофена (таблица) [12].

Таким образом, оптические конфигурационные стереоизомеры, будучи идентичными по физико-химическим свойствам, могут различаться по биологическому действию: как по эффективности, так и по безопасности. Это делает НИОКР хиральных молекул уже известных лекарственных веществ заведомо успешными: достаточно установить, какой энантиомер эффективнее и/или безопаснее.

Трагическим свидетельством важности хиральности молекул для обеспечения безопасности лечения стал талидомид. В начале 1960-х гг. это лекарство назначалось беременным, страдавшим бессонницей, утренней тошнотой и рвотой. В то же время левовращающие S-формы талидомида обладали транквилизирующим эффектом, правовращающие D-формы оказывали тератогенное действие. К сожалению, в продажу поступила рацемическая смесь и тысячи детей родились с фокемелией (рис. 6). Если бы «неправильный» D-энантиомер был удален, талидомидной трагедии можно было бы избежать [13].

Все биологические объекты на планете Земля состоят из гомотиральных энантиомеров (имеют одинаковую направленность). При этом хиральные аминокислоты в протеинах – «левовращающие», а сахара и нуклеотиды в ДНК, РНК и метаблических путях – «правовращающие». В связи с этим энантиомерная чистота является обязательным требованием к биологическим объектам для их нормального функционирования. «Неправильные» гетерохиральные энантиомеры не могут образовывать специальные формы, необходимые ферментам, так как в этом случае аминокислота с неправильной хиральностью (когда боковые цепи беспорядочно «торчат») разрушает стабилизирующую альфа-спираль в протеинах.

Таблица. Сравнение безопасности кетопрофена и декскетопрофена

Препарат	Число больных	Частота отмены из-за побочных эффектов, %
Декскетопрофен	844	3,2
Кетопрофен	152	7,9

ДНК не может быть стабильной в форме спирали, если присутствует хотя бы один энантиомер с неверной хиральностью. Кроме того, она не может образовывать длинные цепи и соответственно хранить достаточно информации для поддержания жизни. Оптическая активность биологических систем усложняет для эволюционистов объяснение зарождения жизни на планете Земля, поскольку механизмы изначального происхождения гомотиральности в живых организмах неизвестны. Вероятность случайного образования функционального гомотирального биополимера чрезвычайно низка, так как нужна точная последовательность S-форм аминокислот во многих местах. Кроме того, для поддержания жизни необходима комбинация множества гомотиральных полимеров, так что вероятности должны быть умножены. Случай, таким образом, не может объяснить самозарождение сложных гомотиральных биомолекул

из «первичного бульона» и уж тем более обосновать, почему аминокислоты всех живых существ на Земле имеют одинаковую левостороннюю хиральность, а сахара и нуклеотиды вращают плоскость поляризации в противоположную сторону [4].

Гомохиральные биологические вещества рацемизируются со временем. Это лежит в основе метода датирования по рацемизации аминокислот. Метод не очень надежен, поскольку степень рацемизации зависит от температуры, pH и вида аминокислоты. Но сам процесс рацемизации когда-то живых биологических систем подтверждает преобладание в природе тенденций энтропии – от жизни к смерти, от упорядочения к хаосу [14].

Ввиду того что почти все биомолекулы хиральны, оптическая стереоизомерия имеет решающее значение при синтезе сложных соединений, обладающих фармакологическими свойствами. Процесс жизнедеятельности



Рис. 6. Фокемелия – побочное действие правовращающего энантиомера талидомида

Неврология



представляет собой энантиоселективный синтез оптически активных биологически активных соединений. Мы едим оптически активную пищу. Протеины, составляющие наши мускулы, нейромедиаторы в нервной системе, энзимы и гормоны в крови оптически активны. В очаге воспаления с помощью оптически активной циклооксигеназы вто-

рого типа синтезируются оптически активные медиаторы воспаления, которые значительно лучше ингибируются оптически активным декскетопрофеном, чем рацемической смесью. Естественные вещества оптически активны, поскольку гомохиральные энантиомеры – это жизнь, а рацематы – результат энтропии, конфигурационного

хаоса и в конечном итоге смерти. Использование оптически активных лекарственных средств, таких как Дексалгин®, – это движение к жизни. Применение подобных препаратов позволяет избежать не только побочных эффектов у принимающих их пациентов, но и врожденных пороков развития (как в случае с талидомидом) у будущих поколений. *

Литература

1. DiMasi J.A., Grabowski H.G., Hansen R.W. The cost of drug development // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 20. P. 1972.
2. Research & development for diseases of the poor: a 10-year analysis of impact of the DNDi model / DNDi, 2013 // www.dndi.org/2013/media-centre/press-releases/dndi-rd-model.
3. Pasteur L. Researches on the molecular asymmetry of natural organic products. English translation of French original (Alembic Club Reprints. 1905. Vol. 14. P. 1–46) facsimile reproduction by SPIE in a 1990 book.
4. Meierhenrich U.J. Amino acids and the asymmetry of life. Berlin, GER: Springer, 2008.
5. Scarpignato C., Bianchi Porro G. Clinical pharmacology and therapy of Helicobacter pylori infection // Prog. Basic Clin. Pharmacol. Updated Reprint. 2004. Vol. 11. P. 209–246.
6. Carabaza A., Cabré F., García A.M. et al. Stereoselective inhibition of rat brain cyclooxygenase by dexketoprofen // Chirality. 1997. Vol. 9. № 3. P. 281–285.
7. Mazario J., Roza C., Herrero J.F. The NSAID dexketoprofen trometamol is as potent as mu-opioids in the depression of wind-up and spinal cord nociceptive reflexes in normal rats // Brain Res. 1999. Vol. 816. № 2. P. 512–517.
8. López-Muñoz F.J., Ventura R., Díaz I. et al. Antinociceptive effects of S(+)-ketoprofen and other analgesic drugs in a rat model of pain induced by uric acid // J. Clin. Pharmacol. 1998. Vol. 38. № 12. Suppl. P. 11S–21S.
9. Burian M., Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites // Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 107. № 2. P. 139–154.
10. McQuay H.J., Moore R.A., Berta A. et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty // Br. J. Anaesth. 2016. Vol. 116. № 2. P. 269–276.
11. Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R. et al. Dexketoprofen/tramadol: randomized double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesic sin acutepain // J. Headache Pain. 2015. Vol. 16. ID 541.
12. Moore R.A., Burden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain // BMC Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 8. ID 11.
13. Brown J.M., Davies S.G. Chemical asymmetric synthesis // Nature. 1989. Vol. 342. № 6250. P. 631–636.
14. Gish D.T. The amino acid racemization dating method. Impact series 23. Institute for Creation Research, 1975 // www.icr.org/article/amino-acid-racemization-dating-method.

Evolution of Medicinal Preparations Viewed from the Perspective of Creationism

A.N. Barinov^{1,2}, K.A. Mahinov², T.A. Shcherbonosova³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Academy of Interventional Medicine, Moscow

³ Institution of Advanced Training for Healthcare Specialists, Khabarovsk

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

Use of enantiomers of the known pharmaceuticals allows to increase their efficacy and safety compared to racemic mixtures. Levorotatory stereoisomers better become integrated into levorotatory protein systems in live organisms, whereas dextrorotatory stereoisomer – into lipid and nucleotide systems. Upon that, cost of clinical studies with such optically active isomers is much lower than with newly synthesized molecules that eventually lowers cost of the novel drug. Moreover, by advancing well-examined drugs it bears no risk for emergence of unexpected side effects, as the part cannot be more dangerous than the whole. Thus, evolution of the current medicinal preparations is predetermined by the primary conception of life created from molecules with certain chirality, to which pharmaceuticals must fit.

Key words: chirality, origin of life, drug stereoisomerism, pain management

Неврология

Общественная организация «Российское общество психиатров»
Московское региональное отделение ОО «Российское общество психиатров»
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ГБУЗ «Психиатрическая больница №13 ДЗМ»
ГБУЗ «Психиатрическая больница № 5 ДЗМ»



Третья ежегодная научно-практическая конференция с международным участием

Дроздовские чтения

Сочетанная патология в психиатрии и наркологии:
проблемы диагностики, терапии,
реабилитации, ресоциализации

15 ноября 2016, Москва



В рамках научной сессии состоится
торжественная церемония награждения лауреатов и дипломантов
I международного конкурса программ профилактики, реабилитации
и ресоциализации в сфере охраны психического здоровья

«ОСОЗНАННЫЙ ВЫБОР»

Всем миром ЗА осознанный выбор!

Регистрация и подробная информация
на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru,
или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

Боль при остеоартрозе: взаимосвязь между структурными изменениями и центральными механизмами боли

Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева

Адрес для переписки: Елена Александровна Таскина, braell@mail.ru

Анализируются патогенетические механизмы формирования болевого синдрома при остеоартрозе. Обсуждается роль нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в комплексном лечении остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, боль, миорелаксанты, толперизона гидрохлорид, эффективность

Остеоартроз (ОА) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний костно-мышечной системы, которое встречается примерно у 11–13% населения Земли. В России, по данным официальной статистики, частота ОА за последние годы возросла на 48%, ежегодная первичная заболеваемость – более чем на 20%. Количество зарегистрированных в стране больных ОА достигло почти 4 млн человек, каждый год впервые выявляется более 600 тыс. случаев заболевания. Однако эти данные не отражают истинную распространенность патологии, поскольку не все больные обращаются за помощью в лечебно-профилактические учреждения. Увеличение частоты ОА обусловлено прежде всего быстрым старением популяции и пандемией ожирения.

Механизмы формирования боли при остеоартрозе

Основной клинический симптом ОА – боль различной интенсивнос-

ти. По данным С.У. Wenham и соавт., 81% больных ОА испытывает постоянные боли в суставах [1]. Именно боль является основной причиной обращения больных за медицинской помощью и главным фактором снижения качества жизни.

Причины боли при ОА до конца не изучены [2]. Источником боли при ОА могут быть синовиальная оболочка, капсула, связочный аппарат, периартикулярные мышцы, субхондральная кость (остеит и периостит) и проч. [3]. В последние годы активно обсуждается роль центральной и периферической нервной системы в формировании и интенсивности болевого синдрома. Кроме того, боль – субъективное ощущение, которое во многом формируется под влиянием психологических, социальных, демографических, генетических и других факторов.

Считается, что наиболее чувствительные болевые структуры располагаются в жировой клетчатке под надколенником, синовии и связках. Суставной хрящ не имеет иннервации и поэтому не может быть не-

посредственным источником боли. Однако инвазия сосудов в пораженные участки суставного хряща может приводить к появлению чувствительных нервных волокон в аневральном в норме хряще [4]. Кроме того, изменения субхондральной кости при ОА: развитие остеосклероза, образование остеофитов, микропереломов, очагов отека костного мозга и повышение интрамедуллярного давления – могут вызывать боль. На сегодняшний день доказано, что изменения архитектоники в субхондральных участках кости, обнаруживаемые при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), ассоциируются не только с болью, но и с длительностью интенсивного болевого синдрома в коленных, тазобедренных и мелких суставах кистей [5]. К. Moisiso и соавт. (n = 182) выявили ассоциацию между умеренной и сильной болью в коленных суставах и частотой обнаружения на МРТ «обнаженных» участков субхондральной кости, лишенной суставного хряща. Отношение шансов (ОШ) для медиального отдела тиббио-фemorального сустава составило 3,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,33–11,47), феморо-пателлярного сустава – 3,11 (95% ДИ 1,24–7,81) [6]. Кроме того, обнаруживаемые при МРТ «обнаженные» участки субхондральной кости коррелировали с четырехкратным повышением риска развития хронического болевого синдро-



ма в коленных суставах (ОШ=4,19, 95% ДИ 1,56–11,22).

Еще одной причиной боли могут стать очаги отека костного мозга. Это подтверждено в работе M.F. Sowers и соавт., которые наблюдали 120 женщин в возрасте 35–55 лет [7]. Женщин разделили на четыре группы: первая группа – с манифестным гонартрозом, вторая – с безболевым ОА коленных суставов, третья – с болью в коленных суставах без рентгенологических признаков ОА и четвертая – без боли и рентгенологических изменений. Результаты показали, что очаги отека костного мозга размером > 1 см в пять раз чаще встречались у женщин с клиническими и рентгенологическими признаками гонартроза, чем у пациенток других групп (ОШ = 5,0, 95% ДИ 1,4–10,5).

D.T. Felson и соавт. статистически значимо чаще обнаруживали изменения костного мозга на МРТ у пациентов с манифестным ОА, чем у больных без боли в коленных суставах (77,5 и 30% соответственно, $p < 0,05$). При этом повреждения костного мозга были независимым фактором возникновения боли в коленных суставах (ОШ = 3,31, 95% ДИ 1,54–7,41) после поправки на возраст, пол, рентгенологическую стадию [8].

Большинство исследователей, используя различные инструментальные методы, доказали наличие корреляции между синовитом и болью в суставах при ОА [9–14]. Так, по данным K. Vaker и соавт., у пациентов с синовитом (при МРТ) более чем в девять раз повышался риск развития болевого синдрома (ОШ=9,2, 95% ДИ 3,2–26,3) [15]. Авторы пришли к выводу, что синовит – один из основных предикторов возникновения боли при ОА. В ряде работ подтверждена взаимосвязь рентгенологической стадии ОА и интенсивности боли [16]. Именно наличие остеофитов как в тибιο-фemorальной, так и в феморо-пателлярной областях ассоциируется с болью в коленных суставах [17–19]. P.R. Kornaat и соавт. показали, что наличие остеофитов в феморо-пателлярной области

более чем в два раза увеличивает риск манифестного ОА (ОШ = 2,25, 99% ДИ 1,06–4,77) [20].

На инициацию боли и ее выраженность при ОА могут влиять также возраст, пол, этническая принадлежность, семейное положение, социально-экономический статус, психологические особенности человека, состояние ментального здоровья и т.д.

В масштабном французском исследовании с участием 5324 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов было продемонстрировано, что интенсивная боль превалировала у пациентов старше 75 лет, женского пола, с индексом массы тела выше 40 кг/м² [21]. Авторы отметили, что оценка выраженности боли зависела и от социального статуса: на сильную боль в суставах чаще жаловались социально неустроенные (одинокое, пенсионеры или безработные) участники исследования. T. Rosemann и соавт. также подтвердили, что высокая интенсивность боли в суставах статистически значимо ассоциируется с депрессивными состояниями, низким уровнем социальной активности и образования [22].

На интенсивность боли могут влиять повреждение менисков и поражение связочного аппарата [14].

Боль при ОА может быть вызвана и повышенным напряжением скелетных мышц – синдромом болезненного мышечного спазма, который характеризуется локальной болью в пределах спазмированной мышцы. Болезненный мышечный спазм при ОА развивается в результате воздействия множества биомеханических (плоскостопие, варусная/вальгусная деформация оси нижней конечности, асимметрия длины ног, нарушение осанки позвоночника, синдром гипермобильности суставов и пр.) и воспалительных факторов. Болезненный мышечный спазм может быть обусловлен и психологическими причинами, такими как тревога и стресс. Развитие болезненного мышечного спазма во многом связано с сенситизацией мышечных ноцицепторов. Сенситизированные ноцицепторы становятся источником усиленной

афферентной ноцицептивной импульсации, вследствие чего повышается возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [23]. Повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах центральной нервной системы вызывает рефлекторную активацию мотонейронов в соответствующих сегментах спинного мозга и сокращение мышц [24]. В дальнейшем этот фактор становится причиной хронического болевого синдрома, так как мышечный спазм приводит к стимуляции болевых рецепторов самой мышцы. Предполагают, что в мышце формируются триггерные точки, содержащие множественные локусы сенситизации, состоящие из одного или нескольких сенситизированных нервных окончаний. Возникает так называемый порочный круг: боль – мышечный спазм – усиленная боль – болезненный мышечный спазм.

Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрозе

Исследования последних лет подтверждают, что в основе боли при ОА лежат два механизма: ноцицепция и центральная сенситизация. В большинстве случаев (от 60 до 80%) ноцицептивный генез боли играет первостепенную роль. В связи с этим применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА патогенетически обосновано. Например, ацеклофенак (Аэртал) – дериват фенилуксусной кислоты обладает высоким терапевтическим потенциалом и хорошей переносимостью при лечении ОА. Эффективность Аэртала доказана в многочисленных клинических исследованиях.

В 2010–2011 гг. Л.И. Алексеева и соавт. провели многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное трехмесячное исследование эффективности и безопасности ацеклофенака и диклофенака у больных гонартрозом [25]. Одна группа (n=100) принимала ацеклофенак (Аэртал) 200 мг/сут, вторая (n=100) – диклофенак 100 мг/сут. Согласно полученным результатам, оба препарата обладали равной эф-

Неврология



фективностью по влиянию на боль и функциональное состояние суставов. Однако на фоне приема ацеклофенака отмечалось более быстрое статистически значимое уменьшение скованности. Кроме того, препарат характеризовался лучшим профилем безопасности по сравнению с диклофенаком.

В исследовании Е.П. Шариповой и соавт. были продемонстрированы эффективность и безопасность препарата Аэртал (порошок для приготовления раствора) у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. На фоне двухнедельного лечения отмечалось статистически значи-

мое снижение интенсивности боли, скованности в суставах (на 25 и 34% соответственно), наблюдались улучшение функции суставов (на 17%) и уменьшение суммарного индекса WOMAC (на 18%) [26].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о выраженном анальгетическом и противовоспалительном эффектах ацеклофенака при ОА.

Место миорелаксанта в лечении остеоартроза

С учетом того что один из механизмов болевого синдрома – это мышечный спазм, в схемы лечения ОА, кроме НПВП, анальгетиков, симптоматических препаратов замедленного действия, включаются миорелаксанты.

Толперизона гидрохлорид (Мидокалм®) – миорелаксант центрального действия, который успешно применяется для лечения мышечного спазма при заболеваниях опорно-двигательного аппарата более чем в 30 странах мира.

Препарат оказывает мембраностабилизирующее действие [27]. Мидокалм® отличается способностью блокировать натриевые каналы. Известно, что именно усиление потока натрия при фосфорилировании ионных каналов является одним из важных механизмов сенситизации ноцицепторов. Блокада натриевых каналов тормозит активность клеточных мембран нейронов, в результате уменьшаются амплитуда и частота патологически усиленных потенциалов, снижается проведение болевой импульсации. D. Hinck и соавт. на модели изолированного нерва установили, что добавление толперизона гидрохлорида в инкубируемую среду в дозе 100 ммоль/л уменьшает проницаемость ионов натрия на 50% [28].

Толперизона гидрохлорид способен подавлять моно- и полисинаптические рефлексные на уровне спинного мозга, облегчая движение. Кроме того, препарат угнетает усиленную импульсацию в каудальной части ретикулярной формации, нормализуя регуляцию мышечного тонуса. Мидокалм® дозозависимо ингибирует рефлекторные ответы в перед-

них и задних корешках спинного мозга [29]. Он блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы. Это позволяет предположить, что помимо стабилизации мембран антиспастическое действие препарата может быть дополнительно связано с торможением выброса возбуждающих нейромедиаторов из центральных терминалей афферентных волокон путем комбинированного влияния на потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы [30].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что Мидокалм® действует практически на все патогенетические механизмы формирования болевого синдрома и мышечно-тонических нарушений, разрывая цепь патологических событий: повреждение – боль – мышечный спазм – боль. Эффективность препарата была доказана в комплексной терапии при многих хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болезненными мышечными спазмами (спондилезе, остеоартрозе, артритах, анкилозирующем спондилите, дорсопатиях с мышечно-тоническим синдромом, ревматоидном артрите и др.) [31]. При пероральном приеме Мидокалм® полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется почками в виде метаболитов (более 99%). Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через полтора часа после приема препарата. В наибольших концентрациях препарат накапливается в спинном мозге, стволе мозга и периферической нервной системе.

Мидокалм® характеризуется хорошей переносимостью и высокой степенью безопасности. Нежелательные реакции встречаются менее чем у 1% больных и проявляются незначительной мышечной слабостью, головной болью, головокружением, артериальной гипотензией, диспепсическими нарушениями, крайне редко аллергическими реакциями. При отмене препарата или уменьшении ежедневной дозы нежелательные явления быстро проходят и не требуют фармакологической коррекции. Среди важных преимуществ Мидокалма – отсутствие

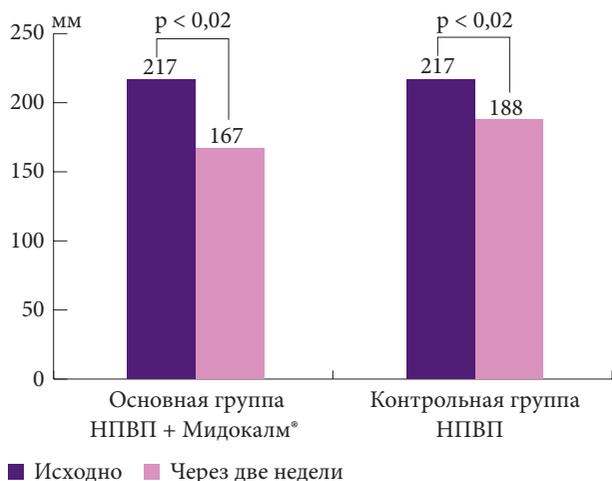


Рис. 1. Суммарная оценка боли по Визуальной аналоговой шкале у пациенток основной и контрольной групп

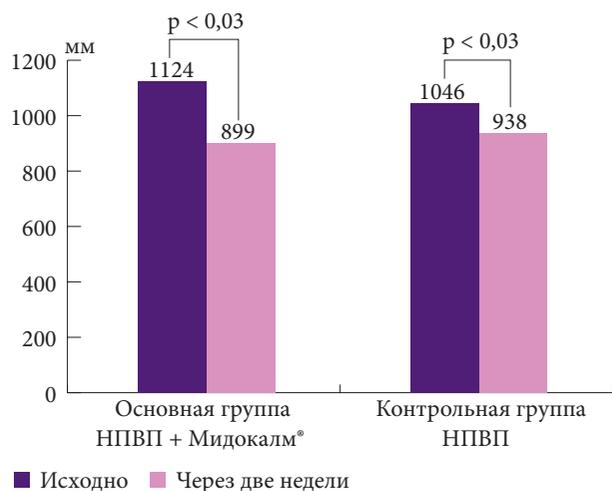
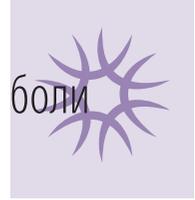


Рис. 2. Суммарный индекс WOMAC по Визуальной аналоговой шкале у пациенток основной и контрольной групп



седативного эффекта, выраженной мышечной слабости, влияния на артериальное давление.

Оценка эффективности и переносимости препарата Мидокалм® была проведена в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой [32]. 40 пациенток с достоверным ОА коленных суставов были рандомизированы на две группы по 20 человек – основную и контрольную. Все больные получали НПВП, на фоне которых в основной группе был дополнительно назначен Мидокалм® в суточной дозе 450 мг. Длительность лечения составила 14 дней. В основной группе к концу исследования отмечалось статистически значимое снижение боли (рис. 1) и суммарного индекса WOMAC. Так, суммарный индекс WOMAC снизился на 25% в группе пациенток, получавших Мидокалм®, и только на 14% в контрольной (рис. 2). Авторы также оценивали функциональное состояние позвоночника в динамике по специальному опроснику Освестри, с помощью которого определяются интенсивность боли в спине, способность к самообслуживанию, подъему тяжестей, нарушения сна, трудности при сидении и стоянии. К 14-му дню терапии статистически значимое снижение индекса Освестри было выявлено только в группе пациенток, принимавших Мидокалм® ($3,15 \pm 0,62$ и $2,6 \pm 0,72$ балла, $p < 0,01$), в контрольной группе различия оказались недостоверными ($2,78 \pm 0,55$ и $2,6 \pm 0,6$ балла, $p > 0,05$). Уже через неделю лечения 50% больных основной группы и 30% контрольной снизили дозы НПВП вдвое. К концу ис-

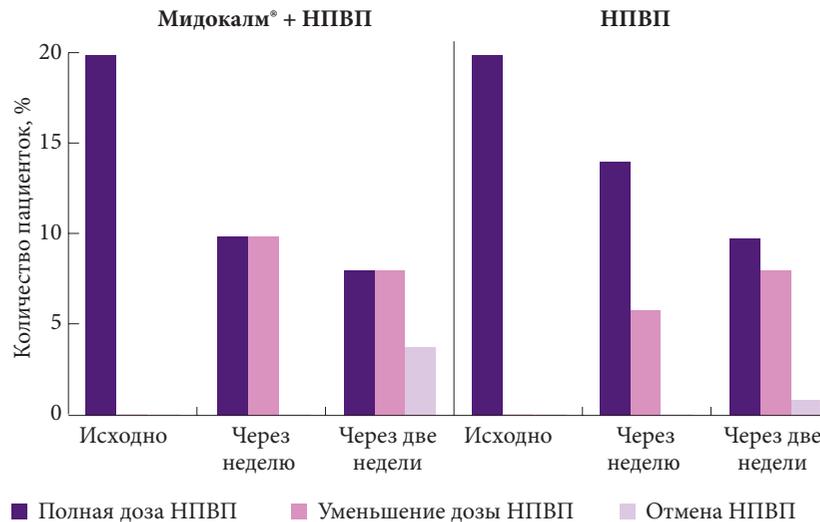


Рис. 3. Потребность в НПВП у пациенток основной и контрольной групп

следования 20% больных основной группы полностью отказались от приема НПВП и 40% сократили дозу наполовину, в контрольной группе аналогичные показатели составили 5 и 40% соответственно (рис. 3). Переносимость терапии в целом была хорошая. Нежелательные реакции наблюдались у одной пациентки контрольной группы в виде повышения артериального давления до 210/110 мм рт. ст., что потребовало отмены НПВП через неделю от начала приема.

Е.Л. Никонов и соавт. с помощью анкеты SF36 изучали динамику показателей качества жизни у 86 пациенток с ОА в течение четырех недель лечения толперизином и диклофенаком [33]. Монотерапия препаратом Мидокалм® в дозе 300 мг/сут оказалась сравнимой с таковой диклофенаком 100 мг/сут при оценке качества жизни. Полученные ре-

зультаты позволяют констатировать, что Мидокалм® обладает не только миорелаксирующим, но и определенным анальгезирующим эффектом: на фоне его применения снижаются выраженность боли, суммарный индекс WOMAC и Освестри, суточная потребность в НПВП.

Таким образом, достаточно выраженная клиническая эффективность и отсутствие серьезных нежелательных реакций дают основание рекомендовать Мидокалм® к использованию в комплексном лечении ОА. Результаты исследований свидетельствуют о том, что прием Мидокалма позволяет уменьшить дозу НПВП, тем самым способствуя снижению риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, характерных для этой группы препаратов. *

Литература

1. Wenham C.Y., Conaghan P.G. Optimising pain control in osteoarthritis // Practitioner. 2010. Vol. 254. № 1735. P. 23–26.
2. Wenham C.Y., Conaghan P.G. Imaging the painful osteoarthritic knee joint: what have we learned? // Nat. Clin. Pract. Rheum. 2009. Vol. 5. № 3. P. 149–158.
3. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J. et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis // Ann. Intern. Med. 2003. Vol. 139. № 5. Pt. 1. P. 330–336.
4. Ashraf S., Walsh D.A. Angiogenesis in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 2008. Vol. 20. № 5. P. 573–580.
5. Barr A.J., Campbell T.M., Hopkinson D. et al. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis // Arthritis Res. Ther. 2015. Vol. 17. ID 228.
6. Moisis K., Eckstein F., Chmiel J.S. et al. Denuded subchondral bone and knee pain in persons with knee osteoarthritis // Arthr. Rheum. 2009. Vol. 60. № 12. P. 3703–3710.
7. Sowers M.F., Hayes C., Jamadar D. et al. Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2003. Vol. 11. № 6. P. 387–393.



8. *Felson D.T., Chaisson C.E., Hill C.L. et al.* The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 7. P. 541–549.
9. *Hill C.L., Gale D.G., Chaisson C.E. et al.* Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28. № 6. P. 1330–1337.
10. *Hill C.L., Hunter D.J., Niu J. et al.* Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 12. P. 1599–1603.
11. *Scanzello C.R., McKeon B., Swaim B.H. et al.* Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 2. P. 391–400.
12. *Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Jacobson J.A. et al.* Associations of anatomical measures from MRI with radiographically defined knee osteoarthritis score, pain, and physical functioning // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011. Vol. 93. № 3. P. 241–251.
13. *Ishijima M., Watari T., Naito K. et al.* Relationships between biomarkers of cartilage, bone, synovial metabolism and knee pain provide insights into the origins of pain in early knee osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. № 1. ID R22.
14. *Torres L., Dunlop D.D., Peterfy C. et al.* The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14. № 10. P. 1033–1040.
15. *Baker K., Grainger A., Niu J. et al.* Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 10. P. 1779–1783.
16. *Duncan R., Peat G., Thomas E. et al.* Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 1. P. 86–91.
17. *Zhai G., Cicuttini F., Ding C. et al.* Correlates of knee pain in younger subjects // *Clin. Rheumatol.* 2007. Vol. 26. № 1. P. 75–80.
18. *Davis M.A., Ettinger W.H., Neuhaus J.M. et al.* Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 1992. Vol. 19. № 12. P. 1943–1949.
19. *Spector T.D., Hart D.J., Byrne J. et al.* Definition of osteoarthritis of the knee for epidemiological studies // *Ann. Rheum. Dis.* 1993. Vol. 52. № 11. P. 790–794.
20. *Kornaat P.R., Bloem J.L., Ceulemans R.Y. et al.* Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings // *Radiology.* 2006. Vol. 239. № 3. P. 811–817.
21. *Perrot S., Poiraudedeau S., Kabir-Ahmadi M., Rannou F.* Correlates of pain intensity in men and women with hip and knee osteoarthritis. Results of a national survey: The French ARTHRIX study // *Clin. J. Pain.* 2009. Vol. 25. № 9. P. 767–772.
22. *Rosemann T., Laux G., Szecsenyi J. et al.* Pain and osteoarthritis in primary care: factors associated with pain perception in a sample of 1,021 patients // *Pain Med.* 2008. Vol. 9. № 7. P. 903–910.
23. *Кукушкин М.Л., Хитров Н.К.* Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
24. *Алексеев В.В.* Мидокалм и миогенные болевые синдромы // *Русский медицинский журнал.* 2012. Т. 20. № 10. С. 500–504.
25. *Шарапова Е.П., Таскина Е.А., Раскина Т.А. и др.* Ацеклофенак в терапии остеоартроза // *Лечащий врач.* 2012. № 8. С. 90–95.
26. *Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Аникин С.Г. и др.* Применение новых форм ацеклофенака при остеоартрозе в реальной клинической практике // *Современная ревматология.* 2014. № 1. С. 73–76.
27. *Farkas S.* Expert report on the pharmaco-toxicological documentation of Mydocalm (tolperisone) – RGD: 47121 E.
28. *Hinck D., Koppenhöfer E.* Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // *Gen. Physiol. Biophys.* 2001. Vol. 20. № 4. P. 413–429.
29. *Farkas S., Tarnawa I., Berzsenyi P.* Effects of some centrally acting muscle relaxants on spinal root potentials: a comparative study // *Neuropharmacology.* 1989. Vol. 28. № 2. P. 161–173.
30. *Kocsis P., Farkas S., Fodor L. et al.* Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. Vol. 315. № 3. P. 1237–1246.
31. *Gálos G.* Several years observations with Mydocalm muscle relaxant in locomotor disease patients // *Ther. Hung.* 1992. Vol. 40. № 2. P. 69–71.
32. *Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др.* Применение миорелаксантов в комплексной терапии остеоартроза // *Consilium Medicum.* 2008. Т. 10. № 2. С. 30–32.
33. *Никонов Е.Л., Алексеенко С.А., Амантяк А.Г. и др.* Сравнительная характеристика изменения показателей качества жизни у больных остеоартрозом при лечении Мидокалмом и диклофенаком // *Русский медицинский журнал.* 2001. Т. 9. № 23. С. 1058–1060.

Pain in Osteoarthrosis: Interconnection between Structural Changes and Central Mechanisms of Pain

E.A. Taskina, L.I. Alekseyeva

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Contact person: Elena Aleksandrovna Taskina, braell@mail.ru

Pathogenetic mechanisms underlying development of pain syndrome during osteoarthrosis are analyzed in the paper. A role for non-steroid anti-inflammatory drugs and muscle relaxants in a combination therapy of osteoarthrosis are discussed.

Key words: osteoarthrosis, pain, muscle relaxants, tolperisone hydrochloride, efficacy

МИДОКАЛМ®

толперизон



Ампулы 100 мг (1 мл) №5



Таблетки 150 мг №30

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

Без боли в спине

**и седативного
эффекта**



- Сокращает сроки лечения боли в спине и препятствует хронизации заболевания^{1,2}
- Предпочтительный профиль безопасности в отношении АД и ЦНС^{3,4}
- Уникальная возможность ступенчатой терапии острой боли

1. Pratzel H.G., Ramm S. Pain 67, 417, 1998; 2. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.В. Боль. №3 (12) 2006; 3. Kohne-Volland R., Strathmann A.G. Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида). // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С.1- 11.; 4. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Сравнительная характеристика эффективности различных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта. // Неврология и психиатрия. 2008. – №8. – С. 18-23.



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама



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

² Международное
общество «Стресс
под контролем»

³ Областной
лечебно-
реабилитационный
центр, Тюмень

⁴ Клиника
по лечению
позвоночника
и суставов, Москва

⁵ Российская
академия народного
хозяйства
и государственной
службы
при Президенте РФ,
Москва

Цервикогенная головная боль: актуальное об известном

Е.С. Акарачкова¹, М.С. Дулаева², О.В. Котова¹, Д.И. Лебедева³,
И.А. Радченко⁴, Е.В. Травникова⁵

Адрес для переписки: Елена Сергеевна Акарачкова, nevrorus@mail.ru

В статье проанализирована правомерность использования диагноза «цервикокраниалгия». Указаны причины и клинические симптомы цервикогенной головной боли. Представлен алгоритм диагностики и ведения пациентов с цервикогенной головной болью.

Ключевые слова: боль в шее, головная боль, цервикогенная головная боль, Мовалис, реабилитация, статодинамическая лечебная физкультура

Введение

Среди всех рецидивирующих головных болей на долю цервикогенной головной боли приходится 15–20%. Боль может дебютировать в любом возрасте [1]. Отмечается, что у женщин она встречается несколько чаще. Кроме того, вероятность возникновения данного типа боли выше у пациентов, перенесших сотрясение головного мозга или травму шеи [2, 3].

Термин «цервикогенная головная боль» был введен в практику почти три десятилетия

назад. Однако первые описания клинических особенностей таких болей были сделаны более 100 лет назад. И до сих пор клиническая оценка и субъективное описание симптомов являются определяющим диагностическим фактором.

Международное общество по изучению головной боли (International Headache Society – IHS) в 2013 г. рекомендовало рассматривать цервикогенную головную боль как вторичную головную боль, возникающую вследствие нарушений в шейном отделе позвоночника,

включая костные структуры, межпозвоночные диски, а также структуры мягких тканей, патология которых часто сопровождается болью в шее [4].

Низкое качество жизни пациентов с цервикогенной головной болью сопоставимо с таковым при мигрени и головной боли напряжения, но показатели физического функционирования у пациентов с цервикогенной головной болью хуже [5].

Причины цервикогенной головной боли

Цервикогенная головная боль – это вторичная хроническая головная боль, которая возникает в атлантозатылочном и верхнем шейном суставе и ощущается в одной или нескольких областях головы и/или лица (рис. 1). Боль становится следствием изменений или повреждений шейного отдела и анатомических особенностей тригеминальных



и цервикальных афферентов, входящих в верхние сегменты спинного мозга. В настоящее время доказано, что источником боли могут быть структуры верхнего шейного отдела позвоночника. Как правило, это уровни C1, C2 и C3 позвонков, который включает в себя суставы, диски, связки и мышцы. Нижние шейные позвонки могут играть косвенную роль в формировании клинических симптомов боли [4].

Описание и клинические проявления

Цервикогенная головная боль имеет клинические особенности (табл. 1, рис. 2 и 3), которые позволяют дифференцировать ее с наиболее частыми первичными головными болями: мигренью, головной болью напряжения, кластерной головной болью: 1) односторонняя локализация боли; 2) провокация головной боли при давлении на мышцы шеи, движениях головы, а также распространение боли сзади кпереди [6].

Однако не всегда клинические проявления дают возможность поставить однозначный диагноз. Нередко на практике цервикокраниалгия и наиболее частые формы первичной головной боли могут сочетаться. Поэтому дифференциальная диагностика в менее типичных случаях может быть затруднена. Например, у пациента с цервикогенной головной болью иногда могут присутствовать такие мигренозные симптомы, как тошнота, рвота и фото- и фонофобия.

Повреждения верхнего шейного отдела позвоночника в результате опухоли, переломов, инфекций и ревматоидного артрита могут вызвать головную боль, которая клинически проявляется так же, как и цервикокраниалгия.

Шейный спондилез и остеохондроз, например, у пациентов старше 40 лет, могут удовлетворять диагностическому критерию В наличия цервикогенной головной боли (IHS 2013): «клинические, лабораторные и/или невровизуализационные признаки нарушения или повреждения в шейном отделе позвоночника

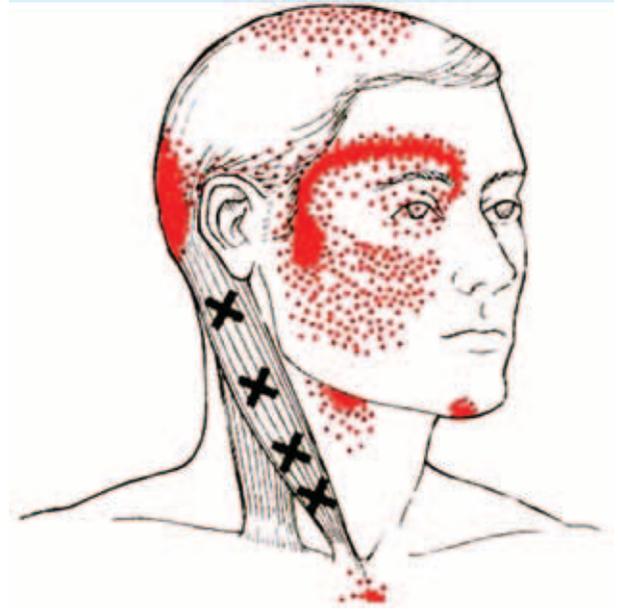


Рис. 1. Цервикогенная головная боль (возможная локализация боли выделена красными точками)

или мягких тканей шеи, которые способны вызывать головную боль» (табл. 2).

Если головная боль вызвана шейным миофасциальным болевым синдромом, следует задуматься о головной боли напряжения.

Таблица 1. Основные отличительные характеристики цервикогенной головной боли, кластерной головной боли, мигрени и головной боли напряжения

Тип	Локализация	Интенсивность	Частота	Продолжительность	Дополнительные симптомы
Цервикогенная головная боль	Затылочно-лобно-височная и орбитальная	От умеренной до сильной	Эпизоды или постоянная хроническая	От одного часа до недели	Не пульсирующая, не стреляющая, начинается из области шеи. Провоцируется движением шеи или положением головы. Могут быть незначительные симптомы тошноты, фото- и фонофобии
Кластерная головная боль	Односторонняя (орбитальная, супраорбитальная, височная области)	Сильная, резкая	Серия приступов в течение суток на протяжении нескольких недель	15–180 минут	На стороне боли: инъекция склеры, слезотечение, заложенность носа, ринорея, потливость в области лба и лица, миоз, птоз, отечность век. Возбуждение или агитация. Движения шеи не провоцируют приступ
Головная боль напряжения	Двусторонняя	Умеренная, средняя	От единичных эпизодов до трех месяцев	Несколько часов	Давящая, сжимающая. Может быть один из симптомов: фотофобия, фонофобия или тошнота. Движения шеи не провоцируют приступ
Мигрень без ауры	Односторонняя: лобно-височная у взрослых, затылочная у детей	От средней до интенсивной	До нескольких дней в месяц	4–72 часа	Пульсирующая боль, тошнота, рвота, фото- и фонофобия, светобоязнь. Движения шеи не провоцируют приступ

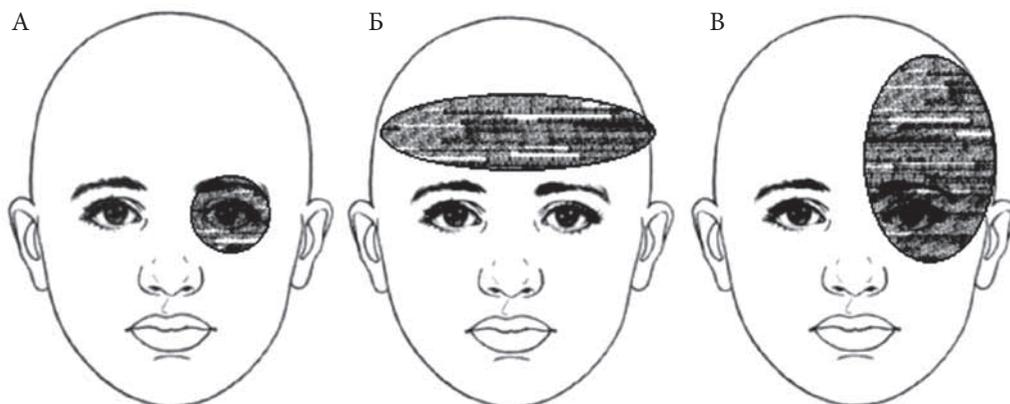
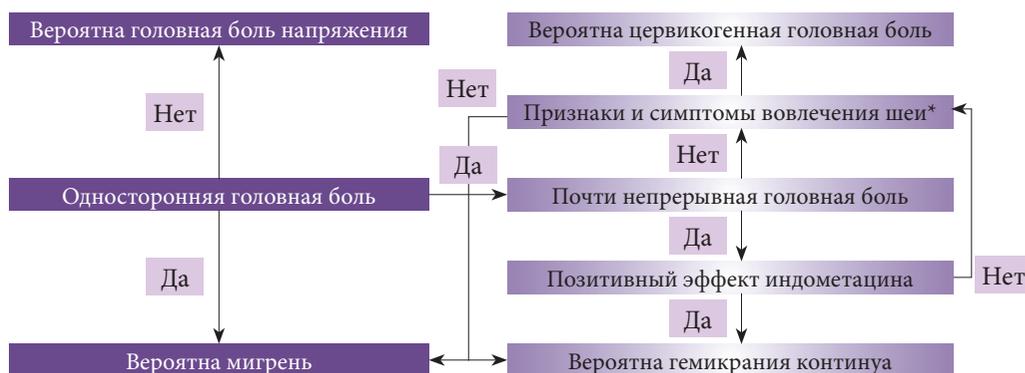


Рис. 2. Локализация разных типов головной боли: А – кластерная; Б – головная боль напряжения; В – мигрень



* Боль вызвана давлением на триггерные точки на шейном уровне, ограничен диапазон движений в шее, иррадиация боли в ипсилатеральное плечо и, возможно, руку.

Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики односторонних головных болей [6]

Таблица 2. Диагностические критерии цервикогенной головной боли (IHS 2013) [4]

Обозначение	Описание
A	Любая головная боль, соответствующая критерию C
B	Клинические, лабораторные и/или нейровизуализационные признаки нарушения или повреждения в шейном отделе позвоночника или мягких тканей шеи, которые способны вызывать головную боль
C	Доказательства причинной связи с патологией шейной области основываются, по крайней мере, на двух из следующих симптомов: 1) развитие головной боли связано по времени с повреждением шеи; 2) головная боль значительно уменьшается или разрешается параллельно с улучшением или разрешением шейной патологии; 3) амплитуда цервикальных движений снижена и головная боль усиливается при провокационных маневрах; 4) головная боль прекращается в результате диагностической шейной блокады
D	Не объясняется лучше другим диагнозом ICHD-3

Примечание. ICHD – International Classification of Headache Disorders – Международная классификация головной боли.

Хлыстовая травма также может быть причиной головной боли, если возникновение боли и травма шейного отдела позвоночни-

ка тесно связаны по времени. При этом головные боли при хлыстовой травме, как правило, кратковременны и в большинстве

случаев имеют клинические проявления, схожие с головной болью напряжения или кластерной головной болью. Морфологические нарушения при нейровизуализации также не всегда обязательны. Для цервикогенной головной боли характерны ограничение объема движений в шейном отделе позвоночника, болезненность шейных мышц, изменения мышечного тонуса или реакция на их пассивное или активное растяжение. Обычно боли сочетаются с функциональным блоком на верхнем шейном уровне. Частой причиной цервикогенных головных болей является синдром нижней косой мышцы. Спазмированная мышца может сдавливать проходящий под ней сосудисто-нервный пучок (сегмент позвоночной артерии, с периапериальным симпатическим сплетением, затылочные нервы), типично развитие парестезий в волосистой части головы, иногда возникает боль при причёсывании. Стимуляция шейных структур вызывает боль, анестезия уменьшает ее [7].

Диагностика

Специалисты IHS в 2013 г. обновили диагностические критерии цервикогенной головной боли (см. табл. 2), присвоили ей код 11.2.1. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра такая подробная характеристика цервикогенной головной боли отсутствует, но есть адаптированный к реальной клинической практике код M53.0 («Шейно-черепной синдром»). При этом диагноз должен включать в себя вариант течения заболевания (острая или хроническая боль), его фазу (обострение, неполная ремиссия, ремиссия), выраженность болевых и мышечно-тонических проявлений.

В 2016 г. исследователи из Испании, Бельгии и США предположили, что дифференциальная диагностика головных болей должна проводиться с применением субъективного и детального физического обследования шейного отдела позвоночника. Это особенно



важно для цервикогенной головной боли – одной из форм вторичной головной боли при патологии шеи. Изучение метаанализов из четырех электронных баз данных (MEDLINE, Web of Science, Embase, Scopus) показало, что Шейный сгибательно-ротационный тест (Cervical Flexion-Rotation Test), разработанный J. Dvorak и соавт. в 1992 г. [8], имеет самую высокую надежность и может считаться наиболее точным методом диагностики цервикокраниалгии [9]. Важное условие при проведении теста – пациент не должен ощущать боль. Шея пациента сгибается пассивно. Врач поворачивает шею в стороны до тех пор, пока его руки не почувствуют сопротивление или пока пациент не скажет о возникновении неприятных болевых ощущений. В этой «конечной» точке врач делает визуальную оценку диапазона вращения. Тест считается положительным, когда диапазон движений сокращен более чем на 10° от ожидаемого нормального диапазона 44°.

Дифференциальный диагноз

Важно, что никаких специфических признаков в неврологическом статусе при цервикогенной головной боли не определяется. Поэтому следует обращать внимание на «красные флажки» (факты и симптомы, которые могут свидетельствовать о наличии других заболеваний):

- ✓ внезапное начало новой интенсивной головной боли;
- ✓ резкое ухудшение и изменение клинических проявлений уже существующей головной боли при отсутствии очевидных предрасполагающих факторов;
- ✓ головная боль, обусловленная лихорадкой, ригидностью затылочных мышц, сыпью на коже, онкологическим заболеванием в анамнезе, ВИЧ или другим системным заболеванием;
- ✓ головная боль, утратившая типичные симптомы и сопровождающаяся другими очаговыми неврологическими проявлениями;

Таблица 3. Выбор формы введения Мовалиса в зависимости от интенсивности болевого синдрома по принципу ступенчатой терапии

Выраженность боли	Характеристика	Лечение
Сильная	Мешает основным физиологическим потребностям	Инъекции Мовалис 1,5 мл/15 мг один раз в сутки. Далее перорально 15 мг один раз в сутки
Умеренная	Мешает повседневной активности, нарушает концентрацию внимания	Таблетки Мовалис 15 мг или суспензия Мовалис 15 мг (две мерные ложки) один раз в сутки
Слабая	Беспокоит, но не мешает повседневной активности	Таблетки Мовалис 7,5 мг или суспензия Мовалис 7,5 мг (одна мерная ложка) один раз в сутки

- ✓ умеренная или сильная головная боль, вызванная кашлем, напряжением;
- ✓ дебют головной боли во время или после беременности;
- ✓ дебют головной боли после травмы;
- ✓ стойкие и/или прогрессирующие головные боли;
- ✓ новая головная боль у пациентов старше 50 лет.

Кроме того, необходимо провести дообследование (ультразвуковую доплерографию сосудов головы и шеи с функциональными пробами (поворотами головы), магнитно-резонансную томографию головного мозга и краниовертебрального перехода для исключения очаговой патологии) (табл. 3).

Лечение

Среди основных мишеней лечебного воздействия – боль, миофасциальная дисфункция и нарушение биомеханических характеристик позвоночного столба. При этом терапия должна быть комплексной, воздействовать на все звенья патогенеза и сочетать медикаментозные, хирургические, физиотерапевтические методы.

В клинической практике с успехом применяются эпидуральное цервикальное введение стероидов при дегенеративном повреждении позвоночника, нервные блокады, инъекции в триггерные точки, воздействие на которые позволяет предотвратить развитие центральной сенситизации. Назначаются трициклические ан-

тидепрессанты, миорелаксанты, инъекции ботулотоксина. Может быть проведено хирургическое вмешательство (нейротомия, дорзальная ризотомия, микроваскулярная декомпрессия нервных корешков).

Безусловно, первой задачей лечения является обезболивание. Наиболее адекватным способом купирования боли считается использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП полезны как для купирования атаки головной боли, так и при курсовом лечении [10]. В настоящее время доказано, что из целого ряда НПВП оригинальный мелоксикам (Мовалис) характеризуется не только низким коморбидным риском развития соматических побочных эффектов, но и благоприятным профилем безопасности при сочетанной терапии как в ближайшей, так и отдаленной перспективе [11, 12].



Рис. 4. Скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы [13]

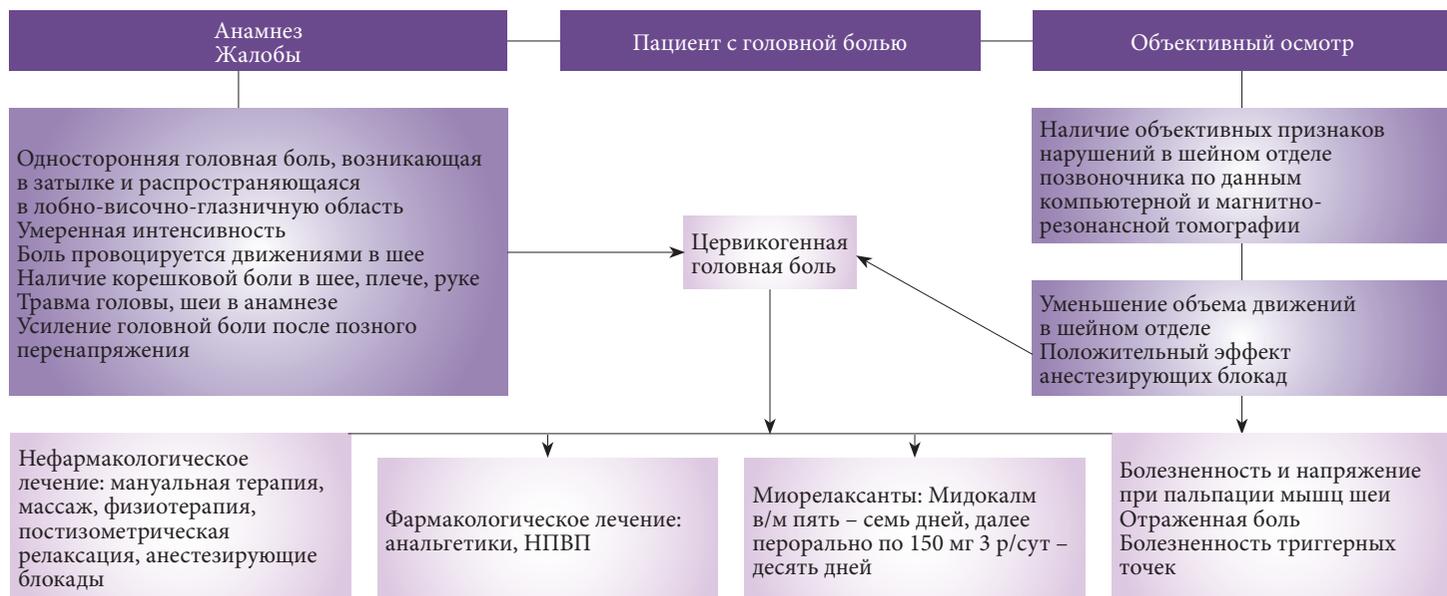


Рис. 5. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с цервикогенной головной болью [17]

Итак, эффективность НПВП терапии зависит в первую очередь от скорости развития анальгетического эффекта, что в первую очередь определяется формой введения препарата (рис. 4) [13]. Наиболее эффективна ступенчатая терапия, когда объем лечения определяется интенсивностью болевого синдрома. При внутримышечном введении Мовалиса в дозе 15 мг/сут в течение первых трех – пяти дней достигается значимое снижение интенсивности боли, и это дает возможность начать реабилитационные мероприятия. Для удержания терапевтического эффекта и расширения активности пациента рекомендуется прием Мовалиса перорально в виде суспензии в дозе 7,5 мг однократно или два раза в сутки при необходимости или в виде таблеток в дозе 15 мг/сут в течение 14–20 дней (табл. 3). Стойкий терапевтический эффект возможен при сочетании манипулятивных и физиотерапевтических методов, в том числе лечебной физкультуры (упражнения, направленные на укрепление глубоких сгибателей шеи и мышц шейно-затылочной области). Такое

физиотерапевтическое вмешательство позволяет эффективно уменьшить симптомы цервикогенной головной боли и снизить потребление лекарств как в краткосрочной перспективе, так и в течение года наблюдения за пациентами [5, 14]. В 2016 г. опубликован обзор рандомизированных контролируемых исследований (исследование PRISMA). В нем было отмечено, что регулярное выполнение статодинамических физических упражнений (в первую очередь самостоятельно в домашних условиях) является важным терапевтическим фактором в лечении цервикалгии и цервикогенной головной боли в комбинации с другими консервативными методами. В результате значимо повышался уровень функционирования и улучшалось качество жизни пациентов [15]. В августе 2016 г. исследователи из Канады, Нидерландов и США опубликовали результаты совместного метаанализа эффективности упражнений у взрослых пациентов, страдавших болью в шее с цервикогенной головной болью и без нее или радикулопатией. Оценивались выраженность

боли, дисфункция, нетрудоспособность, удовлетворенность качеством жизни. В анализ были включены только рандомизированные контролируемые исследования из базы Cochrane. Было установлено, что боль в шее значительно ухудшает работоспособность. Кроме того, боль наносит экономический ущерб как пациенту, так и государству. Физические упражнения продемонстрировали эффективность, позволив снизить выраженность болевого синдрома, повысить активность и качество жизни пациентов [16]. Удобный для применения в клинической практике алгоритм диагностики и ведения пациентов с цервикогенной головной болью был предложен Г.Р. Табеевой (рис. 5) [17].

Заключение

Цервикогенная головная боль – хорошо известный в реальной практике синдром. В большинстве случаев врачу несложно диагностировать этот вид боли и отличить от головной боли напряжения и мигрени. О цервикогенной головной боли свидетельствуют такие дифференциальные признаки, как односторонняя го-

МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение к новой цели!

20 ЛЕТ
УСПЕХА
В РОССИИ



Реклама

- 45 000 000 упаковок в России¹
- 75% врачей в России выбирают Мовалис²
- Более 300 000 пациентов в год в России¹
- 230 клинических исследований в мире¹
- Более 30 000 пациентов в исследованиях³



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); суспензия для приема внутрь (ЛС-001185); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01).

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Показания к применению:** Остеoarтирит (артроз; дегенеративные заболевания суставов); в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (суспензия для приема внутрь); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы; такие как артропатии; дорсопатии (например; ишиас; боль внизу спины; плечевой перiarтирит и другие); сопровождающиеся болью.

Противопоказания: Гиперчувствительность; сочетание БА; рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; ангионевротического отека или крапивницы; вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения

желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная; печеночная и сердечная (р-р для в/м введения; таблетки) недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкальциемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость фруктозы (суспензия для приема внутрь); галактозы (таблетки); не рекомендуется детям до 12 лет (при показаниях отличных от ЮРА); возраст до 18 лет (р-р для в/м введения); сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). **С осторожностью:** Заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты; пероральные ГК; антиагреганты; селективные

ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. **Побочное действие:** Анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания;

включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. *Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.*

 **Boehringer Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А стр. 3
www.boehringer-ingelheim.ru

¹ Внутренние данные компании «Берингер Ингельхайм» РЦВ ГмбХ и Ко КГ» [Data on file Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG]; ² 75% врачей РФ назначают Мовалис® (по данным IMS, см. Prindex, данные синдикативного исследования, Health Index, 1 волна, апрель 2014 года); ³ Degner F. et al. Inflammopharmacology 2001, Vol.9, №1, 2: 71-80. RU/MOV-151044 от 16.12.2015



ловная боль, распространяющаяся от затылка сзади наперед, и доказательства причастности шейного отдела позвоночника. Приступ боли может быть спровоцирован давлением на триггерные точки в шейной/затылочной области или удержанием шеи в неудобном положении. Важно, что в некоторых случаях присутствуют мигренозные черты. Наличие повреждения шеи не-

обязательно. Более того, распространенные поражения шеи не всегда вызывают цервикокраниалгию. О хлыстовой травме можно говорить, если возникновение боли и травма шейного отдела позвоночника тесно связаны по времени.

В завершение стоит отметить, что для оказания помощи пациенту с любым типом головной боли необходимо правиль-

но поставить диагноз, выявить и постараться устранить причину болевого синдрома, а также назначить адекватное лечение. Главная цель терапии – быстро и безопасно купировать боль с проведением последующей реабилитации, направленной на восстановление биомеханических характеристик движений в шейном и шейно-затылочном отделах позвоночника. *

Литература

1. Sjaastad O., Bakketeig L.S. Migraine without aura: comparison with cervicogenic headache. Vågå study of headache epidemiology // *Acta Neurol. Scand.* 2008. Vol. 117. № 6. P. 377–383.
2. Mayer C.L., Huber B.R., Peskind E. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches // *Headache*. 2013. Vol. 53. № 9. P. 1523–1530.
3. Drottning M., Staff P.H., Sjaastad O. Cervicogenic headache (CEH) after whiplash injury // *Cephalalgia*. 2002. Vol. 22. № 3. P. 165–171.
4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. // *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33. № 9. P. 629–808.
5. Antonaci F., Sjaastad O. Cervicogenic headache: a real headache // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011. Vol. 11. № 2. P. 149–155.
6. Vincent M.B. Cervicogenic headache: a review comparison with migraine, tension-type headache, and whiplash // *Curr. Pain Headache Rep.* 2010. Vol. 14. № 3. P. 238–243.
7. Исайкин А.И. Диагностика и лечение боли в шейном отделе // *Медицинский совет*. 2015. № 5. С. 100–105.
8. Dvorak J., Antinnes J.A., Panjabi M. et al. Age and gender related normal motion of the cervical spine // *Spine*. 1992. Vol. 17. № 10. P. S393–398.
9. Rubio-Ochoa J., Benítez-Martínez J., Lluch E. et al. Physical examination tests for screening and diagnosis of cervicogenic headache: a systematic review // *Man. Ther.* 2016. Vol. 21. P. 35–40.
10. Курушина О.В., Барулин А.Е. Цервикогенная головная боль – повод для дискуссии // *Русский медицинский журнал*. 2012. Т. 20. № 29. С. 1484–1488.
11. Каратеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов // *Терапевтический архив*. 2014. № 5. С. 99–105.
12. Акарачкова Е.С., Громова О.А., Котова О.В. Выбор современного безопасного и эффективного НПВП у пациента с сопутствующими (коморбидными) заболеваниями // *Фарматека*. 2016. № 7. С. 43–48.
13. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М.: Ремедиум, 2006.
14. Dunning J.R., Butts R., Mourad F. et al. Upper cervical and upper thoracic manipulation versus mobilization and exercise in patients with cervicogenic headache: a multi-center randomized clinical trial // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016. Vol. 17. ID 64.
15. Zronek M., Sanker H., Newcomb J., Donaldson M. The influence of home exercise programs for patients with non-specific or specific neck pain: a systematic review of the literature // *J. Man. Manip. Ther.* 2016. Vol. 24. № 2. P. 62–73.
16. Gross A.R., Paquin J.P., Dupont G. et al. Exercises for mechanical neck disorders: a Cochrane review update // *Man. Ther.* 2016. Vol. 24. P. 25–45.
17. Табеева Г.П. Цервикогенные головные боли: клинические и терапевтические аспекты // *Русский медицинский журнал*. 2012. Т. 20. № 29. С. 1478–1483.

Cervicogenic Headache: Relevance of the Famous

Ye.S. Akarachkova¹, M.S. Dulayeva², O.V. Kotova¹, D.I. Lebedeva³, I.A. Radchenko⁴, Ye.V. Travnikova⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² International Society of Stress 'Stress under Control'

³ Regional Medical Rehabilitation Center, Tyumen

⁴ Spine and Joints Treatment Clinic, Moscow

⁵ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

Contact person: Yelena Sergeevna Akarachkova, nevrurus@mail.ru

Here, justification of using diagnosis 'cervicocranialgia' is discussed in the paper. Causes and clinical symptoms of cervicogenic headache are outlined. An algorithm for diagnostics and management of patients with cervicogenic headache are proposed.

Key words: neck pain, headache, cervicogenic headache, Movalis, rehabilitation, stato-dynamical physiotherapy

XVIII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

1-2 декабря
2016
Москва

«Жизнеобеспечение при критических состояниях»



Ключевые темы

- Травма и кровопотеря
- Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ
- Острые расстройства гемодинамики, вспомогательное кровообращение
- Структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях
- Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- Экстракорпоральные методы в реаниматологии
- Анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство-гинекология, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия и др.)
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии

Организаторы:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», Национальный совет по реанимации, кафедра анестезиологии и реаниматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Контакты:

Лилия Обухова
+7 (495) 646 01 55 доб. 140
E-mail: spasti_zhizn@ctogroup.ru

www.spasti-zhizn.ru



¹ Городская
больница № 38
им. Н.А. Семашко,
Санкт-Петербург

² Международный
казахско-турецкий
университет
им. Х.А. Ясави,
Туркестан,
Казахстан

³ Городская
поликлиника № 46,
Санкт-Петербург

Особенности этиопатогенеза и патофизиологии боли и роль витаминов группы В в терапии болевых синдромов

В.В. Ковальчук¹, Э.О. Аманова², Т.И. Миннуллин¹, Л.Э. Кантеева³

Адрес для переписки: Виталий Владимирович Ковальчук, vikoval67@mail.ru

Статья посвящена проблемам боли, сопровождающей различные заболевания. Рассматриваются терминологические особенности данной проблемы. Раскрываются теоретические аспекты ноцицептивной и антиноцицептивной систем человеческого организма, различные теории возникновения боли, особенности разнообразных видов болевых синдромов, факторы, ведущие к хронизации боли. Подробно обсуждается вопрос применения витаминов группы В, в частности препарата Нейробион, при различных заболеваниях нервной системы, сопровождающихся болевыми синдромами. Проведенный анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что терапия Нейробионом в подобной ситуации является эффективной, оправданной и безопасной. Препарат способствует как уменьшению выраженности болевых синдромов, так и купированию симптомов, связанных со структурными поражениями нервных стволов.

Ключевые слова: боль, ноцицепция, антиноцицепция, витамины группы В, Нейробион

Вопросы терминологии

Борьба с болью является одной из наиболее актуальных проблем современного общества. Для лучшего понимания принципов терапии заболеваний нервной системы, сопровождающихся болевыми синдромами, кратко остановимся на теоретических представлениях об особенностях этиопатогенеза и патофизиологии развития боли. Прежде всего необходимо отметить, что боль и ноцицепция – понятия неидентичные. Термин «боль» обозначает субъективное переживание, которое может возникать и без всяких стимулов, в то время как «ноцицепция» – это физиологический

механизм передачи боли, который не затрагивает описание ее эмоциональной составляющей.

Ноцицептор – сенсорный рецептор, ответственный за передачу и кодирование повреждающих стимулов.

Ноцицептивный нейрон – центральный или периферический нейрон, который отвечает за кодирование повреждающего стимула. Ноцицепция – нейрональные процессы кодирования и передачи повреждающих стимулов [1].

Виды ноцицепторов

В зависимости от механизма возбуждения различают следующие

виды ноцицепторов: механоноцицепторы, термоноцицепторы, полимодальные ноцицепторы.

В коже локализуются высокопороговые А-дельта-механоноцицепторы, А-дельта-механотермоноцицепторы и С-полимодальные ноцицепторы. В мышцах и суставах расположены А-дельта-ноцицепторы и ноцицепторы С-афферентов.

А-дельта-волокна проводят импульсы с частотой 3–50 м/с и ответственны за так называемую быструю боль, например острое колющее ощущение. С-волокна проводят более медленные импульсы (0,5–2,5 м/с) и соответственно сигнализируют о так называемой медленной боли, нередко продолжительной и трансформирующейся в хроническую боль.

А-дельта-механотермоноцицепторы в свою очередь подразделяются на два типа. Первый тип обнаруживается в основном в коже, не покрытой волосами, второй тип – в коже, имеющей волосную покров.

Выделяют три вида ноцицепторов висцеральных органов: высокопороговые механоноцицепторы А-дельта- и С-афферентов, рецепторы «интенсивности» и «молчание» ноцицепторы. Висцеральные ноцицепторы по механизму возбуждения являются полимодальными и могут одновременно активироваться следующими стимулами:



- механическими, термическими и химическими (42%);
- механическими и термическими (31%);
- механическими и химическими (27%).

Как для понимания патогенеза заболевания, так и для выбора тактики лечения важно знать периферические медиаторы ноцицепции, к которым относятся выделяющиеся при повреждении во внеклеточную среду следующие тканевые алгогены [2]:

- медиаторы тучных клеток (гистамин, ионы калия);
- медиаторы тромбоцитов (серотонин, аденозиндифосфат);
- медиаторы макрофагов (интерлейкины, фактор некроза опухоли, серотонин);
- медиаторы эндотелия (интерлейкины, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины);
- алгогены, циркулирующие в плазме крови (брадикинин, каллидин);
- алгогены, секретируемые периферическими окончаниями С-афферентов (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин ген-родственный пептид).

В противовес медиаторам ноцицепции организм вырабатывает и медиаторы антиноцицептивных систем: прежде всего опиатной, норадренергической, серотонинергической и в меньшей

степени нейротензинергической, ГАМКергической [3].

Антиноцицептивная система

Антиноцицептивная система – это совокупность структур, расположенных на разных уровнях центральной нервной системы (ЦНС), которые имеют определенные нейрхимические механизмы [4].

В рамках первого уровня антиноцицептивной системы выделяются комплекс структур среднего, продолговатого и спинного мозга (серое вещество, ядра шва и ретикулярной формации, желатинозная субстанция спинного мозга), возбуждение которых оказывает тормозное влияние на так называемые ворота боли спинного мозга и соответственно ингибирует восходящий поток ноцицептивных импульсов. Медиаторами данного уровня антиноцицептивной системы являются опиоиды и серотонин.

Второй уровень антиноцицептивной системы – это прежде всего гипоталамус. Он, с одной стороны, ингибирует ноцицептивные нейроны спинного мозга, а с другой – активизирует механизмы нисходящего тормозного контроля (структуры первого уровня антиноцицептивной системы). Гипоталамус также оказывает тормозное влияние на таламические ноцицептивные

нейроны. Гипоталамус реализует действие посредством адренергического и опиоидного механизмов. Наконец, третий уровень антиноцицептивной системы включает в себя кору головного мозга (вторую соматосенсорную зону). Структуры данного уровня играют основную роль в формировании активности прочих образований антиноцицептивной системы, а также в развитии адекватного ответа на повреждающие факторы и агенты.

Ноцицептивная и антиноцицептивная системы составляют единую функциональную систему, нормальная деятельность которой обеспечивает сохранение целостности тканей и органов организма. Понимание нормальной деятельности антиноцицептивной системы и нарушений ее функционирования не оценимо для специалистов, которые занимаются лечением пациентов, страдающих болевыми синдромами. Дисфункция антиноцицептивной системы независимо от причины появления боли в значительной степени определяет характеристики болевого синдрома (выраженность, характер, продолжительность) [5]. При ведении пациента с болью специалисту необходимо помнить о возможном наличии у больного дизингибиции, то есть недостаточности нисходящих антиноцицептивных влияний.

Таблица 1. Виды острой боли и их характеристика

Боль	Характеристика
Поверхностная	Возникает при повреждении кожи, поверхностных подкожных тканей, слизистых оболочек. Ощущается как локальная острая, колющая, жгучая, пульсирующая, пронзающая боль. Часто сопровождается гипералгезией и аллодинией
Глубокая	Возникает при раздражении ноцицепторов мышц, сухожилий, связок, суставов и костей. Носит тупой, ноющий характер. Локализация менее четко определена, чем при поверхностной боли. Сопровождается в соответствии с сегментарной иннервацией поврежденных тканей кожной гипералгезией, рефлекторным мышечным спазмом, вегетативными изменениями
Висцеральная	Вызывается вовлечением в патологический процесс либо самих внутренних органов, либо покрывающих их париетальной брюшины и плевры. Носит неясный, тупой, ноющий характер. Топографически плохо очерчена. Нередко сопровождается парасимпатическими проявлениями: тошнотой, рвотой, потливостью, снижением артериального давления, брадикардией
Отраженная	Возникает при патологии внутренних органов. Проецируется в дерматомы, иннервируемые теми же сегментами, что и вовлеченные в патологический процесс глубоко расположенные ткани или внутренние органы. Сопровождается локальной гипералгезией, гиперестезией, мышечным напряжением, локальными и диффузными вегетативными феноменами

Неврология



Классификации боли...

...по временному признаку

В соответствии с временным аспектом выделяют три типа боли: транзиторную, острую и хроническую.

Транзиторная боль

Провоцируется активацией ноцицептивных рецепторов кожи или других тканей тела при отсутствии значимого повреждения ткани (например, во время внутримышечной или внутривенной инъекции). Является защитной реакцией организма на угрозу физического повреждения факторами внешней среды в форме своеобразного обучения.

Острая боль

Необходимый биологический приспособительный сигнал о возможном начинающемся или уже произошедшем повреждении. Острая боль связана с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов или нарушением функции гладкой мускулатуры внутренних органов без повреждения тканей. Причинами острой боли могут быть травматические, инфекционные, дисметаболические и другие повреждения центральной и периферической нервной системы, мозговых оболочек, а также непродолжительные нейромышечные синдромы. В свою очередь острая боль подразделяется на поверхностную, глубокую, висцеральную и отраженную (табл. 1).

Хроническая боль

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, хроническая боль – это боль, продолжающаяся сверх нормального периода заживления и длящаяся более трех месяцев. Однако острая и хроническая боль различаются не только, а возможно, и не столько временными характеристиками, сколько нейрофизиологическими, психологическими и клиническими проявлениями. Если острая боль – симптом заболевания, то хроническая боль

может быть по существу самостоятельной болезнью. Естественно, что при острой и хронической боли терапевтическая тактика существенно различается.

Рассмотрим основные патофизиологические механизмы хронизации боли: вторичную гипералгезию, периферическую сенситизацию, центральную сенситизацию, антидромную стимуляцию.

Вторичная гипералгезия. Формируется за счет вовлечения в патологический процесс «спящих» ноцицепторов, которые неактивны при адекватных взаимоотношениях ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Тканевое повреждение приводит к активации неактивных ноцицепторов. Это в свою очередь вызывает высвобождение активирующих аминокислот и пептидов в задних рогах спинного мозга и повышение возбудимости центральных нейронов, что способствует расширению периферической зоны гипералгезии (вторичная гипералгезия).

Периферическая сенситизация. Увеличение синтеза, высвобождения и накопления в месте повреждения таких аллогенов, как серотонин, гистамин, нейросенсорные пептиды (субстанция Р), нейрокин-1, брадикинин, продукты метаболизма арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), цитокины, неминуемо приводит к повышению чувствительности ноцицепторов.

Центральная сенситизация. В ее основе – усиление активации NMDA-рецепторов. Вследствие увеличения возбудимости центральных нейронов первоначально неэффективная (подпороговая) афферентация из прилежащих к повреждению тканей становится надпороговой.

Рассмотрим механизм центральной сенситизации. Повышение активности NMDA-рецепторных комплексов приводит к ряду феноменов. Во-первых, феномену взвинчивания времени (wind-up phenomenon) – временной и пространственной суммации возбуждения. Во-вторых, опиоидной толерантности (устойчивости

к действию как эндогенных, так и экзогенных опиатов). В-третьих, увеличению поступления ионов натрия и кальция в афферентные терминалы и тела нейрона, что способствует повышению синтеза NO-синтазы и образованию окиси азота – короткоживущего газа, имеющего свободнорадикальные свойства. В результате развиваются следующие процессы:

- опосредованное ингибирование калиевых каналов и соответственно торпидность к действию эндогенных опиатов;
- стимуляция высвобождения субстанции Р, которая способствует активации нейрокин-1-рецепторов и соответственно повышению продукции c-fos онкогенного протеина – маркера патологической боли. В свою очередь c-fos протеин облегчает проведение болевых импульсов и распространение в высшие отделы ЦНС, в первую очередь в таламус, а также ведет к значительному расширению болевого ощущения за пределы дерматома первоначального периферического поражения.

К факторам, которые могут способствовать сохранению центральной сенситизации, относятся потенциалзависимая синаптическая пластичность, изменения в микроглии и астроцитах, нарушения транскрипции генов и возбудимости мембран. Центральная сенситизация играет важную роль в развитии болевых синдромов при различных заболеваниях.

Антидромная стимуляция (стимуляция, направленная от спинного мозга к ноцицепторам). Вызывает усиление периферической сенситизации и увеличение потока болевых раздражений в ЦНС.

Для формирования хронической боли необходимо сочетание, по крайней мере, двух факторов: неадекватной реакции организма на нагрузку и повреждения органов и тканей. Можно выделить следующие факторы риска хронизации боли [6]:

- гендерно-возрастные факторы (пожилой возраст, женский пол);

Неврология



- социальные факторы (особенности maritalного статуса, низкий материальный уровень жизни);
- высокая интенсивность острой боли;
- предшествующий болевой опыт;
- аффективные состояния при возникновении острой боли;
- злоупотребление алкоголем и лекарственными средствами;
- факторы социальной выгоды (компенсационные выплаты).

...по патофизиологии

Согласно патофизиологической классификации боли можно выделить следующие виды боли: ноцицептивную, невропатическую, дисфункциональную.

Ноцицептивная боль. Проявляется при любом повреждении ткани, вызывающем возбуждение периферических болевых рецепторов и специфических соматических или висцеральных афферентных волокон. Как правило, носит транзиторный или острый характер. При ноцицептивной боли болевой раздражитель очевиден. Кроме того, боль четко локализована и хорошо описывается пациентами (за исключением висцеральных и отраженных болей). Характерен быстрый регресс после назначения короткого курса анальгетиков.

Невропатическая боль. Обусловлена повреждением или изменением состояния соматосенсорной системы. Может развиваться и сохраняться при отсутствии явного

первичного болевого раздражителя. Невропатическая боль часто плохо локализована и невосприимчива к опиатам. Проявляется в виде характерных признаков и сопровождается различными нарушениями поверхностной чувствительности (негативными и позитивными симптомами нарушения чувствительности). К негативным симптомам можно отнести гипалгезию, а также тактильную, температурную, вибрационную, суставно-мышечную гипестезию. Среди положительных симптомов нарушения чувствительности, которые могут сопровождать невропатическую боль, можно выделить следующие:

- парестезии;
- гипералгезию;
- сенестопатию – неприятное ощущение жжения, стягивания;
- аллодинию – ощущение боли при неболевом раздражении;
- полиестезию – восприятие одного раздражения как множественного;
- аллохейрию – восприятие раздражения на противоположной месту его нанесения стороне;
- синестезию – восприятие и ощущение раздражения не только на месте его нанесения, но и в симметричной области.

...по типу пораженного отдела нервной системы

В зависимости от пораженного отдела нервной системы выделяют два вида боли: периферическую и центральную.

Периферическая боль возникает при различной этиологии невропатиях, невралгиях, радикулопатиях, ганглионитах, плексопатиях. Проявляется в виде мононевропатий или полиневропатий.

Среди мононевропатий, сопровождающихся болевыми синдромами, можно выделить диабетическую, канцероматозную невропатию, плечевую плексопатию (невралгическую амиотрофию), туннельные невропатии, мононевропатию при узелковом периартериите, ревматоидном артрите, системной красной волчанке.

Полиневропатии, сопровождающиеся болевыми синдромами, могут быть:

- наследственными (болезнь Фабри, наследственная сенсорная невропатия);
- дисметаболическими (пеллагра, сахарный диабет, амилоидоз, миеломная болезнь, алкоголизм, болезнь бери-бери и некоторые другие).

Центральная боль возникает в результате поражения спинно-таламо-корковых путей ЦНС. Патогенез центральных болей окончательно не ясен. Относительная редкость центральных болей при достаточно высокой частоте поражений ЦНС, способных ее вызывать, заставляет предполагать индивидуальную предрасположенность к подобной боли. Одна из распространенных в настоящее время гипотез заключается в том, что центральная боль рассматривается как генетичес-

Неврология

Таблица 2. Особенности центральной боли в зависимости от локализации очага поражения головного мозга при инсульте

Локализация	Характеристика
Ствол мозга	Альтернирующее распределение боли (ипсилатеральная половина лица и контралатеральная половина тела). Умеренная интенсивность. Преимущественно стягивающий характер боли. Отмечается в течение первых пяти месяцев развития заболевания
Таламус	Локализация – контралатеральная половина тела и лица. Высокая интенсивность. Преимущественный характер боли – жжение, порой парадоксальное («жжение погруженной в ледяную воду руки»). Наиболее яркий характер носит в течение первого месяца заболевания
Супраталамическая структура	Брахицефальный тип распределения боли. Умеренная интенсивность. Стягивающий характер. Наблюдается в течение года после начала инсульта



ки детерминированная идиосинкразия.

Возможными механизмами развития центральной боли считается функциональный дисбаланс между латеральными и медиальными отделами ноцицептивной системы, а также нарушение контроля корковых и таламических структур над поступающей болевой информацией.

Причинами центральных болей являются поражения головного и спинного мозга. Среди поражений головного мозга, приводящих к развитию центральной боли, – инсульт, черепно-мозговая травма, неопластические процессы, рассеянный склероз, сирингобулбия, нейрохирургические вмешательства. Среди поражений спинного мозга, приводящих к развитию центральной боли, можно выделить следующие заболевания и процессы:

- травматические повреждения;
- грыжи межпозвонковых дисков;
- стеноз позвоночного канала;
- сосудистые нарушения;
- опухоли;
- сирингомиелию;
- рассеянный склероз;
- инфекционные поражения (например, сифилис);
- постоперационные повреждения.

Интересным фактом с точки зрения как нейроанатомии, так и выбора тактики лечения является зависимость характера центральной боли от локализации очага поражения, например, при инсульте (табл. 2).

Витамины группы В в лечении боли

В терапии пациентов с болевыми синдромами различной этиологии достаточно широко применяются витамины группы В. В качестве обезболивающих средств они используются с 1950-х гг. Кроме анальгетического эффекта, показанного в ряде исследований [7–11], витамины группы В оказывают нейротропное действие. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об их активном участии в метаболизме

нейротрансмиттеров, аминокислот, липидов и углеводов, в синтезе миелина и процессах энергетического обмена [12, 13].

Рассмотрим основные механизмы действия витаминов группы В.

Витамин В₁ (тиамин) участвует в качестве кофермента в реакциях окислительного декарбоксилирования альфа-кетоглutarовой и пировиноградной кислот, в процессах регенерации поврежденной нервной ткани. Активирует синтез белка [14]. Ингибирует сосудистые поражения, что особенно важно для пациентов с сахарным диабетом как первого, так и второго типов.

Витамин В₆ (пиридоксин) участвует в качестве кофермента в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в различных тканях, в том числе нервной ткани [12]. Активирует синтез нейротрансмиттеров. Воздействует на системы проведения болевых импульсов, контролирует проведение болевой информации на различных уровнях.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) осуществляет энергокоррекцию и энергообеспечение клеток, активирует и контролирует синтез белка [15]. Участвует в процессах регенерации миелина и нервной ткани, а также в метаболизме метионина и гомоцистеина и их производных, что способствует образованию субстратов для синтеза ДНК [16].

Комбинированное применение витаминов группы В оказывает анальгетический эффект, что предположительно связано с угнетением синтеза и блокадой действия воспалительных медиаторов. Кроме того, показано, что комплекс витаминов группы В стимулирует активность антиноцицептивных нейромедиаторов, прежде всего норадреналина и серотонина [17, 18].

Как известно, значительное число патологических процессов, происходящих и в центральной, и в периферической нервной системе, так или иначе связано с нарушением обмена тиамин, пиридок-

сина, цианокобаламина. Не всегда удается определить, дефицит какого витамина привел к тому или иному поражению нервной системы. В этой связи практический интерес представляет возможность одновременного применения нескольких витаминов группы В [19]. К сожалению, в течение многих лет проблема решалась отдельным введением витаминов, что, безусловно, затрудняло проведение терапии вследствие необходимости повторных внутримышечных инъекций.

Появление новых форм лекарственных препаратов, когда одна ампула или одна таблетка содержит несколько витаминов группы В, которые при этом не взаимодействуют друг с другом, дало возможность шире использовать витамины группы В в лечении различных неврологических заболеваний. Кроме того, это существенно повысило комплаентность терапии. Одним из подобных комбинированных препаратов витаминов группы В с наиболее оптимальным составом в отношении доз составляющих его витаминов является Нейробион. Препарат – оригинальная разработка компании Мерск, применяется более чем в 70 странах мира в течение уже многих лет. Нейробион выпускается как в форме раствора для инъекций, так и в таблетированной форме. Одна ампула Нейробиона (3,0 мл) содержит 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1 мг (1000 мкг) цианокобаламина. Отсутствие лидокаина в инъекционной форме позволяет снизить риск аллергических и кардиотоксических реакций. В состав таблетированной формы Нейробиона входит 100 мг тиамин дисульфида (липофильная форма тиамин), 200 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,2 мг (200 мкг) цианокобаламина.

Наличие разных форм предоставляет клиницистам замечательную возможность определения индивидуальной терапевтической стратегии, которая будет в максимальной степени приближе-

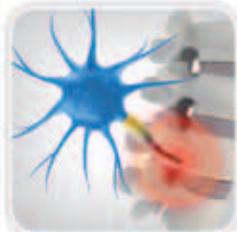


Кто сказал,
что нервные клетки
не восстанавливаются?

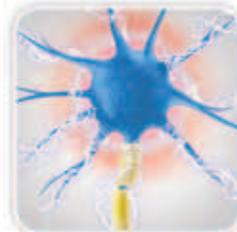
Нейробион® – оригинальная разработка компании Мерк, применяется в 70 странах мира¹

РИСК АЛЛЕРГИИ НИЖЕ!*

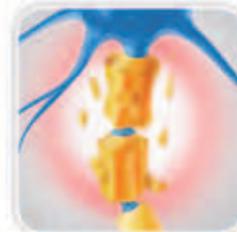
- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон²
- Показан при нейропатической боли³
- Содержит три активных витамина В1, В6 и В12 в инъекционной и таблетированной форме³
- Ниже риск аллергии⁴



Боль в спине



Нейропатическая боль



Полинейропатия

Реклама

1. <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>. 2. Tong HI Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med Singapore 1980; 9.; Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische anwendung hochdosierter B-vitamine-steinkopf. Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион ЛСР-004589/08-070513. 4. Не содержит лидокаин (Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513). Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях.

Полную информацию о препарате вы можете получить в ООО «Др.Редди'с Лабораторис», 115035 г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.



на к потребностям конкретного пациента. Так, при выраженном болевом синдроме терапия начинается с внутримышечного введения 3 мл (1 ампула) Нейробиона в сутки в течение трех дней. После снижения выраженности симптомов или в случае изначально умеренного болевого синдрома терапия проводится следующим образом: по 3 мл (1 ампула) три раза в неделю в течение двух-трех недель. В целях профилактики рецидивов рекомендуется поддерживающая терапия, заключающаяся в пероральном приеме Нейробиона по одной таблетке три раза в день в течение одного-полутора месяцев.

Следует отметить еще одно достоинство витаминов группы В, в частности Нейробиона. Витамины группы В при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) усиливают анальгетический и противовоспалительный эффект последних. В этой связи комбинированная терапия, несомненно, повышает эффективность лечения, уменьшает длительность приема НПВП и риск развития ассоциированных с ними нежелательных явлений [8–11, 20].

Результаты исследований свидетельствуют о статистически значимых различиях в эффективности использования НПВП (контрольная группа) и комбинации НПВП и витаминов группы В, в частности Нейробиона (экспериментальная группа), в пользу последней. Так, выраженность боли при вертеброгенной патологии в группе пациентов, находившихся на комбинированной терапии НПВП и витаминами группы В, снизилась в полтора-два раза по сравнению с группой больных, использовавших только НПВП, что в свою очередь способствовало сокращению длительности курса приема НПВП. Кроме того, в группе комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое по сравнению с контрольной группой улучшение двигательных функций, а также

уменьшение частоты развития рецидивов болевых синдромов.

Была показана эффективность комбинированных препаратов, содержащих витамины группы В, в частности Нейробиона, при невропатической боли различной этиологии, что связано как с непосредственным анальгетическим эффектом витаминов группы В, так и с их нейрорегенераторным действием. Согласно результатам исследования Н.У. Janka, S. Rietzel, Н. Mehnert (1991), применение препарата Нейробион продолжительностью 18 недель у пациентов с сахарным диабетом привело к значительному улучшению температурной чувствительности. Последняя оценивалась на основании порогов реагирования на холодное и теплое, а также порогов реагирования на холодное и теплое кистей рук и стоп по методу Марстока. Кроме того, на фоне терапии Нейробионом отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности боли в верхних конечностях [21].

Интересны результаты исследования, проведенного М. Eckert и Р. Schejbal (1992). Оценивались эффективность, безопасность и переносимость комбинации витаминов группы В у 1149 пациентов с полиневропатиями, невралгиями, невритами и радикулопатиями, сопровождающимися болевыми синдромами и парестезией [22]. Комбинированная терапия витаминами группы В оказывала статистически более значимое анальгетическое действие по сравнению с приемом витаминов группы В по отдельности. Число пациентов, сообщавших о боли на фоне применения витаминов в комплексе, сократилось с 83,4 до 41,9%. 68% пациентов отметили уменьшение выраженности парестезий и 60% пациентов – нарастание силы в нижних конечностях [22].

Кроме того, есть наблюдения, свидетельствующие об эффективности Нейробиона при тригеминальной невралгии [7].

Ввиду продемонстрированной эффективности Нейробиона при

невропатических болевых синдромах можно констатировать, что его применение снизит необходимость приема широко используемых у этих больных антидепрессантов и антиконвульсантов, а следовательно, уменьшит число нежелательных явлений, возникающих на фоне приема этих препаратов.

Следует отметить отличную переносимость препарата Нейробион, на фоне использования которого практически не наблюдается развитие побочных эффектов. Нежелательные явления могут возникнуть только при приеме препарата в дозах, многократно превышающих рекомендованные. Подводя итог, необходимо сказать, что использование препарата Нейробион в лечении пациентов с болевыми синдромами, возникающими на фоне различных заболеваний центральной и периферической нервной системы, является эффективным, оправданным и безопасным. Препарат способствует как уменьшению выраженности болевых синдромов, так и купированию симптомов, связанных со структурными поражениями нервных стволов, что в свою очередь ведет к повышению уровня социально-бытовой адаптации больных, а также нормализации их психоэмоционального состояния и улучшению качества жизни.

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют об исключительной значимости и важности практического применения теоретических представлений, понимания и знаний о механизмах формирования боли, функционировании ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма при ведении пациентов, страдающих болевым синдромом. В то же время непонимание и/или незнание специалистами патофизиологических процессов, которые происходят в организме при развитии и наличии боли, способствует, к сожалению, недостаточно своевременной и не всегда адекватной терапии. *



Литература

1. Loeser J.D., Treede R.D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology // *Pain*. 2008. Vol. 137. № 3. P. 473–477.
2. Каракулова Ю.В., Шутов А.А. Серотонин сыворотки крови при головных болях напряжения // *Клиническая медицина*. 2005. № 6. С. 55–58.
3. Basbaum A.I., Fields H.L. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry // *Ann. Rev. Neurosci.* 1984. Vol. 7. P. 309–338.
4. Хаяутин В.М. Механизмы ноцицепции и антиноцицептивная система ромбовидного мозга // *Вестник АМН СССР*. 1980. № 9. С. 26–33.
5. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2014.
6. Turk D.C., Okifuji A. Evaluating the role of physical, operant, cognitive, and affective factors in pain behavior in chronic pain patients // *Behav. Modif.* 1997. Vol. 21. № 3. P. 259–280.
7. Гордеев С.А., Турбина Л.Г., Зусьман А.А. Современный подход к лечению тригеминальной невралгии // *Лечащий врач*. 2011. № 5. С. 5–10.
8. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009. Т. 109. № 10. С. 30–35.
9. Батышева Т.Т., Отческая О.В., Хозова А.А. и др. Эффективность применения комбинации препаратов Артрозан и Комбилипен у пациентов с острой болью в нижней части спины // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. Т. 113. № 9-2. С. 41–44.
10. Brüggemann G., Koehler C.O., Koch E.M. Results of double-blind study of diclofenac + vitamin B₁, B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebrae. A multicenter study // *Klin. Wochenschr.* 1990. Vol. 68. № 2. P. 116–120.
11. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // *Klin. Wochenschr.* 1990. Vol. 68. № 2. P. 107–115.
12. Камчатнов П.П., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Применение препарата Нейробион в неврологической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 9. С. 60–64.
13. Singaram M., Krishnakumararaja V., Balasubramanian S. et al. Sensory nerve paresthesia following third molar surgery: effectiveness of an evidence based protocol // *SRM J. Res. Dent. Sci.* 2014. Vol. 5. № 1. P. 6–10.
14. Nardone R., Höller Y., Storti M. et al. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal // *Scientific World Journal*. 2013. Vol. 2013. ID 309143.
15. Pierce S., Chung A., Black K. Evaluation of vitamin B₁₂ monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy // *Ann. Pharmacother.* 2012. Vol. 46. № 11. P. 1470–1476.
16. Solomon L.R. Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment // *Blood Rev.* 2007. Vol. 21. № 3. P. 113–130.
17. Jurna I., Reeh P.W. How useful is the combination of B vitamins and analgesic agents? // *Schmerz*. 1992. Vol. 6. № 3. P. 224–226.
18. Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz*. 1998. Vol. 12. № 2. P. 136–141.
19. Камчатнов П.П. Применение витаминов группы В в неврологической клинике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 9. С. 105–111.
20. Lettko M., Schwieger G., Pudiel V. Ergebnisse einer Doppelblindstudie, Neurofenac gegen Diclofenac, zum Nachweis der additive Wirksamkeit der B-Vitamine // *Rheuma Schmerz Entzündung*. 1986. Vol. 8. P. 22–30.
21. Janka H.U., Rietzel S., Mehnert H. The influence of Neurobion® on temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy // *Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine* / ed. by N. Rietbrock. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1991. P. 87–97.
22. Eckert M., Schejbal P. Treatment of neuropathies with a vitamin B combination // *Fortschr. Med.* 1992. Vol. 110. P. 544–548.

Features of Etiopathogenesis and Pathophysiology of Pain and the Role of B Vitamins in Treatment of Patients with Pain

V.V. Kovalchuk¹, E.O. Amanova², T.I. Minnullin¹, L.E. Kanteeva³

¹ City Clinical Hospital No 38 named after N.A. Semashko, Saint Petersburg

² H.A. Yesevi Kazakh-Turkish International University, Turkistan, Kazakhstan

³ City Polyclinic No 46, Saint Petersburg

Contact person: Vitaly Vladimirovich Kovalchuk, vikoval67@mail.ru

The present article is devoted to the pain problems which are caused by various diseases. Terminological features of this problem, theoretical aspects of nociceptive and antinociceptive systems of a human organism, various theories of pain development, features of various types of the pain syndromes, factors which are provoked chronisation of pain are covered in article. Also the question of use of B vitamins and use of Neurobion in particular in therapy of patients with various diseases of nervous system which are followed by pain is discussed in details. The results of the carried-out review of literary data revealed that the use of Neurobion is well founded in the treatment of this category of patients for regression of pain syndromes and symptoms of the structural defeats of nerves.

Key words: pain, nociceptive system, antinociceptive system, B vitamins, Neurobion



Патогенетическая терапия диабетической невропатии при сахарном диабете 2 типа

М.Н. Дадашева, Б.В. Агафонов

Адрес для переписки: Марина Николаевна Дадашева, donveles777@inbox.ru

Интерес врачей разных специальностей к проблеме сахарного диабета 2 типа и его осложнениям обусловлен чрезвычайно высокой распространенностью этого заболевания. В последние годы как в нашей стране, так и за рубежом были проведены многочисленные клинические исследования, посвященные данной проблеме. Поражая людей, как правило, работоспособного возраста, сахарный диабет 2 типа и его осложнения приводят к значительным трудопотерям, а нередко к инвалидности и внезапной смерти.

Своевременная диагностика и назначение патогенетической терапии позволяют повысить эффективность лечения. Представлены результаты сравнительного исследования разных по длительности курсов альфа-липоевой кислоты (препарат Берлитион) у больных сахарным диабетом 2 типа и диабетической невропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дистальная симметричная соматосенсорная полиневропатия, альфа-липоевая кислота, Берлитион

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сахарный диабет (СД) – это глобальная медицинская и социально-экономическая проблема ввиду широкой распространенности и высокого риска развития серьезных осложнений, нередко представляющих угрозу для жизни. Рост заболеваемости наблюдается уже в течение многих лет и достиг в XXI в. масштабов пандемии. По данным

Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), в мире насчитывается более 350 млн больных СД, в том числе около 4 млн в Российской Федерации. Однако эта цифра считается заниженной, поскольку не всегда вовремя выявляются и ставятся на учет лица с повышенным уровнем глюкозы и нарушенной толерантностью к глюкозе [1, 2].

СД поражает нервную систему, поэтому при обследовании

у пациентов с СД можно выявить симптомы и центральной, и периферической невропатии. Центральная невропатия развивается при нарушении функций центральной нервной системы и проявляется такими заболеваниями, как инсульт, энцефалопатия, миелопатия, энцефаломиелопатия, острые нервно-психические расстройства. К периферической невропатии относят острую диффузную невропатию, хроническую дистальную симметричную соматосенсорную невропатию, мононевропатию, в том числе множественную мононевропатию, невропатию черепно-мозговых нервов, радикулопатию, плексопатию. Для автономной (висцеральной) невропатии характерно поражение внутренних органов. Согласно статистике у каждого второго пациента с СД выявляется диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия – наиболее изученный и распространенный вариант диабетической невропатии [3, 4].

Поскольку СД и его осложнения длительно протекают бессимптомно, многие пациенты могут не подозревать о том, что больны. В этой связи очень важно



контролировать уровень глюкозы и гликированного гемоглобина, своевременно диагностировать и лечить осложнения СД. Лечебные и профилактические мероприятия необходимо начинать уже при нарушенной толерантности к глюкозе.

Выделяют три стадии диабетической невропатии:

- 1) субклиническую. Симптомы незначительные. Диагностируется при проведении электромиографического исследования или биопсии нерва;
- 2) стадию клинических проявлений. Диагностируется при общеклиническом обследовании;
- 3) стадию осложнений диабетической невропатии.

Как правило, диагноз диабетической невропатии ставится на второй или третьей стадии. Поздняя диагностика осложняет лечение и ухудшает прогноз. Все это определяет актуальность проблемы СД 2 типа и диабетической невропатии [5–7].

Сложный патогенез и механизм развития диабетической невропатии обусловлены нарушениями метаболизма и микроциркуляции. Высокая концентрация глюкозы оказывает токсическое действие на нервную ткань. Активизация в условиях гипергликемии полиолового пути при участии внутриклеточного фермента альдозоредуктазы способствует превращению глюкозы в сорбитол, а затем при участии фермента сорбитолдегидрогеназы – во фруктозу. Повышение концентрации сорбитола и фруктозы токсично для нервных клеток. Увеличивается осмолярность цитоплазмы, что приводит к осмотическому дисбалансу, отеку, набуханию, подавлению синтеза важнейшего компонента миелина – миоинозитола и снижению активности Na(+), K(+)-АТФазы. Эти патологические процессы способствуют нарушению проведения нервного импульса.

В результате гликозилирования белков, присоединения молекул глюкозы к аминокетогруппам

белка повреждаются различные белковые молекулы, структурные компоненты клеточных и базальных мембран, белки-ферменты, рецепторные белки и белки, находящиеся в системе циркуляции, что нарушает метаболические, транспортные и другие жизненно важные процессы, которые они регулируют.

Токсическое действие гипергликемии на эндотелий сосудов приводит к снижению эндоневрального кровотока, нарушению капиллярной проницаемости, увеличению эндоневральной васкулярной сопротивляемости, уменьшению эндоневрального кислородного напряжения и в конечном итоге – тканевой гипоксии.

Гипергликемия способствует образованию кетоальдегидов, свободнорадикальных форм кислорода. Активизация этого процесса повреждает клетки нервной системы и снижает защитную функцию естественных антиоксидантных систем организма. Все эти патологические процессы повышают уровень продуктов свободнорадикального окисления и оказывают повреждающее действие на клетки и ткани [2–4]. Окислительному стрессу принадлежит ведущая роль в развитии осложнений СД. Собственная антиоксидантная система организма при СД не способна противостоять этому патологическому процессу. Окислительный стресс, блокада гексозоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы запускают активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков. Причиной блокады обмена глюкозы является активизация регенеративных полимераз, возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов – супероксидом. В результате изменяется структура эндотелия сосудистой стенки,

ухудшаются реологические свойства крови, нарушаются эндотелийзависимые реакции и функции структур нервных клеток, поражаются волокна периферических нервов. Этим объясняется эффективность при диабетической невропатии антиоксидантов.

Проведенные многочисленные международные и российские исследования убедительно доказали, что ведущим патогенетическим средством с антиоксидантной активностью является альфа-липоевая, или тиоктовая, кислота (АЛК), которая была открыта еще в 1948 г. АЛК – неотъемлемая часть клеток органов и систем организма. Будучи физиологическим антиоксидантом, АЛК образуется в организме при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот и пировиноградной кислоты.

АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров. АЛК растворяется и в воде, и в липидах, что позволяет ей проникать через липидный слой мембран в цитоплазму клеток. В организме АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая нейтрализует свободные радикалы, супероксиды, снижает активность перекисного окисления липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы и каталазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения по периферическим нервам. Способность АЛК действовать в качестве ловушки свободных радикалов подтверждена в экспериментальных исследованиях на животных и в клинических исследованиях.

АЛК участвует в митохондриальном обмене веществ клетки, высвобождении энергии из глюкозы аэробным путем. Выполняет функцию кофактора в комплексе превращения веществ, обладающих выраженным антиоксидантным действием. Эти вещества защищают клетку от реактивных



радикалов, образующихся при промежуточном обмене веществ или распаде экзогенных чужеродных веществ. Благоприятно воздействует на энергетический, углеводный и липидный обмен. Оказывает цитопротективное, нейротропное, гепатопротективное и детоксикационное действие. По характеру биохимического действия АЛК близка к витаминам группы В.

Препараты АЛК выпускаются в виде раствора для инфузий и таблеток, покрытых оболочкой. Оптимальный курс лечения включает введение внутривенно капельно 600 мг на 250 мл физиологического раствора (медленно в течение 40 минут) на протяжении 10–15 суток с переходом на пероральный прием по 600 мг/сут за 30 минут до еды в течение одного – шести месяцев [8–10]. Препараты АЛК хорошо переносятся и практически не вызывают побочных эффектов.

Цель

Сравнительная оценка эффективности разных по длительности курсов применения альфа-липоевой кислоты (препарата Берлитион®) у пациентов с СД 2 типа и диабетической невропатией.

Материал

В клинко-диагностическом центре было проведено комплексное обследование 50 амбулаторных больных (15 мужчин, 35 женщин, средний возраст 61,4 года) с СД 2 типа (срок заболевания от трех и более лет) и жалобами, характерными

для диабетической невропатии (табл. 1). В исследование включались пациенты при наличии осложнений СД 2 типа, выявленных после специального обследования. Критериями исключения были:

- тяжелая форма СД с выраженными осложнениями;
- прием антиоксидантов в течение последнего месяца до начала исследования;
- невропатия другого генеза;
- наличие тяжелых заболеваний периферических кровеносных сосудов;
- клинически значимые соматические заболевания;
- беременность, кормление грудью;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- злоупотребление алкоголем.

С целью сравнительной оценки эффективности разных по длительности курсов лечения препаратом Берлитион® больные были разделены на две группы. Курс лечения начинали с внутривенного капельного введения 600 мг препарата на 250 мл физиологического раствора в течение десяти дней, после этого первая группа принимала препарат Берлитион® в таблетках по 600 мг/сут в течение одного месяца, вторая группа – на протяжении трех месяцев. Было запланировано четыре визита: первый визит – скрининг, второй визит – через 40 дней (конец курса лечения первой группы), третий визит – через 100 дней (конец курса лечения второй группы), четвертый визит – через три месяца после окончания лечения каждой из групп.

Методы

Неврологический осмотр больных включал:

- исследование сенсорной чувствительности (оценка разных видов чувствительности: болевой, тактильной, вибрационной). При диабетической невропатии часто выявляются локализованные в дистальных отделах нижних и верхних конечностей парестезии, расстройства чувствительности в виде онемения, стягивания, чувства ползания мурашек, болезненного жжения по типу покалывания, зуда;
- исследование глубокой чувствительности;
- исследование сухожильных рефлексов;
- определение мышечной силы.

Для оценки имеющихся невропатических симптомов (стреляющей боли, парестезий, жжения и онемения в области стопы или голени) использовалась шкала оценки общих симптомов (Total Symptom Score – TSS). Оценка по TSS варьируется от 0 (отсутствие симптомов) до 14,64 балла (максимальное количество).

Для количественной оценки неврологического дефицита использовали шкалу оценки симптомов невропатии нижних конечностей (Neuropathy Impairment Score of Lower Limbs – NIS-LL), которая позволяет объективно оценить степень тяжести поражения нервных волокон. Мышечная сила определялась при сгибании/разгибании бедра, колена, голеностопа (тыльное/ подошвенное) и пальцев стопы. В норме коэффициент мышеч-

Таблица 1. Характеристика обследуемых больных

Показатель	Первая группа (n = 25)	Вторая группа (n = 25)
Возраст, лет	50,8 ± 5,5	60,6 ± 5,8
Пол (муж/жен)	7/18	8/17
Длительность СД, лет	3,1 ± 1,8	3,1 ± 2,8
Длительность невропатии, лет	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,9
Уровень HbA1c, %	7,9	7,4



ной силы равен 0, при снижении на 25% – 1, на 50% – 2, на 75% – 3, при параличе – 4. Шкала NIS-LL также подразумевает оценку степени снижения коленного и ахиллова рефлексов (с двух сторон), а также болевой, вибрационной и тактильной чувствительности: ощущение прикосновения и укола иглой (Нейропен), вибрации (при помощи 64 Гц камертона Риделя – Зайфферта (от 0 до 8 баллов)), позиционное чувство для тыльной поверхности концевой фаланги большого пальца обеих стоп. В норме коэффициент рефлексов и чувствительности равен 0, при их снижении – 1, отсутствии – 2. У пациентов 50–69 лет сниженные ахилловы рефлексы считаются нормой.

Для измерения порога вибрационной чувствительности (Vibration Perception Threshold – VPT) виотензиометр накладывали на пять точек в области обеих стоп: медиальную лодыжку (*malleolus medialis*), медиальную головку первой плюсневой кости (*caput metatarsalis medialis primi*), подушечку большого пальца стопы (*hallux pulpaе*), латеральную головку пятой плюс-

невой кости (*caput metatarsalis lateralis quinti*) и бугристость пятой плюсневой кости (*tuberositas ossis metatarsalis quinti*). Рассчитывали среднее значение для пяти точек на одной стопе. Калибровку, текущее обслуживание и подобные процедуры проводили в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора. Для включения пациента в исследование порог вибрационной чувствительности на каждой стопе должен был составлять ≤ 30 В. Значение порога вибрационной чувствительности > 25 В хотя бы на одной стопе связано с высоким совокупным риском развития невропатических язв, показатель $16\text{--}24$ В указывает на промежуточный риск и значение < 15 В – на низкий риск [9, 10].

Электромиографическое исследование проводилось до и после лечения. Оценивались следующие показатели: скорость проведения возбуждения, амплитуда М-ответа и латенция при стимуляции *nervus peroneus*, амплитуда потенциала действия и скорость распространения возбуждения при антидромной стимуляции *nervus suralis*.

Результаты и их обсуждение

Динамика клинических симптомов представлена в табл. 2. Среднее количество баллов по шкале TSS в группах исходно не различалось. Анализ динамики каждого симптома (боль, жжение, онемение, парестезии) по отдельности свидетельствовал об уменьшении их выраженности в обеих группах уже на десятый день, к концу курса введения препарата Берлитион® в суточной дозе 600 мг внутривенно капельно. В обеих группах к концу исследования наблюдалась положительная динамика. Достоверных различий между группами получено не было. Обследование больных через три месяца после окончания курса лечения показало, что во второй группе после длительного курса лечения сохранялась более стойкая положительная динамика по сравнению с первой группой.

Необходимо отметить хорошую переносимость препарата Берлитион®, побочные эффекты не наблюдались. Уменьшение баллов по шкале NIS-LL происходило в большей степени за счет оживления или появления рефлексов и в меньшей – из-за улуч-

Таблица 2. Динамика клинических симптомов диабетической невропатии на фоне приема различных курсов препарата Берлитион®, баллы

Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
Шкала TSS						
Общая оценка симптомов	-6,5 ± 2,6	-6,7 ± 2,9	-5,5 ± 2,6	-5,1 ± 2,6	-6,3 ± 2,3	-5,3 ± 2,4
Режущая боль	-2,1 ± 1,2	-2,8 ± 1,2	-1,2 ± 1,2	-1,3 ± 1,2	-2,0 ± 1,2	-1,4 ± 1,2
Жгучая боль	-2,5 ± 1,1	-2,3 ± 1,2	-1,6 ± 1,2	-1,7 ± 1,0	-2,3 ± 1,1	-1,7 ± 1,2
Парестезия	-2,3 ± 1,1	-2,2 ± 1,1	-1,4 ± 1,1	-1,5 ± 1,2	-2,2 ± 1,1	-1,6 ± 1,1
Онемение	-2,5 ± 1,1	-2,4 ± 1,1	-1,5 ± 1,1	-1,6 ± 1,1	-2,4 ± 1,1	-1,7 ± 1,1
VPT						
Порог чувствительности	-3,2 ± 4,3	-3,0 ± 4,5	-3,6 ± 4,4	-3,5 ± 4,3	-3,2 ± 4,1	-3,0 ± 4,2
Шкала NIS-LL						
Оценка невропатических нарушений в нижних конечностях	-3,9 ± 4,7	-3,7 ± 5,0	-3,9 ± 4,5	-3,9 ± 4,3	-3,9 ± 4,0	-3,7 ± 4,0
Чувствительность	-2,1 ± 2,1	-1,9 ± 2,1	-2,1 ± 2,1	-1,9 ± 2,1	-2,1 ± 2,1	-1,9 ± 2,1
Рефлексы	-0,5 ± 1,0	-0,6 ± 1,4	-0,5 ± 1,3	-0,5 ± 1,3	-0,5 ± 1,3	-0,5 ± 1,3
Мышечная сила	-1,3 ± 3,1	-1,4 ± 3,3	-1,3 ± 3,4	-1,3 ± 3,0	-1,3 ± 3,4	-1,3 ± 3,0



шения состояния чувствительности различных модальностей. Важную роль сыграло улучшение одного из показателей электромиографии – дистальной латенции. Полученные данные свидетельствуют о том, что основные неприятные ощущения, беспокоящие пациентов с диабетической невропатией и снижающие качество жизни, – боль, жжение, онемение, парестезии уменьшались при лечении препаратом Берлитион® благодаря его активизирующему действию на функции периферических нервов.

Выводы

Анализируя результаты проведенного исследования, можно

сделать вывод, что препарат Берлитион® способствует уменьшению выраженности позитивной невропатической симптоматики, улучшает порог вибрационной чувствительности и сенсорную функцию у пациентов с СД 2 типа и диабетической невропатией. Препарат можно вводить внутривенно в течение десяти дней в суточной дозе 600 мг с последующим приемом перорально по 300 мг два раза в день (суточная доза 600 мг) в течение не менее 30 дней. При более длительном курсе лечения достигнутый эффект имеет более стойкий характер. К важным преимуществам АЛК относится хороший

профиль безопасности. В этой связи прием препарата может быть рекомендован пациентам с диабетической невропатией на фоне СД 2 типа с лечебной целью, а больным СД 2 типа без осложнений с профилактической целью сроком на три – шесть месяцев. Благодаря механизму действия и широкому спектру фармакологического эффекта Берлитион® оказывает влияние на основные звенья патогенеза осложнений СД. Ввиду эффективности и безопасности препарат Берлитион® может быть рекомендован больным СД 2 типа и диабетической невропатией с лечебной и профилактической целью. *

Литература

1. 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.
2. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // *Российские медицинские вести*. 2001. Т. 6. № 1. С. 35–40.
3. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активность ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // *Проблемы эндокринологии*. 2003. Т. 49. № 2. С. 51–54.
4. Лаврова И.Н. Роль сосудистых и метаболических нарушений в развитии диабетической полиневропатии. Клинико-генетическое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
5. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у боль-
6. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
7. Biewenga G., Haenen G.R., Bast A. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy // *Drug Metab. Rev.* 1997. Vol. 29. № 4. P. 1025–1054.
8. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981.
9. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // *Русский медицинский журнал*. 1998. № 12. С. 797–801.
10. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.

Pathogenetic Therapy of Diabetic Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

M.N. Dadasheva, B.V. Agafonov

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

Contact person: Marina Nikolayevna Dadasheva, donveles777@inbox.ru

A great interest to type 2 diabetes and its complications paid by medical doctors of various specialties is caused by extreme prevalence of this disorder. In last years, multiple clinical studies dedicated to this issue were conducted both in Russia and abroad. By affecting mainly people of working age, type 2 diabetes and its complications result in significant labor losses, and frequent disability and sudden death. Current diagnostics and application of pathogenetic therapy allow increasing treatment efficacy. Here, the data of personal study with comparative assessment of therapy of diabetic neuropathy by using alpha-lipoic acid (Berlition) of various durations are presented.

Key words: type 2 diabetes mellitus, distal symmetric somatosensory polyneuropathy, alpha-lipoic acid, Berlition

Берлитион®

тиоктовая кислота

ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹

Теперь 3 формы:

600 мг ампулы



300 мг ампулы



300 мг таблетки



Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

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

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

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота.

Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.

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

Способ применения и дозы. В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300-600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2-4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300-600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПНО11433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПНО11434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285-2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114-121

та. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях – анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания.

Условия хранения: при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПНО11433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПНО11434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Реклама

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>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Сравнительная эффективность неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона

Н.В. Федорова, С.М. Омарова

Адрес для переписки: Наталия Владимировна Федорова, natalia.fedorova@list.ru

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) восполняют дофаминергический дефицит при болезни Паркинсона, обеспечивая стимуляцию дофаминовых рецепторов в головном мозге. Препараты данной группы имеют преимущества по сравнению с препаратами леводопы, но могут служить причиной возникновения некоторых нежелательных явлений. В статье представлен обзор фармакологических свойств основных неэрголиновых АДР, рассмотрены преимущества и особенности применения лекарственных форм длительного высвобождения, побочные эффекты фармакотерапии АДР. Приведены результаты собственного исследования, в котором сопоставляется частота побочных эффектов прамипексола немедленного и длительного высвобождения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, препараты немедленного и длительного высвобождения

Введение

Неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) широко используются при лечении болезни Паркинсона (БП). Благодаря химическим свойствам они напрямую стимулируют дофаминовые рецепторы, воспроизводя эффект дофамина. АДР позволяют отсрочить начало приема препаратов леводопы, а также уменьшить выражен-

ность моторных флуктуаций. Тем не менее применение этой группы препаратов связано со специфическими побочными эффектами, которые могут значительно влиять на качество жизни пациентов с БП. Некоторые из АДР несут значительные риски для пожилых лиц, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные расстройства, психотические нарушения. При

назначении АДР необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические аспекты терапии.

Для повышения сниженной дофаминергической активности при БП АДР применяются с 1971 г. Сначала они использовались в качестве дополнения к леводопе, однако позже было установлено, что на ранних стадиях БП АДР обладают сопоставимым по эффективности с леводопой эффектом [1–4]. Кроме того, их раннее назначение снижает риск возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. На развернутых стадиях БП АДР уменьшают моторные флуктуации и позволяют сократить суточную дозу леводопы [5, 6]. Некоторые АДР не только эффективно контролируют основные симптомы БП, в том числе тремор, но и уменьшают выраженность депрессии и тревоги, которые часто сопутствуют БП. Дофаминовые рецепторы представлены во многих тканях организма, преимущественно в головном мозге. Были выделены две группы дофаминовых



рецепторов, которые принадлежат группе белковых рецепторов G. К D₁-подобным рецепторам относятся рецепторы D₁ и D₅, D₂-подобные рецепторы включают D₂-, D₃- и D₄-рецепторы. Дофаминергические связи задействованы в большом количестве физиологических функций, включая когнитивные функции, продуцирование чувств удовольствия, ощущения награды, формирование зависимости, осуществление мелкой моторики, модуляцию нейроэндокринных путей и обучение. Двигательная активность преимущественно контролируется D₁-, D₂- и D₃-рецепторами. D₁- и D₂-рецепторы имеют решающее значение для процессов обучения и механизмов памяти, которые опосредуются префронтальной корой, а также доминируют в системе вознаграждения и подкрепляющих путей (в меньшей степени в этом процессе задействованы D₃-рецепторы). D₂-рецепторы задействованы в регуляции психической деятельности и поведения. D₃-рецепторы, расположенные в лимбической части головного мозга, принимают участие в процессах формирования зависимости. Стимуляция D₄-рецепторов играет роль в развитии склонности к употреблению стимуляторов. Противопаркинсонический эффект связан со стимуляцией D₂-рецепторов. Дофаминергические нейроны имеют пресинаптические ауторецепторы, влияющие на активность нейрона, синтез и вы-

свобождение дофамина. Их роль выполняют D₂- и D₃-рецепторы. Предполагается, что с активацией именно этих рецепторов связан нейропротективный эффект АДР. Функция D₄- и D₅-рецепторов остается неизвестной. Некоторые из АДР повышают умственную работоспособность, память, внимание за счет избирательного взаимодействия с D₂- и D₃-рецепторами мезолимбической системы и уменьшения разрушения дофамина в лобной коре [7].

Дофаминергические связи играют важную роль во взаимодействии вне центральной системы. D₂-рецепторы в гипофизе регулируют секрецию пролактина. Они также представлены в клубочках, клубочковой зоне коры надпочечников, почечных канальцах и постганглионарных симпатических нервных окончаниях. D₁-подобные рецепторы содержатся в юктагломерулярном аппарате и почечных канальцах. Таким образом, дофамин участвует в почечных и сердечно-сосудистых процессах, таких как увеличение сократимости миокарда и сердечного выброса [8].

Неэрголиновые АДР

Основные характеристики неэрголиновых АДР представлены в табл. 1. Неэрголиновые АДР могут назначаться перорально (прамипексол, пирибедил, ропинирол), трансдермально (ротиготин) или подкожно (апоморфин). Не так давно были разработаны пероральные АДР длительного

действия, благодаря чему стал возможным прием один раз в сутки. Эти препараты поддерживают более стабильную концентрацию лекарственного средства в плазме, тем самым сводя к минимуму моторные флуктуации.

Пирибедил

Стимулирует D₃-подтип D₂-рецепторов, блокирует пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, способствуя усилению норадренергической передачи [9]. Стимуляция D₃-подтипа D₂-рецепторов в лимбической системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР. Пирибедил, будучи антагонистом альфа-2-адренорецепторов, улучшает норадренергическую передачу в коре, лимбической системе и голубом пятне. Кроме того, посредством повышения активности норадренергической системы пирибедил стимулирует холинергическую передачу в коре головного мозга, что может положительно влиять на позу и походку, а также на когнитивные функции у больных БП.

Ропинирол

Связывается с периферическими и центральными рецепторами, имеет максимальное сродство к D₃-подтипу рецепторов. Препарат немедленного высвобождения быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме через один-два часа. Биодоступность составляет 50%. Метаболизируется в печени цитохромом P450.

Таблица 1. Основные характеристики неэрголиновых АДР [9]

Препарат	Взаимодействие с дофаминовыми рецепторами	Период полужизни, ч	Суточная доза, мг	Путь выведения
Прамипексол	D ₃ > D ₂ , D ₄	12	1,5–4	90% – почки
Пирибедил	D ₂ , D ₃	1,7–6,9	150–250	68% – почки 25% – желчь
Ропинирол	D ₂ > D ₃ , D ₄	6	8–24	88% – почки
Ротиготин (трансдермальная система)	D ₁ , D ₂ , D ₃ > D ₄ , D ₅	3–6	8–16	71% – почки 23% – кишечник
Апоморфин (подкожное введение)	D ₂ , D ₃ , D ₄ > D ₁	0,5–1	2–6 однократно для эпизодов выключения	



Ципрофлоксацин, флувоксамин и высокие дозы эстрогенов повышают концентрацию ропинирола в плазме, в то время как употребление табака, напротив, ее уменьшает [10]. Препарат в форме замедленного высвобождения под воздействием кишечных ферментов становится желатинообразным, что делает возможным медленное равномерное высвобождение и поглощение лекарственного средства в течение 24 часов, независимо от приема пищи. Биодоступность препарата с длительным высвобождением составляет около 50%. Фармакокинетика линейна. Период достижения максимальной концентрации – от шести до десяти часов. Сравнительные исследования показали, что более стабильная концентрация лекарственного средства в плазме крови достигается на фоне приема препарата в форме длительного действия по сравнению с аналогичной дозой препарата в форме немедленного высвобождения, который принимается три раза в день [10].

Ротиготин

Имеет низкую молекулярную массу и является высоко жирорастворимым, что позволяет ему проникать через роговой слой кожи. Препарат представляет собой силиконовую клейкую форму с алюминизированным полиэфирным пленочным покрытием. Лекарственное средство высвобождается постоянно и пропорционально площади поверхности пластыря. Ротиготин имеет высокое сродство к D₃-рецепторам, стимулирует 5HT_{1A}-серотониновые и адренергические рецепторы [11]. Трансдермальная абсорбция составляет в среднем 46,1 ± 10,6% от общего содержания пластыря. При условии, что пластырь меняется ежедневно, концентрация в плазме остается стабильной. Ротиготин метаболизируется в печени цитохромом P450, его метаболиты выводятся с мочой [11].

Апоморфин

Неэрголоиновый агонист, взаимодействующий с D₂- и D₃-рецепторами, в основном применяется в виде подкожных инъекций или подкожных инфузий для купирования эпизодов выключения.

Прамипексол

Прамипексол (Мирапекс) является мощным агонистом D₂-рецепторов с максимальным сродством к подтипу D₃-рецепторов. Прамипексол немедленного высвобождения быстро всасывается и достигает максимальной концентрации через один-два часа после введения или позже, если принят вместе с пищей. Биодоступность составляет около 90%. Прамипексол характеризуется линейной фармакокинетикой, низкой связывающей способностью с белками плазмы (< 20%) и большим объемом распределения. Большая часть дозы (80%) выводится в неизменном виде посредством канальцевой секреции мочи. Не было описано значимых лекарственных взаимодействий, за исключением возможного снижения экскреции прамипексола у пациентов, получавших его одновременно с циметидином и амантадином [12].

При прямом сравнении эффективности прамипексола и леводопы в качестве начальной терапии больных на ранних стадиях БП в течение четырех лет прамипексол значительно уменьшал частоту развития двигательных флуктуаций (на 30%) и лекарственных дискинезий (на 50%) (исследование CALM-PD) [13]. Продолжительные открытые исследования показали, что многие больные БП могут оставаться только на монотерапии прамипексолом в течение достаточно длительного срока (более трех лет), поскольку его эффективность на ранних стадиях почти сопоставима с препаратами леводопы. Исследование, посвященное изучению эффективности прамипексола на развернутых стадиях БП, показало, что добавление прами-

пексола к леводопе уменьшает выраженность моторных флуктуаций [14].

Благодаря селективной стимуляции D₃-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол оказывает воздействие на нейropsychологические нарушения и уменьшает степень депрессивного синдрома (связывание с D₃-рецепторами обеспечивает антидепрессивный и антиангедонический эффект). Международные двойные слепые контролируемые исследования выявили наличие дозозависимого антидепрессивного эффекта прамипексола при лечении как психиатрических больных с депрессией, так и больных БП с аффективными нарушениями. При этом фармакотерапевтический эффект прамипексола был выше, чем у антидепрессантов флуоксетина и сертралина [15].

Прамипексол значительно уменьшает выраженность тремора при БП и позволяет добиться улучшения качества жизни больных с трудно курабельной дрожательной формой заболевания.

С 2009 г. в клинической практике стал применяться прамипексол с постепенным высвобождением активного вещества (пролонгированный), который принимается один раз в сутки. Фармакокинетический профиль прамипексола с постепенным высвобождением характеризуется высокой биодоступностью – более 90%. Время достижения максимальной концентрации в плазме составляет шесть часов, связывание с белками плазмы – менее 20%, период полужизни в плазме – 8–12 часов.

К преимуществам прамипексола постепенного высвобождения относятся стабильная концентрация препарата в плазме, 24-часовая продолжительность действия, а также возможность повышения приверженности больного терапии. Известно, что низкая комплаентность пациентов с БП связана со многими факторами:

- сложным режимом приема препаратов;



- необходимостью комбинации различных лекарственных препаратов;
- периодом титрации доз при введении нового противопаркинсонического средства;
- частым изменением схемы приема препаратов лечащим врачом в зависимости от клинической эффективности терапии и наличия побочных эффектов.

Кроме того, аффективные расстройства (тревога, депрессия, апатия) и когнитивные нарушения при БП часто приводят к преждевременному отказу от приема лекарственных средств или изменению схемы терапии пациентами самостоятельно. Получены данные, что 50% больных пропускают прием одной дозы, а 20% – прием трех и более доз противопаркинсонического препарата в течение одной недели наблюдения [16]. Проведенное в Европе исследование выявило, что пациенты с БП предпочитают однократный прием трехкратному приему препарата [17].

Таблетки пролонгированного действия принимают один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня, независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, их нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Если пропущен прием препарата и с момента обычного времени приема прошло не более 12 часов, дозу следует принять. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, очередная

доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки быстрого высвобождения, можно перевести на таблетки пролонгированного действия в течение одних суток, в той же дозе.

Начиная со стартовой дозы 0,375 мг/сут, дозу прамипексола пролонгированного действия следует постепенно увеличивать каждые пять – семь дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов доза подбирается до достижения максимального терапевтического эффекта (табл. 2). Если необходимо дальнейшее наращивание дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальных 4,5 мг в день.

Фармакотерапевтическая эффективность прамипексола постепенного высвобождения была изучена в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием большого количества пациентов на ранних и поздних стадиях БП [14].

Две формы прамипексола – постепенного и немедленного высвобождения – отличаются только скоростью реализации активно-

го вещества. Они содержат ту же активную субстанцию, характеризуются одинаковым профилем взаимодействия с дофаминовыми рецепторами, сходной фармакотерапевтической эффективностью. Постепенное высвобождение активного вещества из депо-таблетки обеспечивает более продолжительный период полужизни препарата в плазме и более стабильную концентрацию в течение суток, что позволяет реализовать концепцию постоянной дофаминергической стимуляции постсинаптических рецепторов для профилактики возникновения и терапии уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Кроме того, пролонгированная форма препарата, вероятно, дает возможность лучше контролировать ночные моторные и немоторные симптомы у больных БП.

Прамипексол постепенного высвобождения показан на ранних и развернутых стадиях БП. На ранних стадиях заболевания он может назначаться однократно в сутки в виде монотерапии или в комбинации с амантадинами и ингибиторами моноаминоксидазы типа В, на развернутых ста-

Таблица 2. Схема титрования дозы пролонгированного прамипексола в начале терапии

Неделя	Доза, мг	Полная суточная доза, мг
Первая	0,375	0,375
Вторая	0,75	0,75
Третья	1,50	1,50
Четвертая	3	3

Таблица 3. Характеристика больных, получающих комбинированную терапию (препарат леводопы и прамипексол немедленного или постепенного высвобождения)

Параметр	Первая группа (прамипексол немедленного высвобождения)	Вторая группа (прамипексол длительного высвобождения)
Количество пациентов	15	15
Возраст пациентов, лет*	56,2 ± 6,2	58,4 ± 4,4
Продолжительность БП, лет*	8,2 ± 2,4	9,4 ± 3,2
Стадия (по Хену – Яру)*	3,4 ± 0,6	3,6 ± 0,4
Суточная доза прамипексола, мг/сут	1 мг три раза в день	3 мг один раз в день
Длительность приема прамипексола, мес.	3	3
Суточная доза леводопы, мг/сут*	824,2 ± 164,6	798,7 ± 121,1

* М ± δ – среднее значение ± стандартное отклонение.

психиатрия



дях – в комбинации с препаратами леводопы.

Перевод больных с прамипексола немедленного высвобождения на прамипексол постепенного высвобождения осуществляется на следующий день после ночного перерыва в эквивалентной суточной дозе. Если эффект фармакотерапии несколько снижается после перевода на пролонгированную форму, возможна коррекция суточной дозы на последующих этапах лечения.

Большим преимуществом прамипексола постепенного высвобождения является однократный прием в течение суток, что значительно увеличивает комплаентность больных БП.

Целью собственного исследования, проведенного на кафедре неврологии РМАПО, являлось сравнительное изучение частоты побочных эффектов, возникающих у больных БП на фоне приема двух лекарственных форм прамипексола: немедленного и замедленного высвобождения.

Под наблюдением находились две группы больных на развернутых стадиях БП, получавших комбинированную терапию препаратами леводопы и пра-

мипексолом. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, а также продолжительности и степени тяжести заболевания (основные характеристики представлены в табл. 3). Первую группу составили 15 пациентов, они получали наряду с леводопой прамипексол немедленного высвобождения в дозе 3 мг/сут (1 мг три раза в день). Вторую группу – 15 больных, которые принимали прамипексол длительного высвобождения в дозе 3 мг один раз в день перед сном в комбинации с леводопой. Продолжительность наблюдения составила три месяца.

Частота основных побочных эффектов при терапии разными формами прамипексола в комбинации с препаратами леводопы представлена в табл. 4. Следует отметить, что на фоне приема пролонгированного прамипексола однократно на ночь у больных на развернутых стадиях БП отмечалась меньшая частота возникновения ортостатической гипотензии и дневной сонливости.

Конечно, проведенное исследование имеет определенные недостатки (короткий период наблюдения (три месяца) и не-

большая выборка пациентов). Однако у всех больных БП на развернутых стадиях заболевания с ночной акинезией и симптомами гиперактивного мочевого пузыря (ноктурией), получавших пролонгированную форму прамипексола на ночь, отмечалась тенденция к уменьшению этих симптомов. Необходимо провести более длительное наблюдение, включающее большее количество пациентов.

Преимущества и недостатки АДР

Преимущества и недостатки применения АДР указаны в табл. 5 [18].

Преимущества

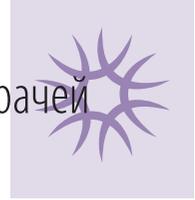
Одним из важных аргументов в пользу целесообразности начала терапии БП с назначения АДР является их возможный нейропротективный эффект. В эксперименте на животных и в культуре нейронов было показано, что АДР защищают дофаминергические и недофаминергические нейроны от различных токсинов [19, 20]. Они могут замедлять прогрессирование БП за счет снижения оборота дофамина, образования и высвобождения свободных ра-

Таблица 4. Частота побочных эффектов применения прамипексола немедленного и постепенного высвобождения у больных БП

Побочный эффект	Первая группа (прамипексол немедленного высвобождения), n (%)	Вторая группа (прамипексол длительного высвобождения), n (%)
Ортостатическая гипотензия	1 (6,7)	0 (0,0)
Головокружение	2 (13,3)	1 (6,7)
Тошнота	2 (13,3)	2 (13,3)
Галлюцинации	1 (6,7)	1 (6,7)
Дневная сонливость	2 (13,3)	1 (6,7)
Головная боль	1 (6,7)	1 (6,7)

Таблица 5. Преимущества и недостатки АДР

Преимущество	Недостаток
Сопоставимая с леводопой эффективность на ранних стадиях при монотерапии. Влияние на тремор. Снижение риска развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Возможность снижения дозы леводопы за счет аддитивного дофаминергического эффекта. Коррекция уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Антидепрессивный эффект у ряда АДР. Улучшение когнитивных функций. Возможный нейропротективный эффект	Относительно высокая частота побочных эффектов (нейропсихические расстройства, сонливость, артериальная гипотензия)



дикалов, уменьшения эксайтотоксичности, повышения регуляции нейротрофических факторов, нормализации биоэнергетических нарушений, ингибирования апоптоза и реверсирования патологии убиквитин-зависимой протеасомной системы [19].

В нескольких исследованиях изучалась скорость уменьшения числа дофаминовых рецепторов у группы пациентов с БП, получающих только АДР, и группы больных, получающих только леводопу, с применением позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -3,4-дигидроксифенилаланином (^{18}F -dopa9) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 2-бета-карбометокси-3-бета-(4-йодофенил)тропаном (бета-CIT) [21]. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -dopa обеспечивает оценку способности сохранившихся нигростриарных нейронов захватывать ДОФА-декарбоксилазу и сохранять производные дофамина в нервных окончаниях. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с использованием бета-CIT оценивает количество транспортеров дофамина в оставшихся окончаниях дофаминовых ней-

ронов. Длительное исследование продемонстрировало корреляцию между степенью снижения маркеров и тяжестью двигательных расстройств при БП [22]. В исследовании CALM-PD-CIT оценивалось уменьшение транспортера дофамина у больных БП, первоначально получавших монотерапию прамипексолом или леводопой. Было показано, что скорость уменьшения поглощения бета-CIT в полосатом теле была значительно меньше у тех пациентов, которые принимали прамипексол, по сравнению с группой больных, получавших леводопу [21].

Побочные эффекты

Наиболее характерными побочными эффектами всех АДР являются тошнота, рвота, диспепсия, постуральная гипотензия, сердечные аритмии, а также центральные побочные эффекты в виде галлюцинаций и психозов, нарушений сна и приступов дневной сонливости (табл. 6). Психотические расстройства наблюдаются чаще в пожилом и старческом возрасте при наличии выраженных когнитивных нарушений, поэтому таким больным АДР следует назначать с осторожностью,

в меньших терапевтических дозах и с более длительным периодом титрования суточной дозировки. В последние годы обсуждаются возможные побочные эффекты агонистов в виде развития патологических влечений (игромании, шопингомании, гиперсексуальности).

Выраженность побочных эффектов АДР зависит от режима лечения, типа используемых лекарственных препаратов (или их комбинации) и индивидуальной психофизиологической и генетической конституции [18].

Переход с одного АДР на другой

Несмотря на то что, по данным контролируемых клинических испытаний, фармакотерапевтическая эффективность и профиль побочных эффектов разных АДР приблизительно одинаковы, некоторые исследования показали, что эффективность агонистов может отличаться. В этой связи иногда возникает необходимость перевода больного с одного агониста на другой.

Замена АДР проводится при развитии нежелательных явлений, снижении эффекта терапии, а также в случае необходимости коррекции специфических немо-

Таблица 6. Побочные эффекты неэрготиновых АДР [9]

Препарат	Частый побочный эффект	Серьезный побочный эффект
Прамипексол	Ортостатическая гипотензия, запоры, тошнота, астения, головокружение, головная боль, дезориентация, нарушения сна, отеки	Сердечная недостаточность, меланома, сонливость, психоз, злокачественный нейролептический синдром, импульсивно-компульсивные расстройства, галлюцинации
Пирибедил	Тошнота, рвота, возбуждение, дезориентация, головокружение, ортостатическая гипотензия	Импульсивно-компульсивные расстройства, сонливость, синкопальные состояния
Ропинирол	Ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, запоры, отеки, головокружение, дискинезия, сонливость, усталость	Атриовентрикулярная блокада, синкопальные состояния, внезапные приступы засыпания, импульсивно-компульсивные нарушения, галлюцинации
Ротиготин	Ортостатическая гипотензия, местная реакция кожи в месте аппликации, гипергидроз, тошнота, рвота, головокружение, дискинезия, головная боль, нарушение сна, сонливость, усталость, отечность	Атриовентрикулярная блокада, синкопальные состояния, внезапные приступы засыпания, импульсивно-компульсивные нарушения
Апоморфин	Периферические отеки, дезориентация, кожные реакции в месте инъекции, тошнота, рвота, головокружение, дискинезия, сонливость, галлюцинации, ринорея, зевота	Стенокардия, остановка сердца, артериальная гипотензия, синкопальные состояния, удлинение QT-интервала

психиатрия



торных симптомов (депрессии, ортостатической гипотензии, нарушений сна, синдрома беспокойных ног и др.).

Переход может происходить постепенно, в течение одной – двух недель методом снижения дозы одного препарата вплоть до полной его отмены с последующим введением нового агониста и наращиванием его дозы. Именно этот способ ретитрации распространен в повседневной практике. Однако при его применении неизбежно некоторое ухудшение симптомов паркинсонизма.

Второй способ – перевод больного с одного на другой агонист сразу (на следующий день) в эквивалентной дозе без периода ретитрации. По результатам некоторых немногочисленных исследований, этот способ перевода также безопасен [23]. К тому же он не сопровождается временным нарастанием двигательных симптомов. В одном открытом клиническом исследовании изучалась безопасность быстрого способа перевода (на следующий день) на прамипексол 227 пациентов с БП, получавших или бромкриптин, или перголид, или ропинирол в комбинации с леводопой [24]. После перевода у всех пациентов с БП отмечалось улучшение показателей унифицированной шкалы оценки проявлений болезни Паркинсона (United Parkinson's Disease Rating Scale) на 26–30%, причем удалось незначительно уменьшить суточную дозу леводопы.

Наконец, третий способ – снижение дозы текущего АДР с постепенным введением и повышением дозы нового агониста. При этом способе два агониста принимаются вместе в течение двух недель, и далее первый агонист вытесняется вторым. В крупном исследовании (n = 1202) Н. Reichmann

и соавт. установили, что независимо от способов перевода больных БП с других агонистов на прамипексол во всех случаях отмечалось улучшение состояния больных [25].

Заключение

К преимуществам АДР нового поколения по сравнению с препаратами леводопы можно отнести следующие свойства:

- непосредственное стимулирование дофаминовых рецепторов;
- отсутствие конкуренции с аминокислотами пищи за всасывание в кишечнике и проникновение через гематоэнцефалический барьер;
- длительный период полувыведения, обеспечивающий стабильную и близкую к физиологической стимуляцию дофаминовых рецепторов, что снижает риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий;
- отсутствие окислительного метаболизма АДР, что в свою очередь не приводит к образованию свободных гидроксильных радикалов, которые могут ускорять апоптоз нейронов;
- возможный нейропротективный эффект;
- наличие форм с немедленным и постепенным высвобождением.

Существуют значительные различия между АДР в продолжительности периода полувыведения в плазме крови, их связывания с норадренергическими и серотонинергическими рецепторами. Проводилось только одно прямое сравнительное исследование эффективности АДР, где сопоставлялось влияние прамипексола и ропинирола на нейропсихологический профиль пациентов с БП. В этом исследовании прамипексол приводил к значитель-

ному регрессу показателей шкалы апатии [26].

Хотя применение нескольких АДР одновременно не рассматривается в литературе, иногда могут быть полезными некоторые комбинации, такие как вводящийся подкожно апоморфин, трансдермальный пластырь рогитотин и один из пероральных АДР [27]. Замена одного АДР на другой возможна и безопасна, хотя в первые дни могут возникать побочные эффекты. Следствием резкого прекращения приема АДР может стать синдром отмены. Временное прекращение приема любого АДР, особенно прамипексола, может приводить к возникновению апатии.

Перспективным представляется прямое сравнительное исследование эффективности различных АДР, а также дальнейшее изучение нейропротективных свойств АДР в клинической практике, их влияния на аффективные и когнитивные нарушения при БП. Кроме того, интерес представляет изучение динамики лекарственных дискинезий различного типа на фоне приема прамипексола постепенного высвобождения.

Отсутствие двойных слепых контролируемых сравнительных исследований АДР затрудняет выявление специфических свойств этого класса препаратов. Некоторые данные позволяют предполагать определенные различия клинического эффекта АДР у больных БП.

Для сравнительной оценки фармакотерапевтической эффективности различных АДР, частоты побочных эффектов терапии, а также выявления возможных преимуществ пролонгированных форм АДР необходимо провести контролируемые сравнительные исследования с участием большого количества пациентов с БП. *

Литература

1. Kieburtz K. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial // *Mov. Disord.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 37–44.
2. Adler C.H., Sethi K.D., Hauser R.A. et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease // *Neurology.* 1997. Vol. 49. № 2. P. 393–399.
3. Rascol O., Dubois B., Caldas A.C. et al. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: a planned seven-month report of the REGAIN study // *Mov. Disord.* 2006. Vol. 21. № 12. P. 2110–2115.

Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль
над моторными и немоторными
проявлениями болезни Паркинсона¹

Новый Мирапекс® ПД сочетает в себе доказанные клинические преимущества обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирапекс® ПД
Регистрационный номер: ЛП-000710. МНН: прамипексол. Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит: активное вещество: прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг или 4,5 мг (эквивалент 0,26, 0,52, 1,05, 2,1 или 3,15 мг прамипексола основания). **Фармакотерапевтическая группа:** дофаминовых рецепторов агонист. **Код АТХ:** N04BC05. Показания: симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона. Препарат может использоваться для монотерапии или в комбинации с леводопой. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата, дети до 18 лет. **С осторожностью:** почечная недостаточность, снижение артериального давления. **Способ применения и дозы:** таблетки пролонгированного действия следует принимать один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, заливая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Если пропущена доза препарата, то ее следует принять, если с момента обычного времени приема не прошло более 12 часов. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, очередная доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекс, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД в течение суток в той же дозе. **Начальная терапия:** дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг в день и затем повышать каждые 5-7 дней до 1,5 мг в день на третьей неделе лечения. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг в день. **Поддерживающее лечение:** индивидуальные дозы должны находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 4,5 мг в день. **Прекращение лечения:** доза препарата должна снижаться на 0,75 мг в сутки до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0,75 мг. После этого дозу следует снижать на 0,375 мг в сутки. **Доза для пациентов, получающих сочетанное лечение леводопой:** при одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо для предотвращения чрезмерной дофаминергической стимуляции. **Доза для пациентов с почечной недостаточностью:** выведение прамипексола из организма зависит от функции почек. Для начальной терапии: у пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин лечение следует начинать с дозы 0,375 мг препарата через день. Через одну неделю терапии перед увеличением суточной дозы следует принять меры предосторожности и тщательно оценить терапевтический ответ и толерантность. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу следует повышать на 0,375 мг прамипексола через недельные интервалы до максимальной дозы 2,25 мг прамипексола в день. **Доза для пациентов с печеночной недостаточностью:** нет необходимости снижать дозу у пациентов с печеночной недостаточностью. **Побочные эффекты:** при применении препарата перечислены следующие побочные эффекты: аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как склонность к передаче (гиперфагия), навязчивое желание делать покупки (патологический шопинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм; аномальные сновидения, амнезия, сердечная недостаточность, спутанность сознания, запор, бред, головокружение, дискинезия, одышка, слабость, галлюцинации, головная боль, жгота, гиперкинезия, гиперфагия, снижение артериального давления, нарушение секреции антидиуретического гормона, бессонница, расстройство либидо, тошнота, паранюрия, периферические отеки, пневмония; зуд, сыпь и другие реакции повышенной чувствительности; беспокойство, сонливость, внезапное засыпание, обморок, ухудшение зрения (включая диплопию), снижение остроты зрения и четкости восприятия; рвота, изменение массы тела, включая снижение аппетита. **Передозировка:** случаи выраженной передозировки не описаны. **Предполагаемые симптомы, свойственные фармакодинамическому профилю агонистов дофаминовых рецепторов:** тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение артериального давления. **Лечение:** установленного антидота не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия, динамическое наблюдение. Эффективность проведения гемодиализа не установлена. При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков. **Влияние на способность управлять автомобилем и техникой:** пациенты должны быть информированы о возможности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных), которые могут влиять на способность к вождению автомобиля. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

1. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, Juhe M, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Nov 15. 2. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieuvre C, Fraessdorf M, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan.

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.



ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия
прамипексол

Контроль движения
и даже больше

Реклама

RU/MP-15/1000 от 18.02.2015



4. Giladi N., Borojerdi B., Korczyn A.D. et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole // *Mov. Disord.* 2007. Vol. 22. № 16. P. 2398–2404.
5. Facca A., Sanchez-Ramos J. High-dose pergolide monotherapy in the treatment of severe levodopa induced dyskinesias // *Mov. Disord.* 1996. Vol. 11. № 3. P. 327–329.
6. Cristina S., Zangaglia R., Mancini F. et al. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias // *Clin. Neuropharmacol.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 146–150.
7. Le Foll B., Collo G., Rabiner E.A. et al. Dopamine D3 receptor ligands for drug addiction treatment: update on recent findings // *Prog. Brain Res.* 2014. Vol. 211. P. 255–275.
8. Contreras F., Fouilloux C., Bolivar A. et al. Dopamine, hypertension and obesity // *J. Hum. Hypertens.* 2002. Vol. 16. Suppl. 1. P. S13–17.
9. Millan M.J. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D₂/D₃ receptor agonist and α₂-adrenoceptor antagonist, priribedil, in the treatment of Parkinson's disease // *Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 128. № 2. P. 229–273.
10. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // *Русский медицинский журнал.* 2000. Т. 8. № 15–16. С. 643–646.
11. Tulloch I.F. Pharmacologic profile of ropinirole: a nonergoline dopamine agonist // *Neurology.* 1997. Vol. 49. № 1. Suppl. 1. P. S58–62.
12. Chen J.J., Swope D.M., Dashtipour K., Lyons K.E. Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease // *Pharmacotherapy.* 2009. Vol. 29. № 12. P. 1452–1467.
13. Piercey M.F. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3 preferring agonist useful in treating Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* 1998. Vol. 21. № 3. P. 141–151.
14. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trail // *Arch. Neurol.* 2004. Vol. 61. № 7. P. 1044–1053.
15. Moller J.C., Oertel W.H., Koster J. et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial // *Mov. Disord.* 2005. Vol. 20. № 5. P. 602–610.
16. Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression // *Depress. Anxiety.* 2000. Vol. 11. № 2. P. 58–65.
17. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.
18. Borovac J.A. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology // *Yale J. Biol. Med.* 2016. Vol. 89. № 1. P. 37–47.
19. Grosset D., Antonini A., Caneci M. et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study // *Mov. Disord.* 2009. Vol. 24. № 6. P. 826–832.
20. Olanow C.W., Jenner P., Brooks D. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1998. Vol. 44. № 3. Suppl. 1. P. S167–174.
21. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression / Parkinson Study Group // *JAMA.* 2002. Vol. 287. № 13. P. 1653–1661.
22. Morrish P.K., Rakshi J.S., Bailey D.L. et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998. Vol. 64. № 3. P. 314–319.
23. Goetz C.G., Blasucci L., Stebbins G.T. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow? // *Neurology.* 1999. Vol. 52. № 6. P. 1227–1229.
24. Linazasoro G. Conversion from dopamine agonists to pramipexole. An open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2004. Vol. 251. № 3. P. 335–339.
25. Reichmann H., Odin P., Brecht H.M. et al. Changing dopamine agonist treatment in Parkinson's disease: experience with switching to pramipexole // *J. Neural. Transm. Suppl.* 2006. Vol. 71. P. 17–25.
26. Kim J.M., Chung S.J., Kim J.W. et al. Rotigotine transdermal system as add-on to oral dopamine agonist in advanced Parkinson's disease: an open-label study // *BMC Neurol.* 2015. Vol. 15. P. 17.

A Comparative Efficacy of Non-Ergolinic Dopamine Receptor Agonists in Parkinson's Disease

N.V. Fedorova, S.M. Omarova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Natalia Vladimirovna Fedorova, natalia.fedorova@list.ru

Dopamine receptor agonists (DRA) replenish dopaminergic deficits in Parkinson's disease providing stimulation of dopamine receptors in the brain. These drugs have benefits over levodopa, but also may be a culprit of occurring adverse events. Here, pharmacological properties of major non-ergolinic DRAs are reviewed including benefits and specifics of using long-term release drugs, and side effects related to DRA pharmacotherapy. The data of personal study are presented that compared rate of side effects associated with immediate- and extended-release pramipexole.

Key words: Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, immediate- and extended-release drugs

XV Конгресс детских инфекционистов России

«Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

8–10 декабря 2016 года

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации (РАНХиГС),
Москва, проспект Вернадского, 84, стр. 2, корпус 6

Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- НП «Национальная медицинская палата»
- Российская академия наук
- ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
- Союз педиатров России
- ООО «Диагностика и Вакцины» (ООО «ДИАВАКС»)

Основные научные направления конгресса

1. Трудные вопросы ведения инфекционных больных. Разборы клинических случаев.
2. Новые подходы к лечению респираторных вирусных инфекций у детей.
3. Герпетические инфекции у детей.
4. Поражение печени инфекционной этиологии.
5. ВИЧ-инфекция — угроза здоровью нации.
6. Нейроинфекции.
7. Зооантропонозные инфекции.
8. Туберкулез: диагностика и профилактика.
9. Вирусные диареи.
10. Фаготерапия и фагопрофилактика.
11. Инфекционные заболевания у детей мигрантов.
12. Вакцинопрофилактика в России: есть куда стремиться.
13. Инфекционные заболевания у соматических больных: диагностика, лечение и профилактика.
14. Иммунная терапия: настоящее и будущее.
15. Инфекции, передающиеся половым путем.
16. Инфекции кожных покровов.

Регистрационный взнос в размере 1 100,00 (одна тысяча сто) рублей должен быть переведен на расчетный счет общества с ограниченной ответственностью «Диагностика и Вакцины» (ООО «ДИАВАКС»), ПАО Сбербанк г. Москва, ИНН 7701122472, КПП 771701001, р/с 40 70 28 10 73 83 10 10 25 27, к/с 30 10 18 10 40 00 00 00 02 25, БИК 044525225. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника конгресса, размещение тезисов в сборнике конгресса.

Тезисы принимаются до 30 октября 2016 года. Тезисы должны быть высланы по e-mail chinf-tezis@mail.ru

Правила оформления тезисов: редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа – 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

Оплата тезисов: для публикации тезисов необходимо заплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Диагностика и Вакцины» (ООО «ДИАВАКС») либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов. Фото или скан квитанции платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должны быть высланы по mail chinf-tezis@mail.ru с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

Конкурс молодых ученых: в рамках конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет конгресса.

Гостиница: по вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организатор выставки — ООО «Диагностика и Вакцины» (ООО «ДИАВАКС»).

В соответствии с планом образовательных мероприятий, реализуемых Ассоциацией педиатров-инфекционистов в рамках проекта по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, конгресс аккредитован координационным советом при МЗ РФ по программе непрерывного медицинского и фармацевтического образования, с присвоением 12 кредитов. Для получения кредитов необходима предварительная регистрация участника.



Боль – современные подходы к диагностике и лечению

Одной из главных причин обращения за медицинской помощью является боль – наиболее тяжелое, мучительное проявление различных заболеваний и патологических состояний. Острая и хроническая боль приводит к значительному ухудшению качества жизни, потере трудоспособности и ранней инвалидизации. Поэтому эффективный контроль боли относится к числу первоочередных задач медицинской практики. Однако решение этой задачи невозможно без комплексного междисциплинарного подхода. Современная анальгетическая терапия основывается на определении причин появления боли, основных элементов ее патогенеза, анализе участия различных структур ноцицептивной системы в формировании болевого ощущения. На прошедшем научном симпозиуме российские и зарубежные специалисты рассмотрели вопросы выбора оптимальных подходов для эффективного обезболивания, основанных на применении современных противовоспалительных препаратов.



Профессор
Х. Кресс

Доклад профессора Ханса КРЕССА, президента Европейского подразделения Международной ассоциации по изучению боли, руководителя отдела анестезиологии и терапии боли Венского медицинского университета (Вена, Австрия), был посвящен механизмам развития и методам лечения острой и хронической ноцицептивной боли. Известно, что боль – это результат сложного взаимодействия болевой (ноцицептивной) и антиболевой (антиноцицептивной) систем. Повреждение живой ткани (кожи, мышечно-скелетной системы, связочного аппарата и висцеральных

Ноцицептивная боль – подходы к диагностике и лечению

органов) вызывает активацию болевых рецепторов (ноцицепторов) и проведение болевых импульсов к задним рогам спинного мозга. Болевой сигнал передается по восходящим путям от периферии в вышележащие отделы центральной нервной системы – таламус, кору головного мозга, где происходит обработка и интерпретация информации о характере и локализации боли.

Медиаторы воспаления – биологические активные вещества, высвобождающиеся или синтезирующиеся в области повреждения (серотонин, гистамин, нейроактивные пептиды, брадикинин, простагландин, лейкотриены, цитокины), – воздействуют на нервные окончания. Под влиянием этих субстанций порог возбудимости ноцицепторов резко снижается, формируется феномен периферической сенситизации. Увеличение возбудимости ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга, связанных с зоной иннервации поврежденного нерва, может вызвать повышение чувствительности к болевым стимулам и на уровне спинного мозга (центральная сен-

ситизация). Сенситизация нейронов задних рогов может приводить к такому снижению болевого порога, при котором болевые ощущения могут возникать в ответ на неболевое раздражение (температурное, тактильное) – феномен аллодинии. В экспериментальных исследованиях было показано, что важнейшим провоспалительным медиатором, вызывающим не только периферическую, но и центральную сенситизацию, являются простагландины. Так, исследователи воздействовали на суставы крысы болевыми и неболевыми стимулами и регистрировали ответ в одиночных нервных волокнах. После развития воспалительной реакции и повышения концентрации простагландинов ответ значительно усиливался не только на болевой, но и на неболевой стимул, что свидетельствовало о развитии центральной сенситизации. Необходимо понимать разницу между острой и хронической ноцицептивной болью. Острая боль – это прямой результат воздействия повреждающего стимула, она выполняет биологическую функцию, предупреждая организм о нанесенной травме, а потом ослабевает



по мере заживления повреждения. Такая боль поддается лечению простыми обезболивающими средствами. Однако на фоне сенситизации на периферическом и центральном уровнях под влиянием психосоциальных факторов повторяющиеся эпизоды острой боли могут со временем трансформироваться в хроническую боль. Хроническую боль уже нельзя соотносить с конкретным повреждающим стимулом, она теряет полезное, приспособительное значение. Хроническая боль трудно поддается лечению, может способствовать развитию коморбидных заболеваний и вызывать тяжелые психосоциальные последствия.

Для купирования ноцицептивной боли, в зависимости от ее интенсивности, используют анальгетические препараты (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и местные анестетики.

Действие НПВП основано на подавлении активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ). При этом противовоспалительный эффект НПВП обусловлен преимущественной блокадой изофермента ЦОГ-2, участвующего в синтезе простагландинов, индуцирующих развитие воспаления и боли. НПВП обладают обезболивающим, противовоспалительным, а также жаропонижающим эффектом.

Препараты этого класса различаются по фармакокинетике, химической структуре, клинической эффективности, спектру побочных эффектов и стоимости. К веществам с коротким периодом полувыведения (менее шести часов) относятся аспирин, диклофенак, индометацин, нимесулид. Длительный период полувыведения (более десяти часов) характерен для таких препаратов, как цефекоксид и напроксен. Достижение равновесной концентрации препарата в плазме крови происхо-

дит после его применения в течение периода, превосходящего период полувыведения в три – пять раз, поэтому достижение пиковой концентрации в плазме крови и максимального клинического эффекта препаратов с коротким периодом полувыведения происходит быстрее, чем препаратов с длительным периодом полувыведения.

НПВП также различаются по скорости наступления обезболивания: от 60 минут у цефекоксид до 20–30 минут у нимесулида¹.

Наконец, НПВП классифицируют по степени селективности в отношении ЦОГ-2. Терапевтический эффект НПВП в основном обусловлен их способностью ингибировать ЦОГ-2, а развитие побочных реакций определяется подавлением «структурного» (постоянно работающего) фермента ЦОГ-1. Следует отметить, что нимесулид – это единственный представитель класса сульфонанилидов, преимущественно ингибирующий ЦОГ-2.

На сегодняшний день в медицинском сообществе ведутся дискуссии по поводу безопасности НПВП. Наибольшую озабоченность вызывает токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, почек. В группу риска развития побочных эффектов НПВП входят пациенты с гипертензией, гиперхолестеринемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, а также курящие. Поэтому перед назначением НПВП следует тщательно взвесить риск и пользу от его применения для каждого пациента. Основное правило, которого необходимо придерживаться, – назначение минимальной дозы на возможно короткий промежуток времени, необходимый для достижения терапевтического эффекта.

Нимесулид характеризуется низким или средним уровнем риска

развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, в сравнении с другими НПВП. По данным мета-анализа серии популяционных исследований, у нимесулида риск развития нежелательных явлений был в два раза ниже, чем у диклофенака, ибупрофена и напроксена².

В последние годы активно обсуждалась тема гепатотоксичности НПВП. Следует отметить, что это очень редкое осложнение. При использовании нимесулида риск развития поражения печени в целом не выше, чем при лечении другими НПВП. Это показали результаты международного популяционного исследования SOLT, в котором регистрировались случаи трансплантации печени у пациентов, получавших НПВП и парацетамол. Согласно полученным данным, частота случаев трансплантации печени у пациентов, принимавших нимесулид, была очень низкой³.

В 2009 г. комиссия по фармаконадзору Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency – ЕМА) продлила действие регистрационного удостоверения для лекарственных препаратов, содержащих нимесулид, в связи с благоприятным соотношением пользы и риска. В 2012 г. эксперты ЕМА постановили, что использование содержащих нимесулид лекарственных средств целесообразно при острых состояниях, таких как острая боль при травмах, и заболеваниях суставов и позвоночника, а также первичной дисменорее.

Таким образом, общий профиль эффективности нимесулида при воспалительных и ноцицептивных болях аналогичен другим НПВП, при этом риск развития осложнений со стороны ЖКТ у него гораздо ниже. Поэтому можно с большей уверенностью рекомендовать нимесулид пациентам, имеющим риск развития ЖКТ-осложнений.

¹ Bennett A., Tavares I.A. COX-2 inhibitors compared and contrasted // Expert Opin. Pharmacother. 2001. Vol. 2. № 11. P. 1859–1876.

² Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // Pharmacoepidemiol. Drug. Saf. 2013. Vol. 22. № 4. P. 365–375.

³ Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study // Drug. Saf. 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.

Неврология



Д.м.н.
А.Е. Каратеев

Одним из самых востребованных классов лекарственных средств в мире остаются НПВП, которые широко используются в комплексном лечении целого спектра заболеваний. В подтверждение этого тезиса заведующий лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой д.м.н. Андрей Евгеньевич КАРАТЕЕВ привел данные статистики. Например, несмотря на активное внедрение в практику новейших классов противоревматических средств (генно-инженерные биологические препараты – ГИБП), НПВП сохраняют значимость при лечении такого распространенного аутоиммунного заболевания суставов, как ревматоидный артрит (РА). По данным шведского регистра РА, НПВП получают около 50% больных⁴. По данным немецкого регис-

НПВП в мире и России

тра РА, каждый второй пациент в Германии принимает НПВП, несмотря на то что каждый четвертый из них получает ГИБП⁵. Интересно отметить, что, по результатам недавнего исследования ученых из Швейцарии, совместное использование ГИБП и НПВП достоверно повышает эффективность лечения РА⁶.

В России НПВП повсеместно используются в клинической практике для купирования умеренной или сильной боли. В нашей стране зарегистрировано 26 непатентованных и 108 торговых наименований НПВП. За 2013 г. было продано более 103 млн упаковок НПВП на 10,8 млрд рублей.

Как известно, безопасности терапии НПВП уделяется пристальное внимание. Это обусловлено тем, что существенное число пациентов, нуждающихся в активной анальгетической терапии, имеют серьезный риск развития осложнений, как правило, со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы⁷. Именно поэтому при выборе НПВП следует учитывать фармакологические свойства препарата и специфику клинической ситуации.

В этом отношении можно отметить такой НПВП, как нимесулид, который характеризуется быстрым анальгетическим действием, противовоспалительным эффектом и хорошей переносимостью со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Неудиви-

тельно, что это доступное обезболивающее средство пользуется популярностью в нашей стране. Ежегодно в России продается около 20 млн упаковок препарата Найз (нимесулид). На его долю приходится 25% от общих продаж пероральных НПВП в России.

К настоящему времени в России накоплен огромный опыт использования нимесулида при острой или хронической боли.

По данным метаанализа 16 российских исследований с участием более 1600 больных, такие осложнения, как артериальная гипертензия, язва желудка, диспепсия, поражения печени, существенно реже отмечались при использовании нимесулида по сравнению с другими НПВП⁸.

В другом ретроспективном исследовании оценивали сравнительную частоту и характер изменений верхних отделов ЖКТ (возникновения язвы двенадцатиперстной кишки, желудка, эрозивного эзофагита) у 1048 больных ревматическими заболеваниями, которые регулярно получали нимесулид, и 816 больных, получавших традиционные НПВП, преимущественно диклофенак. Поражение верхних отделов ЖКТ значительно реже (как минимум в два раза) отмечалось у пациентов, регулярно принимавших нимесулид, что можно рассматривать как подтверждение хорошей переносимости этого препарата⁹.

⁴ Eriksson J.K., Johansson K., Askling J., Neovius M. Costs for hospital care, drugs and lost work days in incident and prevalent rheumatoid arthritis: how large, and how are they distributed? // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 4. P. 648–654.

⁵ Huscher D., Mittendorf T., von Hinüber U. et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 4. P. 738–745.

⁶ Kvien T.K., Greenwald M., Peloso P.M. et al. Do COX-2 inhibitors provide additional pain relief and anti-inflammatory effects in patients with rheumatoid arthritis who are on biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and/or corticosteroids? Post-hoc analyses from a randomized clinical trial with etoricoxib // BMC Musculoskelet Disord. 2015. Vol. 16. P. 26.

⁷ Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 6. С. 600–606.

⁸ Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.

⁹ Каратеев А.Е. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта // Лечащий врач. 2014. № 7. С. 51–55.



Многолетний российский опыт применения нимесулида демонстрирует, что гепатотоксичность этого НПВП не выше, чем у других НПВП. По данным Росздравнадзора, за шесть лет (2009–2014) зарегистрировано 152 осложнения у 138 больных, принимавших Найз, в основном кожные и со стороны ЖКТ. Простой расчет показывает, что одно сообщение приходится на 150 тыс. больных в год. При этом за все время было зафиксировано только пять сообщений о гепатотоксических реакциях. Еще один НПВП, отличающийся благоприятным профилем безопасности, – амтолметин гуацил (Найзилат). Найзилат подавляет активность ингибитора индуцибельной NO-синтазы, что приводит к существенному повышению концентрации NO в слизистой оболочке ЖКТ. В слизистой ЖКТ NO выполняет защитную функцию, усиливая кровоток, репарацию эпителиоцитов, препятствуя развитию воспаления и блокируя свободнорадикальные процессы. Насыщение слизистой оболочки ЖКТ NO повышает ее устойчивость к повреждению. По результатам метаанализа 18 исследований, амтолметин гуацил гораздо реже вызывал системные осложнения по сравнению с другими традиционными НПВП¹⁰. В хорватском исследовании сравнили безопасность применения в течение шести месяцев амтолметин гуацила (n = 85) и целекоксиба (n = 95) у пациентов с РА. Оказалось, что амтолметин гуацил несколько не уступал по безопасности целекоксибу, который считается «золотым стандартом» ЖКТ-безопасности¹¹. Российские ученые оценили эффективность и сердечно-сосуди-

стную безопасность Найзилата у больных анкилозирующим спондилитом. Прием амтолметин гуацила в дозе 1800 мг/сут у этих пациентов способствовал значительному уменьшению боли в спине. Последующий прием препарата в дозе 600 мг/сут позволял сохранить клинический результат, достигнутый на более высоких дозах. Сердечно-сосудистые события в процессе исследования на фоне применения Найзилата не были зафиксированы¹². Таким образом, Найзилат продемонстрировал противовоспалительный, анальгезирующий, жаропонижающий, десенсибилизирующий и гастропротективный эффект.

Далее А.Е. Каратеев предоставил подробные рекомендации по проведению анальгетической терапии при острой или хронической скелетно-мышечной боли. Алгоритм действий врача при этой патологии в первую очередь подразумевает постановку четкого диагноза: остеоартроз, неспецифическая боль в спине, ревматическая патология околоуставных мягких тканей. Необходимо исключить системное, онкологическое заболевание, очаговые неврологические, психические нарушения, локальный септический процесс, серьезную травму. При выборе обезболивающей терапии оценивают наличие локальной боли, отека и болезненного гипертонуса мышц. Для оценки выраженности боли целесообразно использовать Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

На первом этапе лечения, если боль носит выраженный характер (более 40 мм по ВАШ), назначают НПВП. При этом необходимо учитывать факторы риска. НПВП

противопоказаны при ЖКТ-кровотечении, открытых язвах, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, выраженном снижении клубочковой фильтрации, выраженной сердечной недостаточности, аллергии на НПВП, воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, язвенном колите).

При острой боли в первые два дня целесообразно использовать парентеральные НПВП: кеторолак (Кеторол) внутримышечно или внутривенно, в последующем переходя на пероральную форму. При выраженной боли и умеренном риске развития осложнений показан нимесулид (Найз), препарат, обладающий доказанной эффективностью и хорошей переносимостью. Если необходимо длительное лечение, например при остеоартрозе, или пациент входит в группу умеренного/высокого риска развития осложнений, можно выбрать препарат Найзилат. При диспепсии, язвенном анамнезе, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни НПВП дополняют применением гастропротектора (омепразола). Пациентам с выраженной болью, сопровождающейся болезненным гипертонусом мышц, помимо НПВП рекомендованы миорелаксанты.

При умеренно выраженной боли (менее 40 мм по ВАШ) рассматривают возможность применения локальных форм НПВП (Найз гель) с парацетамолом или без него. Если у пациента с выраженной болью есть противопоказания к любым НПВП, используют трамадол, парацетамол и НПВП местно. Больным остеоартрозом вместе с быстродействующими анальгетиками назначают хонд-

Неврология

¹⁰ Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. A meta-analysis of the tolerability of amtolmetin guacil, a novel, effective nonsteroidal anti-inflammatory drug, compared with established agents // Clin. Drug Invest. 1999. Vol. 17. № 2. P. 89–96.

¹¹ Jajić Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2005. Vol. 23. № 6. P. 809–818.

¹² Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В., Хондкарян Э.В. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила (Найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные результаты исследования КОРОНА // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 47. Ревматология, травматология и ортопедия. № 3–4. С. 4–10.



ропротекторы. Однако не следует ждать результата от этих медленно действующих средств раньше, чем через один-два месяца после начала приема.

Эффективность терапии болевого синдрома оценивают через 7–14 дней. Если боль купирована (менее 10 мм по ВАШ), терапию прекращают. При получении клинического ответа, но уменьшении боли только на 50% и более терапию продолжают. При неэффективности методов терапии (улучшение менее 20%) выбирают другой НПВП.

На втором этапе лечения в случае недостаточной эффективности

терапии схему лечения дополняют: при выраженной локальной боли и воспалении целесообразно рассмотреть локальное применение анестетиков и стероидных гормонов. При этом ранее назначенные препараты не отменяются. При наличии у пациента признаков центральной сенситизации могут быть полезны антидепрессанты или антиконвульсанты, эффективность которых оценивают не ранее, чем через 14–28 дней.

Если проведенная терапия не привела к достаточному результату, но диагноз не вызывает сомнений, пациентам дополнительно можно назначить трамадол с па-

рацетамолом или без него. Пациенты с рецидивирующей болью нуждаются в длительной обезболивающей терапии.

Следует пересмотреть диагностическую концепцию и дальнейшую тактику ведения больного, если клинический ответ отсутствует на протяжении четырех недель лечения.

Такие методики лечения боли, как малоинвазивные интервенционные манипуляции, физиотерапия, психотерапия, ортопедическая коррекция, акупунктура и другие, рассматриваются как дополнение к быстродействующим анальгетикам.



Профессор, д.м.н.
М.Л. Кукушкин

Доклад руководителя лаборатории фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАН, д.м.н., профессора Михаила Львовича КУКУШКИНА был посвящен невропатической боли. Ранее эксперты Международной ассоциации по изучению боли определяли невропатическую боль как следствие первичного повреждения или дисфункции нервной системы. На II Международном конгрессе по невропатической

Невропатическая боль: подходы к диагностике и лечению. Роль витаминов группы В

боли (2007) в определение были внесены изменения. Так, к невропатической боли стали относить боль, которая возникает вследствие прямого повреждения или заболевания, затрагивающего соматосенсорную систему¹³.

Невропатическая боль может появиться при повреждении как периферической нервной системы, так и центральных структур соматосенсорного анализатора. Наиболее распространенные варианты невропатической боли – диабетическая полиневропатия и постгерпетическая невралгия.

По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости невропатической боли в популяции в разных странах колеблется от 6 до 8%. В России результаты эпидемиологического исследования показали, что распространенность невропатической боли на амбулаторном приеме врача-невролога достигает 17,8%¹⁴.

В основе невропатической боли лежат нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. В отличие от ноцицептивной боли, которая является физиологической реакцией на болевой раздражитель или повреждение тканей, ощущения при невропатической боли неадекватны характеру воздействия раздражителя. Поэтому для диагностики невропатической боли разработаны специальные опросники и комбинированные шкалы, включающие оценку как субъективных жалоб, так и объективной неврологической симптоматики.

Среди распространенных скрининговых методов следует отметить диагностический опросник невропатической боли DN4. Он включает собеседование с пациентом и неврологический осмотр.

¹³ Treede R.D., Jensen T.S., Campbell G.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes // *Neurology*. 2008. Vol. 70. № 18. P. 1630–1635.

¹⁴ Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // *Боль*. 2008. № 3. С. 24–32.



При положительном ответе на четыре и более из десяти пунктов этого опросника ставится диагноз «невропатическая боль».

Сегодня разработаны международные критерии диагностики невропатической боли, согласно которым этот диагноз имеет высокую вероятность в следующих случаях:

- локализация боли в соответствующей нейроанатомической зоне;
- наличие анамнестических данных о поражении или заболевании периферической или центральной нервной системы;
- выявление в нейроанатомической зоне позитивных или негативных сенсорных симптомов;
- объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы¹⁵.

Современная медикаментозная терапия невропатической боли основана на четких представлениях о патофизиологических механизмах ее развития. Используются препараты, которые влияют на периферическую сенситизацию (капсаицин, местные анестетики, трициклические антидепрессанты), нисходящую модуляцию (трамадол, опиоиды, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и на центральную сенситизацию (трициклические антидепрессанты, трамадол, опиоиды).

Согласно Европейским рекомендациям по лечению невропатической боли, к препаратам первой линии для ее лечения относятся

антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), трициклические антидепрессанты и местные анестетики¹⁵.

Недавно были представлены результаты метаанализа и систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований эффективности лекарственных средств для лечения невропатической боли, результаты которых были опубликованы в 1966–2014 гг., а также данные неопубликованных работ, результаты которых доступны из других источников¹⁶. Всего в анализ было включено 196 опубликованных и 33 неопубликованных рандомизированных контролируемых исследования. Согласно полученным данным, для лечения невропатической боли наиболее эффективны амитриптилин, дулоксетин, прегабалин, габапентин, энакарбил. Исследователями сделан вывод, что комбинация прегабалина или габапентина с дулоксетином или трициклическими антидепрессантами может рассматриваться в качестве альтернативы повышению дозы для пациентов, находящихся на монотерапии и резистентных к средней терапевтической дозе лекарственного средства.

При недостаточной эффективности терапии вводятся препараты второй линии, такие как капсаицин и лидокаин в форме пластыря, трамадол, ботулотоксин типа А и др.

В международных рекомендациях по лечению невропатической боли отсутствуют препараты витаминов группы В. Тем не менее

есть веские данные, позволяющие обсуждать целесообразность использования в комплексном лечении болевого синдрома витаминов В₁ (тиамина), В₆ (пиридоксина) и В₁₂ (цианокобаламина). Витамины группы В, будучи нейротропными, существенным образом влияют на метаболические и репаративные процессы в нервной системе. Витамин В₁ усиливает энергообеспечение, В₆ участвует в синтезе транспортных белков, В₁₂ обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки.

Доказано, что тиамин обладает обезболивающим эффектом на модели воспалительной и невропатической боли у крыс¹⁷. Витамины В₁, В₆, В₁₂ как в комбинации, так и по отдельности значительно редуцировали температурную гипералгезию у крыс с индуцированной невропатической болью¹⁸. Комбинация витаминов обеспечивала торможение ноцицептивных нейронов в дорсальных рогах спинного мозга и ядрах гипоталамуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем, а также потенцировала обезболивающее действие НПВП¹⁹. Витамины группы В в сочетании с дексаметазоном усиливали обезболивающее действие при экспериментальной невропатической боли²⁰. В другом исследовании было показано, что цианокобаламин и тиамин обладают синергизмом с антиконвульсантом карбамазепином или габа-

Неврология

¹⁵ Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–1188.

¹⁶ Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14. № 2. P. 162–173.

¹⁷ Sánchez-Ramírez G.M., Caram-Salas N.L., Rocha-González H.I. et al. Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 530. № 1–2. P. 48–53.

¹⁸ Wang Z.B., Gan Q., Rupert R.L. et al. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury // Pain. 2005. Vol. 114. № 1–2. P. 266–277.

¹⁹ Jurna I. Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins // Schmerz. 1998. Vol. 12. № 2. P. 136–141.

²⁰ Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Antinociceptive synergy between dexamethasone and the B vitamin complex in a neuropathic pain model in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004. Vol. 47. P. 88–91.



пентином в подавлении тактильной аллодинии²¹.

Доказано, что эффективность витаминов группы В в комплексе выше, чем по отдельности. В комбинации витамины В₁, В₆, В₁₂ положительно влияют на метаболизм нервной ткани и усиливают действие друг друга²². Такое эффективное комплексное действие оказывает широко известный в России комбинированный препарат Нейробион, в состав которого входят витамины В₁, В₆, В₁₂. На фоне приема этого препарата снижается чувствительность ноцицептивных нейронов центральной нервной системы,

что определяет его противо-болевое действие, значительно улучшаются трофические и репаративные процессы в нервной ткани.

Наличие двух лекарственных форм препарата Нейробион (таблетки и раствор для внутримышечного введения) позволяет осуществить комплексный подход к лечению боли (парентеральная терапия в острый период с переходом на поддерживающий пероральный прием). Следует отметить, что в составе раствора Нейробиона для внутримышечного введения отсутствует лидокаин, что делает воз-

можным назначение препарата пациентам, которым лидокаин противопоказан. В состав пероральной формы Нейробиона, в отличие от аналогов, входит витамин В₁₂.

В заключение профессор М.Л. Кукушкин подчеркнул, что невропатическая боль и подобные ей состояния широко встречаются в клинической практике. Включение в комплексную терапию невропатической боли витаминов группы В обеспечивает более адекватное лечение, направленное на восстановление нервных волокон и уменьшение болевой симптоматики.

Заключение

На сегодняшний день основной группой лекарственных средств, применяемых в медицинской практике при лечении боли, вызванной повреждением или воспалением, являются НПВП. При выборе НПВП необходимо принимать во внимание индивидуальные факторы риска и учитывать преимуществ того или иного препарата. В ходе симпозиума эксперты отметили оптимальное соотношение эффективности и безопасности для таких НПВП, как нимесулид (Найз) и амтолмегин гуацил (Найзилат). Найз – умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2, который оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Среди преимуществ нимесулида – быстрый обезболивающий эффект, относительная безопасность по сравнению с другими НПВП (прежде всего низкий риск развития поражения ЖКТ) и доступная цена. Найз применяют как при ревматических заболеваниях (остеоартрозе, РА, спондилоартритах, подагре), так и при другой

патологии, характеризующейся болью и воспалением (после оперативных вмешательств, при травмах, головной и зубной боли, воспалении околосуставных мягких тканей и др.).

Найзилат также характеризуется комплексным (противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим) действием. Он влияет на таламические центры болевой чувствительности, повышает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата, обладает собственным гастропротективным потенциалом. Гастропротективные свойства Найзилата достигаются путем подавления активности ингибиторов NO-синтазы, что приводит к существенному повышению концентрации оксида азота в слизистой оболочке пищеварительного тракта. По данным исследований, Найзилат обладает лучшей переносимостью в сравнении с другими НПВП (диклофенаком, индометацином, напроксеном, ибупрофеном и др.), в том числе при длительном применении. Препарат предназначен

для лечения пациентов с острыми и хроническими болями воспалительного характера (РА, остеоартроза, анкилозирующего спондилита, острого подагрического артрита, бурсита, тендовагинита и т.д.).

Препарат Нейробион, содержащий витамины В₁, В₆, В₁₂, незаменим в комплексном лечении невропатической боли. Витамины группы В в комбинации оказывают направленное положительное действие на нервную ткань и усиливают действие друг друга. Это подтверждают результаты исследований, в которых было показано клиническое улучшение состояния пациентов с болевыми синдромами на фоне комбинированной терапии, включавшей витамины группы В.

Использование препаратов Найз, Найзилат и Нейробион отвечает основной тенденции последних лет – целенаправленному лечению. Оно подразумевает определение цели и четких критериев эффективности, а также выбор препаратов и методов, применение которых патогенетически обосновано, а эффективность доказана в ходе клинических испытаний. *

²¹ Reyes-García G., Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynamic effect of gabapentin in the rat // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004. Vol. 47. P. 76–79.

²² Mauro G.L., Martorana U., Cataldo P. et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2000. Vol. 4. № 3. P. 53–58.

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

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



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



Реклама

 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru



МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-
ния Конгресса – в холле первого
этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты
органноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации
в Сборнике принимаются
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация по
Конгрессу размещена на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ
НАУЧНЫХ РАБОТ
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
И СТУДЕНЧЕСКИХ
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В Конкурсе научных работ
молодых ученых могут
участвовать лица в возрасте
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В Конкурсе студенческих
научных работ могут
участвовать студенты
4-6 курсов медицинских
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах
допускается один
соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru

Найз®



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

150.000.000

упаковок препарата



Доверие, основанное на опыте

* <http://nt.imshealth.com>

Келтикан® КОМПЛЕКС

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ
ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ

Способствует регенерации нервных волокон



Удобный режим дозирования:

1 капсула в день!

СГР № RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 от 10.04.2015 г.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Gallai V et al. Acta Neurol Scand 1992; 86:3-7; Muller D. Fortschr Med Orig. 2002; 120:131-3; Martiane T. et al. Proteomics 2012 Jan; 12(1): 145-56

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия

Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625; www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: октябрь 2016. Информация для специалистов здравоохранения. На правах рекламы



БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.