

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

14

ТОМ 16
2020



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ №2

Профессор
Н.Е. ИВАНОВА
о методах реабилитации
после черепно-мозговой
травмы

8

Гиперпролактинемия
как побочный эффект
психофармакотерапии

12

Хроническая тазовая
боль: методы
диагностики и лечения

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

БРУФЕН СР — терапия боли в квадрате

НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ НПВП
ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА



Ибупрофен

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 800 мг (№ 14 и № 28)

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Код АТХ: M01AE01¹

R_x Отпускается по рецепту врача



БРУФЕН СР — первый ибупрофен с однократным приемом (1 раз в сутки), оказывает пролонгированное действие за счет смарт-релиз технологии постепенного высвобождения активного вещества из гелевой матрицы таблетки^{1,2}

Показания к применению¹

выдержка из инструкции по применению

- Воспалительные и дегенеративные заболевания: ревматоидный артрит и др.
- Заболевания околосуставных тканей, включая ревматические: плечелопаточный периартрит и др.
- Повреждение мягких тканей: травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата и др.
- Ослабление болевого синдрома легкой или средней степени выраженности при: головной боли и др.
- Воспалительные процессы в малом тазу: аднексит, альгодисменорея

На правах рекламы. VERBFN190660 от 6.09.2019

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Бруфен СР вы можете найти на сайте: <https://products.veropharm.ru>

veropharm

АО «ВЕРОФАРМ»
107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3.
Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru

Ссылки:

- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бруфен СР. Рег. уд. П N011126 от 13.02.2019
- <https://grls.rosminzdrav.ru> от 17.01.2019

27–28 августа
2020 г.

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

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

XII Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2020

реклама

«БОЛЕЗНЬ НЕ ПРИГОВОР»

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

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ» | dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГочНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования. Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

ECC Medical
Educational Event Coordinator



Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 14.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 14.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, G.I. KOPEYKO,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, N.G. NEZANOV,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор Н.Е. ИВАНОВА: «Черепно-мозговая травма – колоссальная проблема мирового здравоохранения» 8

Лекции для врачей

И.В. ДОРОВСКИХ, Ю.М. ШАЙДЕГГЕР, Т.А. ПАВЛОВА,
О.И. ТАНКОВА
Новые стратегии коррекции нежелательных
нейроэндокринных явлений психофармакотерапии 12

Д.С. КАСАТКИН
Проблема выбора тактики ведения пациентов
с болью в нижней части спины
и высоким сердечно-сосудистым риском 22

Медицинский форум

Тазовая боль – междисциплинарная проблема 28

Коморбидный пациент в практике невролога:
новые стратегии выявления, контроля и лечения 34

Время жить без боли 42

Актуальные вопросы современной неврологии:
акцент на клинической практике 48

Contents

People. Events. Dates

Professor N.Ye. IVANOVA: 'Traumatic Brain Injury is the Huge Global Health Problem'

Clinical Lectures

I.V. DOROVSKIKH, Yu.M. SHAYDEGGER, T.A. PAVLOVA,
O.I. TANKOVA
New Strategy of Correcting Undesirable
Neuroendocrine Effects of Psychopharmacotherapy

D.S. KASATKIN
Problem of Tactics Selection for Managing Patients
with Lower Back Pain
and High Cardiovascular Risk

Medical Forum

Pelvic Pain is an Interdisciplinary Problem

Comorbid Patient in a Neurologist's Practice:
New Strategies for Detection, Control and Treatment

Time to Live Without Pain

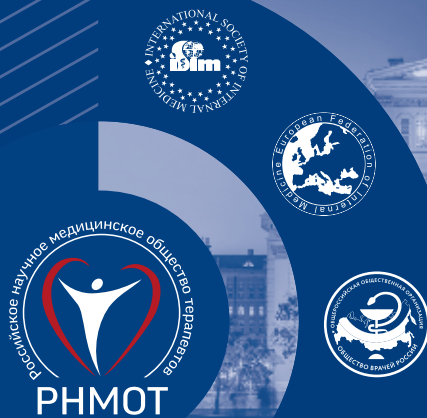
Current Issues of Modern Neurology:
Stress on Clinical Practice

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС



Профессор Н.Е. ИВАНОВА: «Черепно-мозговая травма – колоссальная проблема мирового здравоохранения»



Черепно-мозговая травма (ЧМТ) остается одной из ведущих медицинских проблем ввиду высокой распространенности, летальности и инвалидизации, наносящих значительный социальный и экономический ущерб. Все это обуславливает активное изучение патогенеза, разработку новых методов диагностики и терапии ЧМТ, а также профилактики и коррекции осложнений. О возможностях снижения летальности и улучшения функциональных исходов лечения ЧМТ – в интервью с д.м.н., профессором Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова Натальей Евгеньевной ИВАНОВОЙ.

– Насколько актуальна проблема черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в современном мире?

– ЧМТ относится к наиболее распространенным видам поврежденных. На ее долю приходится до 50% всех видов травм, причем число больных с ЧМТ в последние десятилетия только растет. Среди причин ЧМТ лидирует бытовой и дорожно-транспортный травматизм. ЧМТ – колоссальная проблема мирового здравоохранения. Затраты на нейрореабилитацию после ЧМТ составляют более 35 млрд долларов в год. Суммарные потери общества от утраты трудоспособности и расходы на обеспечение медицинской помощи пострадавшим – около 100 млрд долларов в год. Общая летальность при тяжелой ЧМТ достигает 65–70%, а 50% пострадавших, перенесших ЧМТ, в той или иной степени утрачивают трудоспособность. В России регистрируется в среднем 400–500 случаев ЧМТ на 100 тыс. населения ежегодно. При этом чаще всего страдают люди трудоспособного возраста (20–50 лет) и в особенности мужчины. За по-

следние 15 лет ЧМТ в нашей стране вышла на второе место по смертности, обогнав онкологические заболевания.

– Что влияет на прогноз заболевания?

– Много зависит от тяжести и характера травмы, а также от того, насколько поврежден мозг. Выделяют изолированную, сочетанную и комбинированную ЧМТ. Если при изолированной травме поражается только череп, то при сочетанной затрагиваются и другие органы. Комбинированной называется травма, вызванная воздействием нескольких повреждающих факторов (механического, термического, химического, лучевого и др.). Кроме того, различают ушиб головного мозга со сдавлением (эписубдуральные и внутримозговые гематомы, субдуральные гидромы) и без сдавления. Нельзя забывать и о последствиях вдавленных переломов костей черепа.

– Каковы базовые подходы к ведению таких пациентов, включая

маршрутизацию и выбор тактики лечения?

– Нейрохирургическое вмешательство при ЧМТ и синдроме сдавления, согласно рекомендациям Ассоциации нейрохирургов России, должно быть выполнено в максимально короткие сроки. Пациента с подозрением на ЧМТ нужно как можно быстрее доставить в стационар и уже на этапе скорой помощи корректировать последствия воздействия факторов вторичного повреждения мозга (в первую очередь контролировать артериальное давление, следить за сохранностью функции дыхания и т.д.). Далее необходимо экстренно провести компьютерную томографию головного мозга для исключения внутричерепных гематом. Пациента должен осмотреть невролог, а при подтверждении диагноза ЧМТ – нейрохирург, чтобы решить вопрос о целесообразности экстренного нейрохирургического вмешательства. Пациент с ЧМТ средней и тяжелой степени госпитализируется в нейрохирургический стационар.



Актуальное интервью

В отсутствие синдрома сдавления головного мозга пациенту проводится консервативная терапия, направленная на поддержание витальных функций (в условиях отделения реанимации, а лучше отделения нейрореанимации). По достижении удовлетворительного состояния пациента можно перевести в реабилитационное отделение или реабилитационный стационар в соответствии со шкалой реабилитационной маршрутизации (ШРМ). Согласно этой шкале, если у пациента есть реабилитационный потенциал, то уже с этапа нейрохирургического стационара он может быть выписан домой (0–1 балл по ШРМ). Если состояние пациента оценивается в 2 балла по ШРМ, то он должен быть госпитализирован в специализированные медицинские отделения первого и второго уровня, в 4 балла – в организации третьего уровня или научно-исследовательские институты Минздрава России, в 6 баллов – в национальные медицинские исследовательские центры Минздрава России. В настоящее время отрабатываются также модели амбулаторной и дистантной (телемедицины) реабилитации. На всех этапах специализированного лечения и далее на всех этапах медицинской реабилитации должна соблюдаться преемственность. Естественно, что после оказания нейрохирургической помощи больной передается неврологам и специалистам физической и медицинской реабилитации. Необходимо учитывать и развивать более тесный контакт с органами медико-социальной экспертизы. Нейрохирург в процессе реабилитационного лечения должен привлекаться при решении вопроса о хирургическом лечении посттравматической эпилепсии, спастических болевых синдромов, кист головного мозга, посттравматической гидрофиилии (и гипер-, и нормотензивной), а также для отсроченной крианиопластики.

– Каковы основные осложнения после ЧМТ в краткосрочном и долгосрочном периодах?

– К осложнениям ЧМТ относятся посттравматическая ликворея, пневмоцефалия, острая окклюзионная гидроцефалия, менингит, менингоэнцефалит, вентрикулит, эмпиема, абсцесс мозга, каротидно-кавернозные соустья, тромбозы синусов и вен мозга, отсроченные внутримозговые кровоизлияния, воспаления, некроз мягких тканей головы и костей черепа, эпилепсия и др. Существенное значение также имеют когнитивные, двигательные и координаторные нарушения, которые развиваются у больных со средней и тяжелой ЧМТ. Даже пациенты, перенесшие легкую ЧМТ (сотрясение, ушиб головного мозга легкой степени), могут отмечать различные когнитивные расстройства. И в ближайшем, и в отдаленном периоде у пациентов с ЧМТ могут наблюдаться нарушения функций вегетативной нервной системы. При разной степени страдания ствола головного мозга может развиваться диэнцефальный, а в остром периоде – диэнцефально-катаболический синдром.

– Каковы возможности современных технологий нейрореабилитации в лечении последствий ЧМТ?

– В настоящее время в России существует понятие ранней реабилитации, которая у больных с заболеваниями и повреждениями центральной нервной системы должна начинаться в отделении реанимации. Оптимальным считается комплексный подход, который включает коррекцию витальных нарушений и дисфагии, лечение положением, раннюю вертикализацию, телесно-ориентированную методику, при необходимости транскраниальную магнитную и электромагнитную стимуляцию, коррекцию двигательных, когнитивных и речевых нарушений. Кроме того, применяются различные технологии физиотерапевтического лечения с использованием фотохромотерапии и т.д.

Индивидуальную программу реабилитации пациента определяет мультидисциплинарная бригада. В ее состав входят врачи различного профиля (нейрохирург,

невролог, физиотерапевт, врач лечебной физкультуры, логопед и т.д.). В России идет становление новой специальности – специалиста физической и реабилитационной медицины. Именно врач этого профиля должен стоять во главе бригады реабилитологов.

– Появились ли в последнее время новые технологии или препараты, способствующие восстановлению нейронов и нейрогенезу при ЧМТ?

– Решение проблемы нейропротекции и защиты мозга – одна из актуальных задач нейрохирургии и неврологии. До сих пор не существовало убедительных данных рандомизированных исследований ни для одного препарата, применяемого в качестве нейропротектора. Клиническая фармакология предлагает ряд лекарственных средств комплексного воздействия. С 1970-х гг. при повреждениях и заболеваниях центральной нервной системы успешно использовался Церебролизин как нейротрофик и нейропротектор. Он также назначался кратковременно в больших дозах для быстрого восстановления сознания при тяжелой ЧМТ. Повторные и длительные курсы лечения Церебролизином приводили к повышению эффективности терапии, особенно в отношении когнитивных и поведенческих функций. Однако только в 1990-е гг. появились данные о нейропластическом действии препарата и активизации нейрогенеза, но результаты различных исследований были неоднозначны.

Не так давно были подведены итоги исследования CAPTAIN II – одноцентрового проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования фазы IIIb/IV, которое проводилось при поддержке компании ЭВЕР. В рамках исследования оценивались эффективность и безопасность применения Церебролизина при лечении пациентов со средней и тяжелой ЧМТ в качестве дополнения к стандартным протоколам лечения. В работе при-



Актуальное интервью

няли участие ведущие специалисты в области нейрохирургии, неврологии и медицинской психологии Румынии, Австрии, Германии.

– Почему был выбран именно Церебролизин?

– При ЧМТ в патогенезе морфологических нарушений значительную роль наряду с непосредственным повреждением нервных элементов играют гипоксические и дисметаболические нарушения. ЧМТ, особенно тяжелая, вызывает расстройства дыхания и кровообращения, что усугубляет имеющиеся дисрегуляторные церебральные нарушения и в совокупности приводит к более выраженной гипоксии мозга. Церебролизин обладает мультимодальным механизмом действия, обеспечивая переход от непосредственных нейропротекционных процессов к долгосрочному нейровосстановлению путем стимуляции нейротрофичности, нейропластичности и нейрогенеза. Особенностью данного исследования было изучение клинических эффектов Церебролизина как в остром периоде ЧМТ, так и в раннем и отдаленном периодах в рамках комплексной нейровосстановительной стратегии.

– Каков был дизайн исследования?

– В исследовании CAPTAIN II приняли участие 142 пациента в соответствии с критериями включения и исключения. Одна группа получала Церебролизин, другая – физиологический раствор по следующей схеме: 50 мл/сут в течение первых десяти дней, а затем еще два дополнительных десятидневных курса лечения этими же средствами через 30 и 60 дней после травмы по 10 мл/сут. Состояние пациентов оценивалось в ходе четырех визитов: первый визит – скрининг и этап включения, второй – на 10-й день, третий – на 30-й день и четвертый визит – на 90-й день. Всего исследование продолжалось 90 дней. Главная задача заключалась в том, чтобы выяснить, приведет ли такая схема лечения Церебролизином к улучшению процесса восстановления пациентов, перенесших ЧМТ.

– К каким выводам пришли авторы исследования?

– Исследование CAPTAIN II подтвердило, что Церебролизин к 90-му дню улучшает исход при средней и тяжелой ЧМТ по сравнению с плацебо. Анализ чувствительности первичного многомерного комплекса исхода показал статистически значимое превосходство Церебролизина по сравнению с плацебо. Крайне важно, что была доказана клиническая эффективность и безопасность применения высоких доз Церебролизина по сравнению с принятыми ранее в клинической практике дозами 1, 2, 5, 10 мл. Введение Церебролизина в высоких дозах (50 мл) позволило добиться более высоких результатов в лечении и реабилитации пациентов со средней и тяжелой ЧМТ.

– Чем CAPTAIN II отличается от предыдущих исследований?

– Проводившиеся ранее клинические испытания имели серьезные стратегические недостатки в методологическом подходе. Терапевтические парадигмы в основном были сосредоточены исключительно на применении нейропротективных препаратов, а не на изучении путей неврологического восстановления.

По сути исследования CAPTAIN I и II стали первыми рандомизированными клиническими исследованиями, в которых применялась многомерная оценка исхода ЧМТ с помощью полноценных прогностических шкал, включая инструменты для оценки тревоги и депрессии. Исследователи учли рекомендации Международной миссии по оценке прогноза и дизайну клинических исследований при ЧМТ (IMPACT) и стали использовать несколько показателей в комплексе, поскольку единственный показатель оценочной шкалы не способен всесторонне отразить многомерную природу исхода ЧМТ и оценить широкий спектр возможных последствий ЧМТ. Так, благодаря применению расширенной версии шкалы исходов Глазго удалось получить более высокую

чувствительность для выявления незначительных, но тем не менее достоверных результатов, не теряя надежность исхода рейтинга. Индекс ранней реабилитации Бартел позволил оценить функциональное состояние пациентов на различных этапах реабилитации. Важно отметить, что в данном исследовании применялись показатели физических результатов и эмоционального состояния, в итоге эффективность лечения и качество жизни определяли сами пациенты. Подобный подход может использоваться в клинической практике на всех этапах реабилитации, начиная с нейро-реанимационных отделений.

– Как результаты исследования повлияют на врачебную тактику профилактики возможных отсроченных осложнений и лечения последствий ЧМТ?

– Назначение Церебролизина во всех периодах восстановления при травматической болезни головного мозга позволяет улучшить не только ранние, но и поздние функциональные исходы, способствуя нейрогенезу и оказывая нейропротективный эффект. На фоне применения препарата наблюдаются улучшение когнитивной сферы и более быстрая и полноценная динамика восстановления двигательных и координаторных функций. Продолжается обсуждение целесообразности назначения Церебролизина больным с уже имеющимися эпилептическими припадками, а также исследование потенциальной возможности стимуляции эпилептогенеза. Для решения этих вопросов необходимо консолидировать усилия специалистов, занимающихся данной проблематикой, что открывает новые горизонты в изучении эффектов Церебролизина. В целом, на сегодняшний день можно сказать, что благодаря нейротрофическим и нейропротективным свойствам Церебролизин позволяет в известной степени предупреждать развитие посттравматических дегенеративных и атрофических процессов головного мозга. *

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Реклама

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга^{6,7}
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии¹



Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтрах, Австрия.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C.C., Wei S.T., Tsaia S.C., Chen X.X., Cho D.Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J.V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347

**Quality from
Austria.**

Trusted partner for
over 2 million
patients.



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933 87 02

Факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
<http://cerebrolysin.ru>

При возникновении любых неблагоприятных последствий применения препарата,
необходимо обратиться к лечащему врачу или в офис компании
Телефон: +7 (969) 051 01 53 E-mail: drugsafety.ru@everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERERUS\2020\02\385



¹ 1586-й Военный клинический госпиталь, Подольск

² Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

³ 12-й Консультативно-диагностический центр, Москва

Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии

И.В. Доровских, д.м.н., проф.¹, Ю.М. Шайдеггер², Т.А. Павлова¹, О.И. Танкова³

Адрес для переписки: Игорь Владимирович Доровских, ig.dorovskih@yandex.ru

Для цитирования: Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А., Танкова О.И. Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 14. С. 12–20. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-14-12-20

В статье рассматриваются причины и механизмы возникновения гиперпролактинемии, индуцированной приемом как нейролептиков, так и антидепрессантов, и проводится обзор современных методов купирования данного нежелательного явления.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, нейролептики, антидепрессанты, арипипразол, карипразин, брекспипразол

Актуальность

С началом эры нейролептиков первой генерации практикующие психиатры столкнулись с жалобами пациентов на сопутствующие применению этой группы препаратов нежелательные явления. Одни из них (экстрапирамидные расстройства) принимались во внимание и корректировались абсолютным большинством врачей. Другие, нейроэндокринные, в частности гиперпролактинемия (ГП), парадоксально не замечались и редко корригировались. Лечение антипсихотиками второй генерации также сопровождалось нейроэндокринными побочными эффектами, в том числе ГП, которые возникали не реже, чем на фоне приема типичных нейролептиков. Парадоксальность ситуации, однако, сохранилась. Даже осведомленность значительной части психиатров о клинических симптомах ГП, вызванной применением антипсихотиков (снижение либидо, дисменорея, галакторея, остеопороз, онкогенные риски), не способствовала активным действиям по ее устранению, сохра-

няя опасность для жизни пациентов [1]. Можно выделить несколько причин сложившейся ситуации:

- ✓ боязнь врачей устранять ГП «вслепую» из-за невозможности определить уровень пролактина в сыворотке крови ввиду слабой лабораторной базы большинства психиатрических больниц;
- ✓ легковесное отношение к ГП у части врачей и, как следствие, нежелание что-либо предпринимать;
- ✓ сложность коррекции ГП агонистами D₂-рецепторов (бромкриптином, каберголином) ввиду того, что они оказывают действие, противоположное антипсихотикам, а значит, повышают риск обострения психотической симптоматики и затягивания психоза.

Введение в клиническую практику антипсихотиков третьего поколения: арипипразола, карипразина, брекспипразола (последний не зарегистрирован в РФ) с принципиально новым механизмом действия и хорошим профилем безопасности, в том числе нейроэндокринным, позволило по-другому взглянуть на данную проблему. В клиническом

обзоре M. Solmi и соавт. (2017) классифицировали эти препараты как соединения, которые могут снижать исходный уровень пролактина [2]. В краткосрочных исследованиях частота связанных с пролактином нежелательных явлений составила для брекспипразола 1,8% (по сравнению с 0,6% для плацебо), в долгосрочных – 1,7% [3].

Эпидемиология

Показатели распространенности ГП, индуцированной антипсихотиками, варьируются в разных выборках исследований от 42 до 89% [4–7], особенно у пациентов женского пола. Так, частота этого состояния у женщин в пременопаузе колеблется от 48 до 93% [8].

Клиническая картина

ГП приводит к острым и хроническим клиническим последствиям [9], включая нарушения менструального цикла у женщин, а также галакторею и сексуальную дисфункцию [10, 11], риск развития остеопороза или снижение минеральной плотности костей [12–14], опухолей гипофиза [15], рака молочной железы [16] независимо от пола.

Патогенез

Антипсихотическая блокада D₂-рецепторов тубероинфундибулярных дофаминергических терминалов способствует сокращению выработки дофамина, который в свою очередь ослабляет ингибирование секреции



пролактина лактотропными клетками передней доли гипофиза и увеличивает секрецию пролактина [17, 18]. Интересно, что развитие ГП на фоне психофармакотерапии может быть связано с применением не только антипсихотиков, но и антидепрессантов, например антидепрессантов с серотонинергической активностью, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и некоторые трициклические соединения [19–22]. Показатели распространенности ГП, вызванной антидепрессантами, составляют 10,9–17,4% [23–25]. Ряд исследователей считают наиболее частой причиной длительной ГП применение сертралина, хотя собственное исследование не подтвердило эту точку зрения [26]. Монотерапия сертралином в средних терапевтических дозах не способствовала значимому повышению уровня пролактина. Тем не менее у 65 обследованных пациенток через шесть недель лечения наблюдались редкие клинические проявления ГП: галакторея (< 5%), задержка менструации не более месяца (6%) и олигоменорея (> 26%). Флуоксетин, пароксетин и эсциталопрам также могут провоцировать увеличение уровня пролактина [21, 22]. Имеются противоречивые сообщения и о других антидепрессантах, индуцирующих ГП [20, 27].

Есть две гипотезы патогенеза антидепрессант-индуцированной ГП. Первая – серотонин модулирует секрецию пролактина через постсинаптические 5-НТ1А-, 5-НТ1С/2-, 5-НТ2-, 5-НТ2С- и 5-НТ3-рецепторы [28–31]. Вторая – серотонин ингибирует интернейроны ГАМК, что в свою очередь приводит к снижению дофаминергического ингибирования и в конечном итоге к увеличению секреции пролактина [29]. Потенциальным фактором, влияющим на подъем уровня пролактина при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, может быть слабый метаболизм цитохрома P450, из-за чего повышается концентрация лекарственного средства в сыворотке крови. Высокий уровень пролактина наблюдается и у пациентов с пролактинсекретирующими опухолями

гипофиза. Поэтому психофармакотерапия таких больных представляет особые трудности и исследовательский интерес.

Любопытен вариант стресс-индуцированной ГП у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами. Согласно результатам собственного исследования, в среднем у 50% обследованных пациенток с паническим расстройством фоновый уровень пролактина был выше референсных значений. При этом у всех пациенток с помощью инструментальных методов исследования исключена возможная нейроэндокринная и гинекологическая патология [26]. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные литературы [32–34] и позволяют предположить, что пролактин является одним из гормонов стресса, а повышение его уровня играет определенную роль в развитии реакции тревоги. Концентрация пролактина у пациентов с паническим расстройством может также расти вследствие нарушений дофаминергической системы и в целом нейроэндокринного баланса, что ранее предполагали авторы других исследований [35]. В то же время увеличение уровня пролактина может служить подтверждением гипотезы о его стресс-индуцированной секреции [36].

Не менее интересными представляются данные о ГП у пациентов с шизофренией. Так, метаанализ, проведенный L. González-Blanco и соавт. в 2016 г., выявил ГП у пациентов обоего пола, не получавших антипсихотическую терапию [37]. J. Lally и соавт. на протяжении одного года измеряли уровень сыровоточного пролактина у пациентов с первичным психотическим эпизодом, изучая связь между ГП, полом, этнической принадлежностью, антипсихотической терапией и стрессом. Из 174 человек с первичным психотическим эпизодом, принимавших участие в исследовании, у 74 (43%) уровень пролактина был повышен, что коррелировало с такими показателями, как прием антипсихотических препаратов ($p < 0,001$) и женский пол ($p < 0,001$) [38]. Вероятно, у женщин с первичным психотическим эпизодом подобная реакция играет нейропротективную роль [39].

Примечательно, что уровень пролактина был увеличен и у 11% пациентов, не получавших лечения. С одной стороны, это меньше, чем у пациентов, принимавших антипсихотики, а с другой – значительно больше, чем среди населения в целом, где распространенность ГП составляет около 0,4%. Точная причина повышенного содержания пролактина у пациентов с первичным психотическим эпизодом не известна. Возможно, здесь имеет место уже описанная неспецифическая стресс-индуцированная реакция, как и при тревожно-фобических расстройствах, когда наряду с другими стрессорными гормонами (кортизолом и адренокортикотропным гормоном) растет и уровень пролактина. Тем не менее в уже упомянутой работе J. Lally и соавт. связь концентрации пролактина и стресса была незначительной [38].

Рекомендации по профилактике и лечению

С целью профилактики ГП и ассоциированных с ней симптомов у пациентов, вынужденных длительное время принимать антипсихотики, Испанское общество эндокринологии и питания предложило ряд рекомендаций, направленных на улучшение качества жизни таких больных и минимизацию неблагоприятных эффектов, например сексуальной дисфункции или бесплодия.

1. Тщательный сбор первичного анамнеза, в том числе установление факторов риска ГП (остеопороза, рака молочной железы, пролактиномы) у самого пациента и его родственников, выявление сексуальной дисфункции или дисменореи, галактореи или гинекомастии, планирования беременности и т.д.
2. Информирование пациента о возможных нежелательных явлениях, связанных с ГП, с целью совместного выбора наилучшей стратегии лечения и отслеживания ее эффективности и безопасности (возникновение побочных реакций).
3. Регулярный мониторинг уровня пролактина для всех пациентов, принимающих антипсихотическую терапию (в начале лечения и спустя три месяца). Отсутствие аменореи и галактореи не означает, что нет ГП. У сексуально активных пациен-



тов также должно учитываться наличие или отсутствие сексуальных дисфункций. При невысоком уровне пролактина (25–50 нг/мл) анализ следует проводить каждые полгода. При уровне пролактина более 150 нг/мл нужно исключить пролактиному (с помощью нейровизуализационных техник), а пациент должен наблюдаться у эндокринолога.

4. Измерение концентрации пролактина через три месяца после увеличения дозы или изменения антипсихотической терапии.

5. Оценка статуса гонадных гормонов с определением базальных уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и тестостерона с их мониторингом каждые шесть месяцев с целью исключения гипогонадизма при ГП.

6. Внимательное отношение к нежелательным явлениям, характерным для ГП, особенно к тем, на которые указывают сами пациенты (например, сексуальные дисфункции). Терапия для пациентов, ведущих активную сексуальную жизнь или планирующих беременность, должна быть подобрана особенно тщательно.

7. Оценка возможных изменений в молочных железах и нарушений менструального цикла у женщин в начале лечения и далее минимум раз в три месяца.

8. Определение минеральной плотности костной ткани для оценки риска возникновения переломов и развития остеопороза у пациентов, длительно получающих антипсихотическую терапию (более пяти лет) с сопутствующей ГП.

9. Измерение базального уровня витамина D раз в полгода при признаках остеопороза. Мужчины старше 50 лет и женщины в постменопаузе находятся в зоне высокого риска переломов при снижении минеральной плотности кости или остеопорозе (Т-критерий < -2,5).

Кроме того, испанские эксперты составили рекомендации по лечению пациентов с повышенным уровнем пролактина. Так, при уровне пролактина выше 50 нг/мл или клинических симптомах ГП предложено несколько стратегий в зависимости от конкретного случая. Например, сократить дозу исходного нейро-

лептика, добавить препарат с известной способностью уменьшать уровень пролактина (арипипразол) или перейти на препарат с меньшим профилем влияния на уровень пролактина. В случаях тяжелой ГП (уровень пролактина > 100 нг/мл) лечебное вмешательство требуется в любом случае, даже если нет аменореи или галактореи, из-за риска развития остеопороза, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [40].

Отечественные психиатры Л.Н. Горобец и Г.Э. Мазо разработали рекомендации, как отслеживать уровень пролактина и что предпринимать при приеме антипсихотических препаратов с высокой и низкой пролактогенной активностью [17, 18].

1. Прием антипсихотических препаратов с высокой пролактогенной активностью:

✓ достижение стабильной дозы препарата:

– при ГП и хорошем терапевтическом ответе – уменьшение дозы антипсихотических препаратов;

– при ГП и недостаточном терапевтическом ответе – замена антипсихотических препаратов (на арипипразол, кветиапин);

✓ появление клинических симптомов ГП – замена антипсихотических препаратов (на арипипразол, кветиапин).

2. Прием антипсихотических препаратов с низкой пролактогенной активностью:

✓ назначение антипсихотических препаратов, редуцирующих уровень ГП (арипипразола);

✓ назначение агонистов дофамина (бромкриптина, достинекса) при клинических признаках ГП;

✓ назначение пролактинстабилизирующих антипсихотических препаратов (арипипразола) после достижения стабильной дозы антипсихотических препаратов пациентам из группы риска.

Арипипразол

Описанные традиционно используемые стратегии коррекции ГП крайне ограничены и сопряжены со значительными трудностями подбора антипсихотика, корректора ГП и по-

следующего лабораторного контроля пролактина. Эффективность агонистов D₂-рецепторов (бромкриптина, каберголина) ослабляется из-за их действия, альтернативного антипсихотикам, что приводит к обострению психоза, необходимости пересмотра психофармакотерапии, увеличению длительности пребывания пациента в стационаре. Попытки снижения дозы антипсихотика, его замена на другой с меньшими нейроэндокринными рисками далеко не всегда успешны. Практикующий психиатр часто констатирует недостаточное качество выхода пациента из психоза и в той или иной мере сохраняющуюся ГП. Более эффективный подход – дополнительное назначение арипипразола, корректирующего вызванную антипсихотиками ГП [41–46].

Данные литературы указывают на то, что арипипразол не связан с клинически значимой ГП [47–54]. В контролируемых клинических исследованиях сообщалось о снижении исходно повышенного уровня пролактина на фоне использования арипипразола по сравнению с плацебо [48, 49, 53]. В каждом из этих исследований уровень пролактина измерялся как часть оценки безопасности арипипразола. В метаанализе Z. Hoffer и соавт. обобщены результаты 17 исследований и результаты лечения 3489 пациентов с психотическими расстройствами, которые получали арипипразол в качестве адъюванта к галоперидолу или рисперидону или в качестве основного препарата лечения психоза с сопутствующей пролактиномой. Во всех исследованиях арипипразол снижал уровень пролактина в среднем на 74,3% [55]. Рассмотрим некоторые из этих исследований более подробно.

J. Kane и соавт. изучали безопасность повышения доз арипипразола у 414 мужчин и нелактирующих небеременных женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Пациенты были рандомизированы на четыре группы лечения: две получали арипипразол 15 или 30 мг/сут, третья – галоперидол 10 мг/сут, четвертая – плацебо. Исходные средние концентрации пролактина были в пределах нормы во всех четырех группах (в диапазоне от 11,2 до 15,7 нг/мл). Однако



к концу исследования средний уровень пролактина у пациентов, получавших арипипразол, снизился на 54,8% и составил 7,1 нг/мл, тогда как у пациентов в группе галоперидола он значительно вырос до 38,2 нг/мл (на 143%) ($p \leq 0,001$) [48]. Р. Кеск и соавт. изучали эффективность и безопасность арипипразола у 262 мужчин и нелактирующих небеременных женщин в возрасте от 18 лет и старше с биполярным расстройством. Исходные уровни пролактина у пациентов как в группе плацебо, так и в группе арипипразола были в норме (в среднем 22,0 и 26,8 нг/мл соответственно). В течение последующих трех недель уровень пролактина оставался в пределах нормы, но уменьшился на 7,2 нг/мл (на 32,7%) в группе плацебо и гораздо выраженнее (на 12,7 нг/мл, или 47,4%) в группе арипипразола ($p \leq 0,05$) [56].

S. Marder и соавт. рассмотрели краткосрочные плацебоконтролируемые испытания клинического применения арипипразола. 1549 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с острыми шизофреническими или шизофреноформными рецидивами были рандомизированы на три группы. Первая группа ($n = 932$) получала арипипразол 2–30 мг/сут, вторая группа ($n = 201$) – галоперидол 5–20 мг/сут, третья группа ($n = 416$) – плацебо. У пациентов группы плацебо в течение испытания уровень пролактина существенно не изменился. У пациентов, получавших арипипразол, уровень пролактина снизился на 56,5% ($p \leq 0,01$), а у пациентов, получавших галоперидол, увеличился на 120% ($p \leq 0,01$) [51].

T. Pigott и соавт. отслеживали время наступления рецидива у 310 мужчин и небеременных женщин в возрасте от 18 лет и старше с шизофренией в анамнезе. В этом 26-недельном исследовании пациентам случайным образом назначали арипипразол 15 мг/сут или плацебо. Несмотря на предшествующий период вымывания, базовые уровни пролактина были выше нормы в обеих группах (28,0 и 30,6 нг/мл соответственно). Это свидетельствует о том, что все пациенты непрерывно принимали антипсихотические препараты на протяжении двух лет. К концу

исследования уровень пролактина в группе, получавшей арипипразол, упал на 75% (до 7 нг/мл), а в группе плацебо снизился на 42,2% (до 17,6 нг/мл) [52]. Клинические последствия аномально низкого уровня пролактина неизвестны, но ни у одного из участников этих исследований не наблюдалось уровня пролактина ниже нормы.

Пролактинпонижающее действие арипипразола – результат его уникального фармакологического и рецепторного профиля [16]. В наномолярных (нМ) концентрациях арипипразол является частичным агонистом рецепторов D_2 ($K_i = 0,34$ нМ) и 5HT_{2A} ($K_i = 3,4$ нМ) и обладает сродством к адренергическим и гистаминергическим, но не холинергическим рецепторам [57]. При модуляции рецептора арипипразол выступает в качестве частичного агониста пресинаптических авторецепторов D_2 , альтернативных сплайс-вариантов того же транскрипта мРНК. Такие сплайс-варианты состоят из коротких, промежуточных или длинных пептидов, которые по-разному экспрессируются в пре- и постсинаптических участках [57–60]. В отличие от других антипсихотических препаратов арипипразол лишь частично блокирует D_2 -рецептор, несмотря на низкое значение K_i (то есть характеризуется высоким сродством к рецептору). Рисперидон, атипичный антипсихотик, связанный с высокой частотой ГП, имеет сродство к D_2 -рецепторам в пределах, аналогичных арипипразолу ($K_i = 4$ нМ). Почти идентичны рисперидону по этому показателю оланзапин и zipразидон, которые, как сообщается, оказывают минимальное влияние на пролактин. Галоперидол, который также ассоциирован с ГП, имеет сродство к D_2 -рецепторам, практически сопоставимое с арипипразолом [59]. Время занятости рецепторов, активность и дифференциальная передача сигналов через короткие и длинные D_2 -рецепторы, очевидно, играют решающую роль в уникальной способности арипипразола снижать уровень пролактина [4, 61]. Следует подчеркнуть, что низкий K_i арипипразола может приводить к вытеснению им других антипсихотиков из связи с D_2 -рецепторами при использовании совместно с дру-

гими препаратами, тем самым изменяя антипсихотическую эффективность этих препаратов у некоторых пациентов. Однако такой механизм взаимодействия справедлив не для всех ситуаций. Препарат амисульприд, довольно часто вызывающий ГП, блокирует тубероинфундибулярные D_2 -рецепторы, находящиеся преимущественно вне гематоэнцефалического барьера. И хотя арипипразол имеет более высокое сродство ($K_i = 0,34$) к рецепторам D_2 , чем амисульприд ($K_i = 2,8$), он не может занимать достаточное количество тубероинфундибулярных D_2 -рецепторов, чтобы обратить вспять вызванную амисульпридом ГП. Данный постулат подтвердили С. Chen и соавт. [41], которые изучали эффекты восьмидельного дополнительного назначения арипипразола пациентам с ГП, вызванной рисперидоном и бензамидными антипсихотическими препаратами (амисульпридом и сульпридом). Только у одного из десяти пациентов, получавших бензамидные антипсихотики, уровень пролактина нормализовался, в то время как у 14 из 15 пациентов, принимавших рисперидон до начала исследования, уровень пролактина был в норме.

Особый интерес представляют немедленные эффекты арипипразола при его назначении вместе с антипсихотиками, вызывающими ГП, в течение первой недели смены. М. Wyerly и соавт. провели восьмидневное рандомизированное открытое исследование и оценили кратковременное влияние перехода с рисперидона или оланзапина на арипипразол в дозе 30 мг/сут на уровень пролактина у амбулаторных больных шизофренией [9].

Использовались три стратегии переключения:

- 1) немедленный переход на арипипразол с одновременной отменой оланзапина/рисперидона;
- 2) немедленное начало приема арипипразола при постепенном уменьшении дозы оланзапина/рисперидона в течение 14 дней;
- 3) постепенное титрование арипипразола при снижении дозы оланзапина/рисперидона в течение 14 дней.

Данный субанализ включал 269 пациентов: 105, ранее получавших ри-



сперидон, и 164, ранее принимавших оланзапин. Средний исходный уровень пролактина находился выше нормы для первых и в пределах нормы для вторых. После добавления арипипразола средний уровень пролактина значительно снизился ($p < 0,001$) начиная с первой недели и поддерживался до восьмой недели во всех группах независимо от предшествующего лечения. Уровень пролактина, который был повышен у пациентов, принимавших рисперидон, нормализовался в течение недели при всех трех стратегиях переклечения. Переносимость арипипразола была хорошей у всех пациентов. Купирование ГП в период перехода указывает на безопасность и потенциальную целесообразность добавления арипипразола к терапии пациентов с повышенным уровнем пролактина.

N. Yasui-Furukogi и соавт. исследовали дозозависимое влияние адъювантного назначения арипипразола на концентрацию пролактина в плазме у пациентов с рисперидон-ассоциированной ГП [62]. Арипипразол вводили 16 пациентам с шизофренией, получавшим рисперидон 2–15 мг/сут. Дозу арипипразола постепенно увеличивали с 3 до 12 мг/сут с интервалом от двух до четырех недель. Степень пролактинемии определялась до введения арипипразола (исходно) и после каждого повышения дозы. Концентрация пролактина в плазме при введении арипипразола (3, 6, 9 или 12 мг/сут) была значительно ниже, чем до начала исследования. Среднее процентное снижение на дозах арипипразола 3, 6, 9 и 12 мг/сут составило 35 ± 14 , 54 ± 17 , 57 ± 19 и $63 \pm 17\%$ соответственно. Однако ни концентрация пролактина в плазме, ни степень его снижения не отличались между дозами арипипразола 6, 9 и 12 мг/сут. У трех из восьми пациенток с аменореей состояние улучшилось после введения арипипразола в дозе 12 мг/сут. Данное исследование продемонстрировало, что дополнительное лечение арипипразолом снижает степень рисперидон-ассоциированной ГП. Эффект возникает даже при использовании арипипразола в низкой дозе (3 мг/сут) и достигает плато при дозах выше 6 мг/сут [62].

Эффективность субтерапевтических доз арипипразола для коррекции ГП, вызванной приемом антипсихотиков второго поколения, отмечена Y. Qiao и соавт. [63]. Они изучали влияние вспомогательного лечения низкими дозами арипипразола на ГП, возникшую при приеме рисперидона или палиперидона, у женщин с шизофренией в проспективном открытом рандомизированном контролируемом исследовании. Это связано с тем, что среди антипсихотических препаратов второго поколения, которые получают пациенты с шизофренией, ГП чаще вызывают именно рисперидон и палиперидон [7, 9, 16, 64, 65]. Вероятно, это объясняется их высоким сродством к D_2 -рецептору и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [22, 66]. В течение четырех недель пациентки (средний возраст $33,3 \pm 6,9$ года) принимали рисперидон или палиперидон, начав с 1 и 3 мг/сут и нарастив дозу к третьей неделе до 3–6 и 6–12 мг/сут соответственно. Средняя доза рисперидона составила $5,2 \pm 1,4$ мг/сут, палиперидона – $9,4 \pm 2,0$ мг/сут. У 60 (90,9%) женщин психическое состояние значительно улучшилось: показатель по шкале оценки позитивных и негативных синдромов снизился на 50% и составил в среднем $64,2 \pm 13,8$ балла. Однако к концу четвертой недели лечения у них была выявлена ГП (пролактин > 496 мМЕ/л, в среднем $2938 \pm 1241,1$ мМЕ/л). Пациентки были случайным образом распределены в две группы по 30 человек. Группе лечения дополнительно назначен арипипразол по 5 мг/сут в течение восьми недель. Контрольная группа адъювантного лечения не получала. Доза антипсихотического препарата поддерживалась на прежнем уровне. Последующие повторные измерения в каждой группе показали, что со временем концентрация пролактина в сыворотке крови в группе лечения снизилась ($F = 46,23$, $p < 0,001$), в то время как в контрольной группе увеличилась ($F = 5,07$, $p = 0,007$). Изменения уровня сывороточного пролактина в группе лечения в течение восьминедельного периода были дополнительно сопоставлены между комбинациями «рисперидон + арипипразол» и «палиперидон + арипипразол».

Оказалось, что уровни пролактина снижались в обоих случаях: на фоне первой комбинации – $F = 29,02$ ($p < 0,001$), второй – $F = 16,03$ ($p = 0,001$). По результатам последующего анализа, уровни пролактина в сыворотке в группе лечения были значительно ниже в конце второй ($p < 0,05$), четвертой, шестой и восьмой недель по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). Механизм ослабления ГП при использовании арипипразола, по мнению авторов исследования, обусловлен его более высоким сродством к рецептору дофамина по сравнению с рисперидоном и палиперидоном и его уникальными характеристиками как частичного агониста D_2 -рецептора [56, 67, 68]. Когда арипипразол вводят вместе с рисперидоном и палиперидоном, он может конкурировать с ними и ингибировать их действие, а также работать как частичный агонист дофамина в условиях его дефицита, индуцированного антипсихотическими средствами, и тем самым устранять ГП [60]. Он действует как функциональный антагонист D_2 -рецепторов при избытке дофамина, но проявляет функциональный агонизм к D_2 -рецепторам в гиподопаминергических условиях [66]. Кроме того, снижение уровня пролактина во время дополнительной терапии арипипразолом может быть связано с отсутствием постоянной модификации нейроэндокринных механизмов [69]. Таким образом, низкие дозы арипипразола в качестве вспомогательного средства эффективны для купирования ГП, вызванной рисперидоном и палиперидоном, у женщин, страдающих шизофренией, без повышения риска побочных эффектов.

Несколько иные результаты о дозозависимом эффекте арипипразола были получены J. Chen и соавт. [43]. В ходе исследования пациентам с ГП, вызванной рисперидоном, назначали арипипразол по 5, 10 или 20 мг/сут или плацебо. Восьминедельное лечение показало, что все три дозы арипипразола быстро (в течение первых двух недель лечения) и значительно снижали уровень пролактина, однако ответ на лечение был гораздо выше в группах, получавших



10 и 20 мг/сут, чем в группах, получавших 5 мг/сут.

Арипипразол может использоваться в качестве препарата первой линии терапии психотических больных с сопутствующей онкогенной ГП. Прежде всего интересны два отчета, в которых арипипразол уменьшал уровень пролактина у пациентов с пролактиномой. В. Freeman и соавт. сообщают о лечении пациентки с шизофренией и уровнем пролактина более 170 нг/мл [70]. При МРТ головного мозга выявлена опухоль гипофиза, затрагивающая зрительный перекрест. Попытка коррекции ГП каберголином усугубила психоз, вынудив перейти на монотерапию арипипразолом в дозе 30 мг/сут. Спустя две недели психоз был купирован, а через четыре месяца уровень пролактина снизился до 4,79 нг/мл. С. Steinhagen описал дебют психоза у 40-летней пациентки, у которой после шести месяцев лечения рисперидоном 2,25 мг/сут появилась клиника ГП и частые головные боли [71]. По результатам МРТ диагностировано новообразование гипофиза. Рисперидон заменен на арипипразол 15 мг/сут. Через две недели галакторея и цефалгия разрешились, а дозу арипипразола увеличили до 30 мг/сут. Спустя четыре недели уровень пролактина снизился на 97,5% до 1,8 нг/мл. В итоге после трех месяцев лечения купирован и психоз. Представляется интересным применение арипипразола для коррекции ГП, индуцированной антидепрессантами. Арипипразол снижает уровень пролактина благодаря агонизму к D_2 -рецепторам, а также частичному агонизму к 5-НТ1А- и/или антагонизму к 5-НТ2А-рецепторам [67, 72–75].

Т. Луо и соавт. представили клиническое наблюдение о коррекции арипипразолом дулоксетин-ассоциированной ГП: 18-летняя женщина с большим депрессивным расстройством получала 100 мг сертралина один раз в день [76]. Через две недели у нее развилась галакторея. Биохимические анализы крови выявили повышение уровня пролактина до 241 нг/мл. Физиологические причины и дополнительные факторы, которые могли повлиять на уровень пролактина, были исключены. В связи

с этим сертралин путем кросс-титрации был заменен на миртазапин, после чего галакторея прекратилась, но ввиду развившейся седации миртазапин был заменен на дулоксетин в дозе 40 мг два раза в день. Через две недели у пациентки вновь обнаружилось выделение из молочных желез, нарушения менструального цикла, а уровень пролактина в сыворотке крови составил 205 нг/мл. После чего доза дулоксетина была снижена до 60 мг однократно, а также был назначен арипипразол 2,5 мг/сут с последующей титрацией до 5 мг/сут. Через две недели галакторея прекратилась и уровень пролактина опустился до 118 нг/мл. Через восемь недель уровень пролактина равнялся уже 39 нг/мл, восстановился менструальный цикл. После завершения антидепрессивной терапии уровень пролактина нормализовался (19 нг/мл) [76].

Карипразин

В краткосрочных и долгосрочных исследованиях показано, что карипразин снижает средние уровни пролактина от исходного до конечного значения в диапазоне от -13,4 до -17,1 нг/мл [2].

В годичном открытом исследовании оценивалась долгосрочная безопасность и переносимость карипразина 3–9 мг/сут у взрослых пациентов с шизофренией. За время наблюдения средняя масса тела больных выросла на 1,5 кг, уровень пролактина несколько уменьшился (на 15,3 нг/мл), а показатели эффективности лечения оставались стабильными [77].

По результатам исследования применения карипразина у пациентов с шизофренией в течение 48 недель, средний уровень пролактина снизился по сравнению с исходным значением. Серьезные изменения массы тела (более 7% от исходного) носили разнонаправленный характер: у 33% пациентов масса тела увеличилась (в среднем на 1,87 кг), у 8% – уменьшилась [78, 79].

У пациентов, получавших карипразин, не возникали нежелательные явления в связи с повышением уровня пролактина, которые требовали бы неотложной помощи. Среднее снижение уровня пролактина от исходного отмечалось во всех группах лечения, за исключением

группы рисперидона, а о ГП не заявлялось [80].

В целом, в клинических исследованиях наблюдался лишь незначительный рост в контрольных диапазонах уровня пролактина на фоне применения карипразина и не сообщалось о лекарственной ГП. Более того, в клинических краткосрочных и открытых исследованиях снижение уровня пролактина было более выраженным у женщин по сравнению с мужчинами, тогда как в экспериментальных исследованиях у самок крыс уровень пролактина был повышен. Снижение уровня пролактина у пациентов с шизофренией и манией (когда лечение первой линии включает антипсихотики), наиболее вероятно, происходило из-за прекращения приема ранее назначенного антипсихотика, потенциально способного вызывать рост концентрации пролактина [80].

В клинических исследованиях не наблюдалось повышения уровня пролактина у пациентов с шизофренией, получавших карипразин, и не сообщалось о развитии лекарственной ГП. Таким образом, ГП и связанные с увеличением уровня пролактина симптомы, в частности галакторея, аменорея и гинекомастия, по-видимому, не характерны для карипразина, в отличие от некоторых других антипсихотических препаратов. Кроме того, исследования не выявили негативного влияния карипразина на функцию почек [80].

Заключение

Ввиду различий в продолжительности, параметрах и методологии исследований косвенные сравнение препаратов следует проводить с осторожностью. Однако сопоставление эффектов карипразина, брекспипразола и арипипразола оправданно с учетом сходства механизма их действия (частичный агонизм D_2 -рецептора), особенно в свете разработки новых стратегий коррекции нейроэндокринных побочных явлений психофармакотерапии, описанных в статье. Наиболее изученный из этих трех препаратов арипипразол представляется удобным, безопасным и простым корректором ГП. *



Литература

1. Lu M.L., Shen W.W., Chen C.H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32. № 8. P. 1978–1981.
2. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017. Vol. 13. P. 757–777.
3. Ivkovic J., Lindsten A., George V. et al. Effect of brexpiprazole on prolactin: an analysis of short- and long-term studies in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2019. Vol. 39. № 1. P. 13–19.
4. Halbreich U., Kahn L.S. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects // *J. Psychiatr. Pract.* 2003. Vol. 9. № 5. P. 344–353.
5. Johnsen E., Jørgensen H.A. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials // *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. ID 31.
6. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66. № 6. P. 761–767.
7. Wang Z.M., Xiang Y.T., An F.R. et al. Frequency of hyperprolactinemia and its associations with demographic and clinical characteristics and antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China // *Perspect. Psychiatr. Care*. 2014. Vol. 50. № 4. P. 257–263.
8. Seeman M.V. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. № 8. P. 1324–1333.
9. Byerly M.J., Marcus R.N., Tran Q.V. et al. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study // *Schizophr. Research*. 2009. Vol. 107. № 2–3. P. 115–338.
10. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28. Suppl. 2. P. 109–123.
11. Wieck A., Haddad P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review // *Br. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 182. P. 199–204.
12. Kishimoto T., Watanabe K., Shimada N. et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. № 3. P. 385–391.
13. Meaney A.M., Smith S., Howes O.D. et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 503–508.
14. Naidoo U., Goff D.C., Klibanski A. et al. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28. Suppl. 2. P. 97–108.
15. Szarfman A., Tonning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26. № 6. P. 748–758.
16. Holt R.L., Abdelrahman T., Hirsch M. et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness // *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24. № 6. P. 867–873.
17. Буланов В.С., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Синдром нейролептической гиперпролактинемии у больных с параноидной шизофренией и его коррекция каберголином // *Современная терапия психических расстройств*. 2016. № 1. С. 17–23.
18. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 10. С. 122–130.
19. Ashton A.K., Longdon M.C. Hyperprolactinemia and galactorrhea induced by serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting antidepressants // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164. № 7. P. 1121–1122.
20. Coker F., Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management // *CNS Drugs*. 2010. Vol. 24. № 7. P. 563–574.
21. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia // *Mayo Clin. Proc.* 2005. Vol. 80. № 8. P. 1050–1057.
22. Torre D.L., Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007. Vol. 3. № 5. P. 929–951.
23. Kim S., Park Y.M. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 12. ID e82749.
24. Papakostas G.I., Miller K.K., Petersen T. et al. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. № 6. P. 952–957.
25. Park Y.M. Serum prolactin levels in patients with major depressive disorder receiving selective serotonin-reuptake inhibitor monotherapy for 3 months: a prospective study // *Psychiatry Investig.* 2017. Vol. 14. № 3. P. 368–371.
26. Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р. Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином и перидиазином // *Современная терапия психических расстройств*. 2019. № 2. С. 9–16.
27. Schroeder K., Huber C.G., Jahn H. et al. Mirtazapine-induced galactorrhea: a case report // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 25. № 2. P. E13–14.
28. Arya D.K. Extrapyramidal symptoms with selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. J. Psychiatry*. 1994. Vol. 165. № 6. P. 728–733.



29. *Emiliano A.B., Fudge J.L.* From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions // *Neuropsychopharmacology*. 2004. Vol. 29. № 5. P. 833–846.
30. *Jørgensen H., Knigge U., Warberg J.* Involvement of 5-HT₁, 5-HT₂, and 5-HT₃ receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan // *Neuroendocrinology*. 1992. Vol. 55. № 3. P. 336–343.
31. *Rittenhouse P.A., Levy A.D., Li Q. et al.* Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1c/2} receptors // *Endocrinology*. 1993. Vol. 133. № 2. P. 661–667.
32. *Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L., Nutt D.J.* Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO₂ challenge? // *J. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 252–259.
33. *Ströhle A., Holsboer F., Rupprecht R.* Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder // *Neuropsychopharmacology*. 2000. Vol. 22. № 3. P. 251–256.
34. *Zwanzger P., Eser D., Aicher S. et al.* Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study // *Neuropsychopharmacology*. 2003. Vol. 28. № 5. P. 979–984.
35. *Хасанова Д.Р., Ваганова Г.Р., Житкова Ю.В. и др.* Некоторые особенности секреции пролактина у больных с паническими атаками различной тяжести // *Неврологический вестник*. 2004. Т. 36. Вып. 1–2. С. 53–58.
36. *Попова Е.В., Тиньков А.А., Никоноров А.А. и др.* Влияние пролактина на иммунитет при стрессе // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016. № 1. С. 14–19.
37. *González-Blanco L., Greenhalgh A.M.D., Garcia-Rizo C. et al.* Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 174. № 1–3. P. 156–160.
38. *Lally J., Ajnakina O., Stubbs B. et al.* Hyperprolactinaemia in first episode psychosis – a longitudinal assessment // *Schizophr. Res.* 2017. Vol. 189. P. 117–125.
39. *Delgado-Alvarado M., Tordesillas-Gutierrez D., Ayesa-Arriola R. et al.* Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naïve first-episode psychosis female patients // *Arch. Womens Ment. Health*. 2019. Vol. 22. № 3. P. 367–373.
40. *Montejojo A.L., Arango C., Bernardo M. et al.* Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia // *Rev. Psiquiatr. Salud Ment. (Barc.)*. 2016. Vol. 9. № 3. P. 158–173.
41. *Chen C.K., Huang Y.S., Ree S.C., Hsiao C.C.* Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010. Vol. 34. № 8. P. 1495–1499.
42. *De Bartolomeis A., Tomasetti C., Iasevoli F.* Update on the mechanism of action of aripiprazole: translational insights into antipsychotic strategies beyond dopamine receptor antagonism // *CNS Drugs*. 2015. Vol. 29. № 9. P. 773–799.
43. *Chen J.X., Su Y.A., Bian Q.T. et al.* Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. Vol. 58. P. 130–140.
44. *Meng M., Li W., Zhang S. et al.* Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials // *Shanghai Arch. Psychiatry*. 2015. Vol. 27. № 1. P. 4–17.
45. *Tewksbury A., Olander A.* Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Ment. Health Clin.* 2016. Vol. 6. № 4. P. 185–190.
46. *Tuplin E.W., Holahan M.R.* Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity // *Curr. Neuropharmacol.* 2017. Vol. 15. № 8. P. 1192–1207.
47. *El-Sayeh H.G., Morganti C., Adams C.E.* Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review // *Br. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 189. P. 102–108.
48. *Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R. et al.* Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. № 9. P. 763–771.
49. *Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al.* Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 6. № 4. P. 325–337.
50. *Lee B.H., Kim Y.K., Park S.H. et al.* Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 30. № 4. P. 714–717.
51. *Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al.* Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 61. № 2-3. P. 123–136.
52. *Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al.* Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. № 9. P. 1048–1056.
53. *Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al.* Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. № 7. P. 681–690.
54. *Shim J.C., Shin J.G., Kelly D.L. et al.* Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164. № 9. P. 1404–1410.
55. *Hoffer Z.S., Roth R.L., Mathews M.* Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorogenic hyperprolactinemia // *Psychosomatics*. 2009. Vol. 50. № 4. P. 317–324.
56. *Keck P.E.Jr., Calabrese J.R., McIntyre R.S. et al.* Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. № 10. P. 1480–1489.
57. *Semba J., Watanabe A., Kito S., Toru M.* Behavioural and neurochemical effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on dopaminergic mechanisms in rat brain // *Neuropharmacology*. 1995. Vol. 34. № 7. P. 785–791.
58. *Dal Toso R., Sommer B., Ewert M. et al.* The dopamine D₂ receptor: two molecular forms generated by alternative splicing // *EMBO J.* 1989. Vol. 8. № 13. P. 4025–4034.



59. DeLeon A., Patel N.C., Crismon M.L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability // *Clin. Ther.* 2004. Vol. 26. № 5. P. 649–666.
60. Giros B., Sokoloff P., Martres M.P. et al. Alternative splicing directs the expression of two D₂ dopamine receptor isoforms // *Nature*. 1989. Vol. 342. № 6252. P. 923–926.
61. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 302. № 1. P. 381–389.
62. Yasui-Furukori N., Furukori H., Sugawara N. et al. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30. № 5. P. 596–599.
63. Qiao Y., Yang F., Li C. et al. Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone // *Psychiatry Res.* 2016. Vol. 237. P. 83–89.
64. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs*. 2004. Vol. 64. № 20. P. 2291–2314.
65. Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review // *CNS Drugs*. 2014. Vol. 28. № 5. P. 421–453.
66. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // *Hum. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 25. № 4. P. 281–297.
67. Bowles T.M., Levin G.M. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug // *J. Ann. Pharmacother.* 2003. Vol. 37. № 5. P. 687–694.
68. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacology*. 2003. Vol. 28. № 8. P. 1400–1411.
69. Schlösser R., Gründer G., Anghelescu I. et al. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels // *Neuropsychobiology*. 2002. Vol. 46. № 1. P. 33–40.
70. Freeman B., Levy W., Gorman J.M. Successful monotherapy treatment with aripiprazole in a patient with schizophrenia and prolactinoma // *J. Psychiatr. Pract.* 2007. Vol. 13. № 2. P. 120–124.
71. Steinhagen C.K. Normalization of prolactin with aripiprazole in a patient with psychotic depression and a comorbid pituitary microadenoma // *Psychosomatics*. 2007. Vol. 48. № 4. P. 350–351.
72. Di Sciacio G., Riva M.A. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. Vol. 11. P. 2635–2647.
73. Jordan S., Koprivica V., Chen R. et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 441. № 3. P. 137–140.
74. Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M. et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes // *Neuropsychopharmacology*. 1999. Vol. 20. № 6. P. 612–627.
75. Urban J.D., Vargas G.A., von Zastrow M., Mailman R.B. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D₂ receptor-mediated signaling pathways // *Neuropsychopharmacology*. 2007. Vol. 32. № 1. P. 67–77.
76. Luo T., Liu Q.S., Yang Y.J., Wei B. Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: a case report // *J. Affect. Disord.* 2019. Vol. 250. P. 330–332.
77. Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. et al. Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // *CNS Spectrums*. 2018. Vol. 23. № 1. P. 39–50.
78. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // *Adv. Ther.* 2013. Vol. 30. № 2. P. 102–113.
79. Durgam S., Greenberg W.M., Li D. et al. Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week extension study // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2017. Vol. 234. № 2. P. 199–209.
80. Reagila (cariprazine): assessment report / European Medicines Agency, 2017 // www.ema.europa.eu.

New Strategy of Correcting Undesirable Neuroendocrine Effects of Psychopharmacotherapy

I.V. Dorovskikh, PhD, Prof.¹, Yu.M. Shaydegger², T.A. Pavlova¹, O.I. Tankova³

¹ 1586th Military Clinical Hospital, Podolsk

² National Science Center for Addiction – branch of FSBI ‘V.P. Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology’ MOH Russia, Moscow

³ 12th Consultative and Diagnostic Center, Moscow

Contact person: Igor V. Dorovskikh, ig.dorovskikh@yandex.ru

The article discusses various causes and mechanisms of hyperprolactinemia induced by both neuroleptics and antidepressants, and reviews modern methods of relieving this undesirable phenomenon.

Key words: hyperprolactinemia, neuroleptics, antidepressants, aripiprazole, cariprazine, brexpiprazole

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НЕЙРОФОРУМА 2020

- Нейронауки: вызовы современности
- Новые подходы к диагностике сосудистых заболеваний мозга
- Болезнь Паркинсона и расстройства движений: инновации и перспективы
- Нервно-мышечные болезни: современные алгоритмы диагностики наследственных и приобретенных полиневропатий
- Достижения отечественной и зарубежной науки в лечении демиелинизирующих заболеваний нервной системы
- Эпилепсия: новые тренды, новая классификация
- Инновации в нейрореабилитации: роботы, виртуальная реальность, интерфейс «мозг – компьютер», искусственный интеллект
- Последние достижения эндоскопической нейрохирургии при спинальной и краниальной патологии
- Междисциплинарные проблемы организации и оказания помощи пациентам с хроническими нарушениями сознания
- Новые медицинские технологии в неврологии

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА В 2020 ГОДУ

- История изучения болезни Паркинсона и расстройств движений
- Ранние биомаркеры болезни Паркинсона
- Клинический полиморфизм болезни Паркинсона
- Современные технологии нейромодуляции в лечении болезни Паркинсона
- Возможности персонализированной фармакотерапии болезни Паркинсона
- Реабилитация при расстройствах движений
- Новые генетические и клеточные технологии при расстройствах движений
- Инновационные подходы к лечению расстройств движений: от эксперимента к клинике

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Научный центр неврологии
- Министерство науки и высшего образования
- Российская академия наук
- Федеральный научный центр рассеянного склероза Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений
- Общество помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений
- Общество специалистов по нервно-мышечным болезням
- Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу
- Сколковский институт науки и технологий
- Компания «Нейроботикс»
- МГУ им. М.В. Ломоносова

КОНТАКТЫ

КОЗЕЕВА ЕЛЕНА

Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 179

Моб. +7 (929) 674-74-97

Email: info@myneurology.ru



Проблема выбора тактики ведения пациентов с болью в нижней части спины и высоким сердечно-сосудистым риском

Д.С. Касаткин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Дмитрий Сергеевич Касаткин, mirsil@mail.ru

Для цитирования: Касаткин Д.С. Проблема выбора тактики ведения пациентов с болью в нижней части спины и высоким сердечно-сосудистым риском // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 14. С. 22–27.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-14-22-27

Боль в нижней части спины (поясничная дорсопатия) – одна из самых частых дифференциально-диагностических проблем, встречающихся в практике невролога и врача общей практики. Выбор тактики ведения особенно затруднен при повышенном риске развития побочных реакций. В статье проанализированы данные литературы и рассмотрен пример успешного использования коанальгетической терапии у пациентки с высоким риском сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, нестероидные противовоспалительные препараты, нежелательные побочные реакции, дипиридамол

Боль в нижней части спины (поясничная дорсопатия) – одна из самых частых дифференциально-диагностических проблем, встречающихся в практике невролога и врача общей практики. По данным различных метаанализов и обзоров, распространенность боли в спине в среднем в популяции составляет до 18%, а среди людей среднего и пожилого возраста (от 40 до 80 лет) – до 40% [1]. Несмотря на обилие информации о диагностике, в том числе дифференциальной, и дифференцированной терапии боли в спине, каждый раз перед врачом встает вопрос об использовании этих сведений для разработки алгоритма ведения конкретного пациента. С учетом ограниченности времени на поликлиническом приеме,

относительно редкой встречаемости специфических болей в спине и расхождений в подходах разных неврологических школ к диагностике и лечению ситуация еще более усложняется. Проведенный В. Коем и соавт. анализ различных европейских рекомендаций по данному вопросу показал, что с аналогичными проблемами сталкиваются и европейские коллеги [2]. Для унификации действий врача при диагностике и стратификации рисков был рекомендован обновленный алгоритм по ведению пациентов с болью в нижней части спины.

Алгоритм диагностики

На первом этапе диагностики необходимо убедиться в отсутствии у пациента признаков повреждения или вовлечения спинномозгового

корешка, поскольку это существенно меняет спектр необходимых дообследований и тактику дальнейшего ведения. Заподозрить вовлеченность нервного ствола позволяют сопутствующие жалобы на боль в ноге ниже колена, причем боль в ноге сильнее боли в спине, она иррадирует в стопу или пальцы ноги, а в стопе наблюдается онемение или парестезии [2]. Следует отметить, что простреливающий характер боли может свидетельствовать и о поражении межпозвоноковых (фасеточных) суставов или связочного аппарата позвоночника [3], поэтому нужно верифицировать жалобы, осмотрев пациента. К наиболее показательным объективным симптомам относятся прямой и перекрестный тесты Ласега, а также объективная гипестезия в соответствующей области и слабость отдельной группы мышц [4]. Для применения в клинической практике может быть рекомендована шкала вероятной радикулопатии (табл. 1) [5], согласно которой сумма 5 и более баллов свидетельствует о вовлеченности корешка и считается объективным показанием для проведения нейровизуализационных исследований, причем наиболее оправданно использование магнитно-резонансной томографии [4].



На втором этапе традиционно осуществляется поиск «красных флажков» – симптомов, позволяющих предположить специфический характер боли. К наиболее часто встречающимся причинам специфической боли в амбулаторной практике в странах с высоким и средним уровнем достатка относятся переломы (1,3–4%), спондилолистез (3%), онкологическая патология, чаще метастазы (0,3–0,7%), анкилозирующий спондилит (0,2–0,3%) [6]. Подобные симптомы неоднократно упоминались в различных публикациях [7]. Однако, несмотря на очевидность перечня, не все признаки имеют достаточный уровень различительной активности. Проведенные метаанализы позволили уточнить те из них, которые обладают достаточной предиктивностью [8]. Так, травматическое повреждение структур позвоночного столба можно заподозрить при травме с падением в анамнезе, пожилom возрасте, дефиците массы тела, длительном приеме глюкокортикостероидов, ушибе или садине поясничной области [8]. Предполагать опухолевый процесс следует только при одном факторе – опухоль в анамнезе. Другие потенциальные признаки (потеря массы тела, ночной характер боли) не показали различительной значимости при проспективном наблюдении [8]. Для спондилолистеза симптомами, имеющими существенную чувствительность и специфичность, являются флуктуация при пальпации остистых отростков позвонков, положительный тест пассивного разгибания нижних конечностей в тазобедренных суставах в положении на животе [9], а также положительный тест «качания поясницы» (пациент лежит на спине с согнутыми в коленных и тазобедренных суставах ногами, мягкое нажатие на колени, приводящее к избыточному сгибанию позвоночника в поясничном отделе, вызывает болезненные ощущения) [10]. Не следует забывать, что боль в нижней части спины может быть не только специфической, но и висцеральной (то есть возникать при поражении

кишечника, почек, поджелудочной железы) [2].

Новый шаг в дифференциальном алгоритме – определение склонности к хронизации боли, что может существенно повлиять на дальнейшую тактику ведения пациента. Наиболее значимыми факторами, способствующими хронизации, являются склонность к катастрофизации боли (отношение шансов 7,63 (3,70–15,74)) и избегающее поведение/робость (отношение шансов 4,64 (1,57–13,71)) [11]. Для упрощения диагностики таких факторов может быть полезен опросник склонности к хронизации STarT Back (табл. 2), когда сумма баллов больше 4 расценивается как высокая вероятность хронизации [12]. Подобная ситуация требует раннего назначения препаратов, в частности антидепрессантов, и проведения индивидуальной психотерапии [13].

Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении боли

В лечении острой боли в нижней части спины ведущую роль игра-

ют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их использование позволяет уменьшить выраженность боли и повысить активность пациентов [14], что наряду с рекомендациями по коррекции образа жизни, формированию правильного стереотипа движений, лечебной физкультуре существенно улучшает качество жизни. Применение НПВП в Российской Федерации регламентировано клиническими рекомендациями [15], которые постулируют, что все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) имеют равный анальгетический эффект, а прием более высоких доз позволяет обеспечить более выраженное обезболивающее действие. Дифференцированное назначение НПВП зависит преимущественно от наличия или отсутствия различных рисков, доступности препаратов и индивидуальных предпочтений пациентов [16]. В основном использование НПВП ограничивает их токсическое действие на желудочно-кишеч-

Таблица 1. Шкала вероятной радикулопатии

Признак	Балл
Чувствительные нарушения: онемение или парестезии в ноге	1
Боль с иррадиацией ниже колена	2
Боль в ноге сильнее, чем в пояснице	2
Положительный симптом Ласега или Мацкевича	3
Неврологический дефицит: анестезия/арефлексия/парез	2

Таблица 2. Опросник риска хронизации боли в спине STarT Back

Признак	Балл
Моя боль в спине иррадиировала в ногу	1
У меня была боль в плече или шее	1
Я мог проходить только короткие дистанции из-за боли	1
Я одевался медленнее из-за боли	1
Для людей с такой болью, как у меня, быть физически активным небезопасно	1
По поводу этой боли меня посещали тревожные мысли	1
Я чувствую, что моя боль ужасна, и, наверное, мне уже не будет лучше	1
Я перестал получать удовольствие от того, что мне нравилось раньше	1



ный тракт, сердечно-сосудистую систему и почки.

Определить риск возникновения нежелательных явлений со стороны пищеварительной или сердечно-сосудистой системы можно с помощью специфической шкалы оценки рисков, которая позволяет стратифицировать больных в группу низкого (менее 1,5%), умеренного (1,5–10%) и высокого (более 10%) риска возникновения патологии [17]. Согласно шкале риска развития НПВП-гастропатии, пациенты относятся к группе высокого риска, если получают антикоагулянты или имеют в анамнезе желудочное или кишечное кровотечение. Умеренный риск регистрируется, если у пациентов есть один или два признака из нижеперечисленных: возраст 60 лет и старше, прием ацетилсалициловой кислоты или глюкокортикостероидов, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта или длительная диспепсия в анамнезе. Если таких признаков больше двух, пациенты относятся к группе высокого риска.

Аналогичным образом проводится стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Если пациенты страдают сахарным диабетом или имеют инфаркт миокарда в анамнезе, они относятся к группе высокого риска. В эту группу также попадают больные с высоким риском развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших десяти лет (выше 5% по шкале оценки риска коронарных событий (Systematic COronary Risk Evaluation – SCORE)). У пациентов с риском по шкале SCORE от 2 до 5% риск развития кардинальных побочных реакций умеренный. Исходя из этого использование НПВП у мужчин старше 55 лет и женщин старше 60 лет, особенно курящих, с высокой степенью вероятности будет сопряжено с высокими рисками развития осложнений.

Гепатотоксичность в большинстве случаев является идиосинкратической реакцией и зависит только от индивидуальной чувствительности к препарату. При ее возник-

новении требуется терапия печеночной недостаточности и замена на НПВП другого химического класса [18].

Шкала нефротоксичности в настоящее время находится в разработке. Однако в группу риска входят больные сахарным диабетом, артериальной гипертензией, рабдомиолизом в течение последних шести месяцев и уже имеющейся хронической болезнью почек [19, 20].

В зависимости от стратификации пациента в ту или иную группу по степени риска меняется спектр потенциально безопасных для них НПВП [15]. Так, при высокой степени желудочно-кишечного риска рекомендован прием селективных в отношении циклооксигеназы 2 препаратов (целекоксиба, эторикоксиба) [15] в сочетании с ингибиторами протонной помпы (рабепразолом) для профилактики НПВП-гастропатии [21] или ребамипидом для профилактики НПВП-гастропатии и НПВП-интестинопатии [22]. При этом следует учитывать, что наиболее точным методом доказательства безопасности препарата являются не биохимические данные относительно степени блокирования ферментов и преимущественная селективность, а данные клинических исследований и длительные постмаркетинговые наблюдения в реальной популяции.

Относительно безопасными могут быть и неселективные препараты, в частности декскетопрофен трометамол (Дексалгин) [23] и короткодействующая форма ацеклофенака [24]. При высоком сердечно-сосудистом риске рекомендовано применять некоторые НПВП (напроксен и целекоксиб) или избегать назначения НПВП вообще [15]. Согласно данным метаанализа, ряд препаратов, в том числе эторикоксиб, рофекоксиб и диклофенак, повышают риск развития хронической сердечной недостаточности и инфаркта миокарда и должны быть исключены из протоколов ведения пациентов с болью в спине и высоким сердечно-сосудистым риском [25]. Однако ряд препаратов, например флурбипрофен

и декскетопрофен трометамол (Дексалгин) [23, 26], в наблюдательных исследованиях показали относительно низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциально могут быть использованы у данной когорты пациентов. Сложность ситуации обусловлена также тем, что метаанализы 2017 и 2018 гг. не подтвердили безопасность напроксена [27] и целекоксиба [28] в реальной клинической практике.

Группа высокого сердечно-сосудистого риска интересна еще и тем, что, исходя из данных SCORE, в нее с большей или меньшей вероятностью попадает большинство амбулаторных пациентов старше 55 лет с болью в спине. Существенное ограничение спектра или полная невозможность использования НПВП у данной когорты больных [15] приводит к терапевтически тушковой ситуации. Дополнительным фактором, ограничивающим назначение НПВП, является взаимодействие большинства препаратов, в том числе напроксена [29], с ацетилсалициловой кислотой, традиционно применяемой в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий [30]. Кроме того, НПВП влияют на эффективность антигипертензивных препаратов, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков [31].

На данный момент в экспертном сообществе отсутствует четкая и однозначная позиция по ведению пациентов с болью в спине при высоком риске сердечно-сосудистых событий, хотя в данном случае длительность использования и суммарные дозы НПВП, вероятно, не столь велики, как в случае остеоартрита или ревматоидного артрита. Между тем имеется достаточное количество сведений из реальной клинической практики, что риск инфаркта существенно повышается уже после первой недели приема НПВП [28]. Некоторые авторы предлагают применять местные формы НПВП [32] или препараты с хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности в минимальных



дозах. Однако в этом случае целесообразность терапии ставится под сомнение из-за повышения рисков без явной пользы для пациентов. Другим вероятным способом решения проблемы может стать назначение лекарственных препаратов, которые обладают собственной анальгетической активностью либо существенно повышают анальгетический эффект НПВП без влияния на риск кардиоваскулярных событий, – так называемая концепция коанальгезии. В качестве дополнительных средств могут выступать высокодозные нейротропные витамины группы В (например, цианокобаламин [33]), миолитики [34, 35] или симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow-Active Drug in Osteoarthritis – SYSADOA) [36].

Относительно новым методом может считаться использование препаратов, влияющих на обмен аденозина, в том числе ингибиторов фосфодиэстеразы [37], и в частности дипиридамола (препарата Курантил N). Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование перорального препарата аденозина при острых неспецифических болях в спине показало быстрое и значимое снижение выраженности боли в группе препарата на седьмой день исследования, что позволяет предположить эффективность других средств, влияющих на обмен аденозина, в лечении данного типа боли [38]. Еще одной дополнительной опцией для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и периодической болью в нижней части спины является замена основной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты)

на дипиридабол (Курантил N). Это позволит, с одной стороны, создать достаточный пул аденозина в области задних рогов спинного мозга и обеспечить дополнительное обезболивание, а с другой – избежать негативных аспектов взаимодействия с НПВП в случае их назначения.

Клинический случай

Женщина 65 лет обратилась в связи с ноющими и тянущими болями в спине с иррадиацией по задней поверхности правого бедра до подколенной ямки, ощущением скованности в спине. Боль периодически беспокоит на протяжении нескольких лет, текущее ухудшение возникло два дня назад и связано с подъемом тяжестей в неудобной позе (поднимала внучку). Пациентка лечилась самостоятельно: применяла местные НПВП без значительного эффекта. Из анамнеза жизни известно, что 15 лет назад пациентка перенесла радикальную мастэктомию по поводу рака молочной железы T2N0M0, далее несколько курсов химиотерапии, четыре месяца назад консультирована онкологом, данных о рецидиве не получено. В течение последних семи лет постоянно принимала антигипертензивные препараты (лизиноприл, амлодипин, индапамид), на фоне которых артериальное давление не поднималось выше 140/80 мм рт. ст. Помимо этого принимала защищенную кишечнорастворимую форму ацетилсалициловой кислоты. По данным амбулаторной карты, уровень креатинина составлял 86 мкмоль/л (по формуле СКД-ЕРІ 61 мл/мин/1,73 м²), что соответствует признакам

повреждения почек с начальным снижением скорости клубочковой фильтрации почек (II стадия хронической болезни почек [39]), уровень холестерина 8,0 ммоль/л. По данным фиброгастродуоденоскопии четыре года назад, установлен эрозивный гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (++)), проведена эрадикационная терапия. С тех пор изжога и боли в эпигастрии не беспокоили. В статусе: двусторонняя пирамидная недостаточность, легкая вестибулярная атаксия, выраженное защитное мышечное напряжение в нижней части спины, уплощение поясничного лордоза, ограничение сгибания в поясничном отделе вперед. В соматическом статусе: небольшие отеки ног, в остальном без признаков патологии, индекс массы тела – 29,4 кг/м².

При оценке данных статуса и анамнеза установлено, что у пациентки нет объективных данных в поддержку радикулопатии, однако имеется «красный флажок» – опухоль молочной железы в анамнезе. В этой связи ей выполнена магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника, по данным которой установлен выраженный дегенеративный процесс в позвоночнике, многоуровневые протрузии (L3–L4, L4–L5, L5–S1). Данных, подтверждающих деструкцию позвонков и объемный процесс, не получено. Результат при заполнении опросника STarT Back – 4 балла (умеренный риск хронизации), выраженность боли по визуальной аналоговой шкале – 6 баллов. Анализ факторов риска развития нежелательных явлений показал у пациентки высокий риск желудочно-кишечных осложнений (3 балла – эрозивно-язвенный анамнез, возраст старше 60 лет и прием ацетилсалициловой кислоты) и высокий сердечно-сосудистый риск (6% по SCORE – возраст 65 лет, не курит, артериальное давление до 140/80 мм рт. ст., холестерин 8 ммоль/л).

Выбор препаратов для терапии боли у данной пациентки существенно ограничен, боль носит рецидивирующий характер, поэтому

Продемонстрирован положительный эффект сочетания нестероидных противовоспалительных препаратов с некоторыми лекарственными средствами, например дипиридамолом (препаратом Курантил N), в рамках концепции коанальгезии, что выражалось в усилении основного обезболивающего действия при минимизации рисков развития нежелательных явлений



решено было провести замену ацетилсалициловой кислоты на дипиридамом (Курантил N 75 мг три раза в день), что привело к переводу пациентки в группу умеренного риска по желудочно-кишечным осложнениям. В качестве НПВП был выбран декскетопрофена трометамол (Дексалгин 25 мг три раза в день), в качестве коанальгетика – толперизон (эту же функцию выполнял и указанный ранее дипиридамом). Через семь дней лечения у пациентки снизилась выраженность боли, уменьшились проявления мышечно-тоническо-

го синдрома. Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале составила 3 балла (50% от исходного), что свидетельствует об эффективности терапии. НПВП был отменен. Рекомендовано продолжать прием толперизона 30 дней и дипиридамола длительно.

Заключение

В последнее время проведено большое количество исследований безопасности применения НПВП, особенно в группах пациентов с высоким риском возникновения побочных реакций.

Кроме того, продемонстрирован положительный эффект взаимодействия НПВП с некоторыми лекарственными препаратами, например дипиридамом (препаратом Курантил N), в рамках концепции коанальгезии, что выражалось в усилении основного обезболивающего эффекта при минимизации рисков развития нежелательных явлений. Все это существенно расширило возможности врача в подборе индивидуализированного лечения для конкретного пациента. *

Литература

1. Hoy D., Bain C., Williams G. et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. № 6. P. 2028–2037.
2. Koes B.W., van Tulder M.W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain // *BMJ.* 2006. Vol. 332. № 7555. P. 1430–1434.
3. Cooper G., Bailey B., Bogduk N. Cervical zygapophysial joint pain maps // *Pain Med.* 2007. Vol. 8. № 4. P. 344–353.
4. Kreiner D.S., Hwang S.W., Easa J.E. et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy // *Spine J.* 2014. Vol. 14. № 1. P. 180–191.
5. Stynes S., Konstantinou K., Ogollah R. et al. Clinical diagnostic model for sciatica developed in primary care patients with low back-related leg pain // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. № 4. ID e0191852.
6. Deyo R.A., Rainville J., Kent D.L. What can the history and physical examination tell us about low back pain? // *JAMA.* 1992. Vol. 268. № 6. P. 760–765.
7. Henschke N., Maher C.G., Refshauge K.M. et al. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. № 10. P. 3072–3080.
8. Консенсус по ведению пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики поликлиник. М., 2017.
9. Downie A., Williams C.M., Henschke N. et al. Red flags to screen for malignancy and fracture in patients with low back pain: systematic review // *BMJ.* 2013. Vol. 347. ID f7095.
10. Petersen T., Laslett M., Juhl C. Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017. Vol. 18. № 1. ID 188.
11. Rathod A.K., Garg B.K., Sahetia V.M. Lumbar rocking test: a new clinical test for predicting lumbar instability // *J. Craniovertebr. Junction Spine.* 2019. Vol. 10. № 1. P. 33–38.
12. Chou R., Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? // *JAMA.* 2010. Vol. 303. № 13. P. 1295–1302.
13. Hill J.C., Whitehurst D.G., Lewis M. et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice (STarT Back): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2011. Vol. 378. № 9802. P. 1560–1571.
14. Almeida M., Saragiotto B., Richards B., Maher C.G. Primary care management of non-specific low back pain: key messages from recent clinical guidelines // *Med. J. Aust.* 2018. Vol. 208. № 6. P. 272–275.
15. Machado G.C., Maher C.G., Ferreira P.H. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 7. P. 1269–1278.
16. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. Прил. 1. С. 1–29.
17. Касаткин Д.С. Острые боли в спине: минимизация рисков терапии как основа эффективного лечения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т. 119. № 11. С. 80–85.
18. Lanas A., Tornero J., Zamorano J.L. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 8. P. 1453–1458.
19. Meunier L., Larrey D. Recent advances in hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Ann. Hepatol.* 2018. Vol. 17. № 2. P. 187–191.
20. Zhang X., Donnan P.T., Bell S., Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis // *BMC Nephrol.* 2017. Vol. 18. № 1. ID 256.



21. Nelson D.A., Marks E.S., Deuster P.A. et al. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drug prescriptions with kidney disease among active young and middle-aged adults // JAMA Netw. Open. 2019. Vol. 2. № 2. ID e187896.
22. Blandizzi C., Tuccori M., Colucci R. et al. Clinical efficacy of esomeprazole in the prevention and healing of gastrointestinal toxicity associated with NSAIDs in elderly patients // Drugs Aging. 2008. Vol. 25. № 3. P. 197–208.
23. Zhang S., Qing Q., Bai Y. et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis // Dig. Dis. Sci. 2013. Vol. 58. № 7. P. 1991–2000.
24. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain // Curr. Med. Res. Opin. 2019. Vol. 35. № 2. P. 189–202.
25. Patel P.B., Patel T.K. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Rheumatol. 2017. Vol. 4. № 1. P. 11–18.
26. McGettigan P., Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries // PLoS Med. 2013. Vol. 10. № 2. ID e1001388.
27. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study // BMJ. 2016. Vol. 354. ID i4857.
28. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 11. ID e0204746.
29. Bally M., Dendukuri N., Rich B. et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data // BMJ. 2017. Vol. 357. ID j1909.
30. Anzellotti P., Capone M.L., Jeyam A. et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 3. P. 850–859.
31. Zhou Y., Boudreau D.M., Freedman A.N. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2014. Vol. 23. № 1. P. 43–50.
32. Moore N., Pollack C., Butkerait P. Adverse drug reactions and drug drug interactions with over the counter NSAID's // Ther. Clin. Risk Manag. 2015. Vol. 11. P. 1061–1075.
33. Lin T.C., Solomon D.H., Tedeschi S.K. et al. Comparative risk of cardiovascular outcomes between topical and oral nonselective NSAIDs in taiwanese patients with rheumatoid arthritis // J. Am. Heart Assoc. 2017. Vol. 6. № 11. ID e006874.
34. Ponce-Monter H.A., Ortiz M.I., Garza-Hernández A.F. et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery // Pain Res. Treat. 2012. Vol. 2012. ID 104782.
35. Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A.S. et al. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone // Eur. Spine J. 2009. Vol. 18. № 12. P. 1836–1842.
36. Касаткин Д.С. Боль и мышечный спазм: патогенетическое обоснование использования миорелаксантов в терапии боли // Клиническая фармакология и терапия. 2011. Т. 20. № 5. С. 75–78.
37. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е. Терапия неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 8. С. 18–23.
38. Касаткин Д.С. Препараты, влияющие на обмен аденозина: предпосылки к включению в схему терапии неспецифической боли в спине // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2019. № 1. С. 37–40.
39. Bannwarth B., Allaert F.A., Avouac B. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled triphosphate in study of oral adenosine subacute low back pain // J. Rheumatol. 2005. Vol. 32. № 6. P. 1114–1147.
40. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 150. № 9. P. 604–612.

Problem of Tactics Selection for Managing Patients with Lower Back Pain and High Cardiovascular Risk

D.S. Kasatkin, PhD, Prof.

Yaroslavl State Medical University

Contact person: Dmitry S. Kasatkin, mirsil@mail.ru

Lower back pain (lumbar dorsopathy) is one of the most common differential diagnostic problems encountered in the practice of a neurologist and general practitioner. The choice of management tactics is particularly difficult when there is the increased risk of adverse reactions. The article analyzes the literature data and considers an example of successful use of co-analgesic therapy in a patient with a high risk of cardiovascular and gastrointestinal complications.

Key words: lower back pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, undesirable side reactions, dipyridamole



Тазовая боль – междисциплинарная проблема

Тазовая боль – значимая междисциплинарная проблема, требующая согласованности действий специалистов разных профилей, прежде всего уролога, гинеколога, невролога. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с тазовой болью рассматривался в рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини». Особое внимание уделялось методам диагностики первопричины тазовой боли и принципам рационального лечения.



К.м.н.
Н.В. Вахнина

Как отметила доцент кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Наталья Васильевна ВАХНИНА, тазовая боль может локализоваться в нижней части живота, тазовых органах, области паха, промежности, поясницы и крестца. По оценкам, распространенность синдрома тазовой боли составляет 9–24% среди взрослого населения, причем женщины страдают в два раза чаще мужчин. С учетом особенностей иннервации области таза поражение одних органов таза часто имитирует патологический процесс в других органах и приводит к перекрестной сенситизации структур периферической и центральной нервной системы, которые участвуют в регуляции деятельности органов таза и мышечно-суставного аппарата тазового пояса. Вовлечение в патологический процесс мышц тазового дна и периферических нервов рассматривается как важная часть процесса хронизации боли.

Тазовая боль. Взгляд невролога

Главная цель обследования пациента с острой тазовой болью заключается в диагностике ее первопричины и исключении потенциально опасных состояний (выявлении «красных флажков»)¹:

- злокачественных новообразований;
- аневризмы или диссекции брюшного отдела аорты;
- почечной колики или перекрута яичника;
- кровотечения при разрыве кисты яичника, внематочной беременности;
- эндометриоза, опухолей, цервикита;
- перитонита/аппендицита, дивертикулита;
- переломов костей таза/позвочника;
- инфекционных процессов;
- инфекционно-воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- параректального абсцесса или опухолей, кишечной непроходимости;
- остеопорозных переломов;
- спинальной/параспинальной опухоли;
- объемного процесса в области конского хвоста, стенозирующего спинального канала, грыжи межпозвонкового диска, кисты Тарлова.

Следует отметить, что специфические (опасные) причины боли в спине встречаются довольно редко, чаще к тазовой боли приводит повреждение или дисфункция нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Боли невроген-

ного происхождения представлены туннельными невропатиями, фибромиалгией, каналопатиями (проктодинией, вульводинией) и новообразованиями спинного мозга. Боли суставно-мышечной природы, как правило, вызваны растяжением, гематомой, миофасциальным синдромом брюшной стенки, промежности, патологией тазобедренного сустава, остеоартритом крестцово-подвздошного сочленения, дисфункцией лонного сочленения, травмой позвоночника и костей таза, кокцигодинией².

Выявить первопричину тазовой боли непросто. Несмотря на то что пациент получает консультацию целого ряда специалистов (гинеколога, проктолога, уролога, психиатра и др.), в итоге он нередко остается со своей болью один на один в течение длительного времени.

Диагностика тазовой боли предусматривает определение патофизиологического типа боли и ее длительности, далее выявление ее природы (наличие/отсутствие скелетно-мышечной дисфункции, невропатии, специфических причин) и, наконец, определение типа личности пациента, наличие/отсутствие коморбидности. Сточки зрения патофизиологии выделяют три типа боли: ноцицептивную, невропатическую и дисфункциональную. Если при ноцицептивной боли эффективно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и различных физических и интервенционных ме-

¹ Баринов А.Н. Диагностика и лечение тазовой боли // Медицинский совет. 2015. № 10. С. 66–76.

² Shafik A. Pudendal canal syndrome. Description of a new syndrome and its treatment. Report of 7 cases // Coloproctology. 1991. Vol. 13. P. 102–105.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

тодов, то терапию невропатической боли следует начинать с приема антиконвульсантов, а дисфункциональная боль требует использования психотерапевтических методов и назначения антидепрессантов и нейролептиков. В основе данного подхода лежит знание об имеющемся при острой и хронической боли разном удельном весе структурных и психических нарушений. Если при острой боли отмечается выраженное повреждение тканей и воспаление, то при хронической боли на первое место выходят когнитивные и аффективные составляющие. Следовательно, ведение пациентов с хронической болью подразумевает использование методик, направленных на коррекцию эмоционального состояния и поведения.

Н.В. Вахнина рассмотрела принципы диагностики и лечения тазовой боли на примере из практики.

Пациентка В., 28 лет. Поступила в Клинику нервных болезней с жалобами на боли в правой подвздошной области жгучего характера, которые уменьшались в положении лежа на животе в позе лягушки или после прикладывания грелки. Длительность болевых приступов – 20–25 минут.

Впервые жгучие боли в пахово-подвздошной области возникли в 2016 г. после физической нагрузки (качала пресс в тренажерном зале). Важно отметить, что в то время пациентка уже находилась в стрессовой ситуации, поскольку проходила лечение по поводу инфильтративного туберкулеза легких. В марте 2016 г. она обратилась за консультацией к урологу. Рентген с контрастом патологии не выявил. Магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела – тоже без патологий. В мае 2016 г. гинеколог направил ее на ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, которое показало правосторонний нефроптоз. В то же время боли участились, их интенсивность постепенно возрастала. Невролог, к которому пациентка при-

шла на прием в марте 2017 г., предположил тазовую туннельную невропатию. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей не выявило патологии. В ноябре 2017 г. больная вновь побывала на приеме у гинеколога, а через год (ноябрь 2018 г.) – у травматолога. Однако ни МРТ органов малого таза и УЗИ вен таза, ни МРТ и УЗИ тазобедренного сустава ничего нового не показали. Приступы боли значительно участились и отмечались каждые два-три часа.

Наконец, в феврале 2019 г. пациентка с длительными болями, возникавшими несколько раз в сутки, была госпитализирована в Клинику нервных болезней. По результатам нейроортопедического осмотра, диагностированы спазм подвздошно-поясничной мышцы и болезненность мышц под пупартовой связкой с выявлением миофасциальных триггерных точек. В неврологическом статусе – гиперестезия в паховой области и передневерхней поверхности бедра. Обращает на себя внимание плохое эмоциональное состояние пациентки (клинически значимые тревога и депрессия). В заключении УЗИ нервов поясничного сплетения указывалось на ультразвуковые признаки асимметричного утолщения справа подвздошно-поясничной мышцы и бедренно-полового нерва с сохранностью кабельного строения.

Пациентке поставлен клинический диагноз «синдром хронической тазовой боли на фоне миофасциального болевого синдрома подвздошно-поясничной мышцы, компрессионная невропатия бедренно-полового нерва» и назначен комплекс терапевтических мероприятий:

- блокада бедренно-полового нерва раствором беклометазона дипропионата 1 мл и 2%-ным раствором лидокаина;
- прием прегабалина 150 мг два раза в сутки с постепенным снижением дозы;
- прием тизанидина 6 мг/сут;

- прием нимесулида (препарата Нимесил) 100 мг при возникновении приступа боли;
- прием дулоксетина 60 мг/сут (в течение трех месяцев);
- ежедневная постизометрическая релаксация мышц и комплекс лечебной гимнастики;
- пять сеансов когнитивно-поведенческой терапии.

Комментируя лечение, которое проводилось пациентке В., Н.В. Вахнина отметила, что фармакотерапия тазовой боли воспалительного характера предусматривает использование НПВП, миорелаксантов, а невропатической природы – антиконвульсантов и антидепрессантов. Нелекарственные методы включают индивидуализированную интервенционную, мануальную терапию, кинезиотерапию, ортопедическую помощь.

Среди НПВП докладчик выделила Дексалгин (декскетопрофен) – оригинальный анальгетик с быстрым началом действия. Так, при приеме декскетопрофена 25 мг максимальная концентрация в плазме крови достигается в 2,5 раза быстрее по сравнению с кетопрофеном 100 мг. По обезболивающей силе при острой боли в спине Дексалгин превосходит трамадол, демонстрируя более низкую частоту нежелательных явлений³. В рандомизированном контролируемом исследовании оценивалась эффективность внутривенного введения 50 мг декскетопрофена и 8 мг лорноксикама два раза в сутки у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренных или коленных суставов⁴. Согласно полученным данным, Дексалгин эффективнее лорноксикама купировал острую боль с первого часа после операции. Дексалгин отличается хорошим профилем безопасности по сравнению с другими НПВП. В когортном исследовании при купировании слабого/умеренно выраженного болевого синдрома Дексалгин 25 мг показал хорошую

³ Metcher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago // Fortschr. Med. Orig. 2000. Vol. 118. № 4. P. 147–151.

⁴ Sivrikov N., Koltka K., Gürestli E. et al. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study // Agri. 2014. Vol. 26. № 1. P. 23–28.



переносимость в сравнении с другими НПВП (диклофенаком, пироксикамом, напроксеном, ибупрофеном)⁵. Дексалгин выпускается в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения, в форме таблеток и гранул для приготовления раствора для приема внутрь, что позволяет осуществлять ступенчатую терапию боли. При сильном болевом синдроме Дексалгин назначают внутримышечно или внутривенно в дозе 50 мг до трех раз в сутки в течение одного-двух дней с дальнейшим приемом препарата в таблетированной или гранулированной форме по схеме: 25 г (одна таблетка или один пакетик) каждые восемь часов, но не более 75 г/сут, в течение трех – пяти дней. После краткого курса лечения Дексалгином рекомендуется перейти на прием Нимесила (нимесулида), который обладает низким риском желудочно-кишечных и сердечно-

сосудистых осложнений и не вызывает тромбозов даже при длительном применении. Хороший профиль безопасности Нимесила во многом обусловлен тем, что он ингибирует преимущественно циклооксигеназу 2. Нимесил характеризуется многофакторным действием. Он подавляет синтез металлопротеиназ, выработку медиаторов воспаления (интерлейкина 6) и гистамина, агрегацию и миграцию нейтрофилов, нейтрализует токсичные радикалы⁶. Доказано, что Нимесил эффективно уменьшает болевой синдром в спине при радикулопатии⁷. По результатам рандомизированного исследования, Нимесил (нимесулид) купировал боль у пациентов с остеоартрозом коленного сустава эффективнее цефекоксиба⁸. Применение НПВП – первый этап лечения воспаления и боли, благодаря которому пациенты могут

вернуться к привычной жизни. Для быстрого восстановления им можно рекомендовать кинезиотерапию, систематические занятия лечебной гимнастикой, регулярную ходьбу. Еще один эффективный консервативный метод – постизометрическая релаксация мышц, основанная на правильном движении, расслаблении мышц, растяжении мягких тканей, нормализации мышечного сокращения. Резюмируя вышесказанное, Н.В. Вахнина констатировала, что алгоритм диагностики тазовой боли в первую очередь предусматривает исключение специфических причин («красных флажков»), оценку патофизиологии (ноцицептивная, невропатическая, дисфункциональная), длительности (острая или хроническая) и причины (невропатия, скелетно-мышечная) боли, а также личностных характеристик пациента.



Профессор, д.м.н.
А.Е. Барулин

Роль вертеброневролога в лечении хронической тазовой боли

По мнению заведующего курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ВолГМУ, профессора, д.м.н. Александра Евгеньевича БАРУЛИНА, хроническую тазовую боль можно назвать «терапевтической головомойкой», поскольку по количеству

причин она сопоставима с головной болью. Синдром тазовой боли, с точки зрения невролога, представляет собой острую или хроническую тазовую боль, которая имеет нейрогенное происхождение, но в структуре облигатно содержит невропатические и/или психогенные компоненты, обусловленные снижением активности антиноцицептивной системы и/или феноменом сенситизации нейронов и развитием нейрогенного воспаления. В соответствии с биопсихосоциальной моделью хроническая боль – это результат биологических, социально-культурных и психологических факторов. Подчеркнув важность всех составляющих, профессор А.Е. Барулин сфокусировал выступление на анализе нарушений биомеханики.

По оценкам, 35% всех тазовых болей обусловлено миофасциальным синдромом, 22% – спазмом и формированием триггерных точек в мышце, поднимающей анус, 14% – спазмом грушевидной мышцы. Но они вторичны и возникают в ответ на ослабление тех или иных «первичных» мышц. Как правило, при лечении миофасциального болевого синдрома основное воздействие направлено на болезненные мышечные уплотнения и триггерные точки. «Однако без выявления и коррекции биомеханических нарушений триггерная зона будет возникать снова и снова», – пояснил докладчик. Обнаружение проблемной зоны требует определенных врачебных навыков, поскольку при осмотре пациент всегда укажет на чрезмерно укороченную

⁵ Cama X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 31. № 8. P. 533–540.
⁶ Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.
⁷ Konstantinovic L.M., Kanjuh Z.M., Milovanovic A.N. et al. Acute low back pain with radiculopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Photomed. Laser Surg.* 2010. Vol. 28. № 4. P. 553–560.
⁸ Bianchi M., Brogгинi M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 8. P. 1270–1277.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

мышцу, но не на область настоящей проблемы. С помощью кинезиологического тестирования, основанного на изменении миотатического рефлекса, можно выявить мышцы, находящиеся в состоянии гипотонуса. Они неправильно включаются в работу при совершении двигательного акта, что приводит к перегрузке мышц-синергистов и формированию в них болевых реакций.

По словам докладчика, УЗИ органов малого таза, МРТ пояснично-крестцового отдела и другие стандартные обследования пациента с тазовой болью можно рассматривать в качестве дополнительных методов, и к их назначению нужно подходить индивидуально в каждом конкретном случае. Рентгенологические методы исследования достаточно «грубы» для выявления причин боли и используются преимущественно для определения травматических костных повреждений.

На терапевтическую тактику влияют множество факторов, в первую очередь выраженность болевого синдрома и его продолжительность. Медикаментозное лечение включает применение широкого спектра разных классов препаратов в зависимости от механизма боли, в том числе НПВП⁹. Как показывает собственный клинический опыт докладчика, в купировании острой

боли эффективен Дексалгин, подострой – препарат Нимесил. Алгоритм немедикаментозного лечения включает коррекцию структурных нарушений, программу восстановления двигательной активности, переобучение двигательного паттерна, контроль локомоции.

Изменение биомеханики тазового дна требует коррекции с использованием различных мануальных техник. Для облегчения миофасциального компонента тазовой боли применяется постизометрическая релаксация мышц тазового дна. Суть метода заключается в двухфазном воздействии на мышцу.

С точки зрения памяти и обучения хроническую боль можно определить как устойчивое сохранение воспоминаний о боли или неспособность аннулировать эти воспоминания. По мнению профессора А.Е. Барулина, без реэдукации двигательного паттерна с помощью простых двигательных упражнений разрушить этот стереотип невозможно. Реэдукация двигательного стереотипа может осуществляться с использованием стабиллоплатформы.

К современным и перспективным методам немедикаментозного лечения относится кинезиотейпирование. Метод появился в середине 1970-х гг. и основан на применении специальных эластичных хлопковых лент, по-

крытых гипоаллергенным клеем для закрепления на коже. С помощью кинезиотейпирования можно нормализовать мышечный тонус, улучшить микроциркуляцию тканей.

Пациент может самостоятельно тренировать мышцы по принципу напряжения и расслабления мускулатуры тазового дна. Однако комплекс упражнений и то, какие группы мышц нужно задействовать, определяет только врач.

Используя различные методы коррекции мышечно-тонического компонента хронического болевого синдрома, не стоит забывать о том, что тазовая и брюшная диафрагмы должны работать синхронно. Вот почему также целесообразно выполнять дыхательные упражнения, которые способствуют достижению хорошего реабилитационного потенциала.

Таким образом, реабилитация пациентов с хронической тазовой болью предусматривает прежде всего поведенческую терапию, главная задача которой изменить отношение к болезненному состоянию. Необходимо объяснять пациентам механизм боли, внушать уверенность в возможности полного восстановления, обучать правильным позам при работе и методам релаксации. Огромную роль играет движение, которое должно быть достаточным, регулярным и безопасным.

Тазовая боль. Взгляд гинеколога

Доцент кафедры акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Александр Викторович ВОРОБЬЕВ отметил, что ежегодно свыше 60% женщин обращаются за помощью акушера-гинеколога по поводу тазовой боли¹⁰. Согласно данным Национального института здоровья США, распространенность хронической тазовой боли среди

женщин достигает 15%¹¹. При этом многие женщины с умеренной тазовой болью не прибегают к медицинской помощи или остаются без установленного диагноза.

Хроническая тазовая боль определяется при наличии хотя бы одного из симптомов: собственно тазовой боли (постоянных болезненных ощущений в нижних отделах живота, паховых обла-



К.м.н.
А.В. Воробьев

⁹ Данилов А.Б., Данилов А.Б. Патогенез и методы лечения боли: обзор литературы // Боль. 2010. № 2. С. 35–39.

¹⁰ Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review // Pain Physician. 2014. Vol. 17. № 2. P. E141–E147.

¹¹ Chronic pelvic pain / American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011 // www.acog.org/patient-resources/faqs/gynecologic-problems/chronic-pelvic-pain.



тах, пояснице), дисменореи (болезненных менструаций), диспареунии (болезненного полового акта).

Этиологическими факторами, приводящими к развитию хронической тазовой боли, считаются эндометриоз и аденомиоз, дисменорея, воспалительные заболевания органов малого таза, хроническая цервикальная инфекция и послеоперационные осложнения. Следует учитывать, что у одной пациентки может присутствовать сразу несколько факторов.

Тазовое венозное полнокровие встречается у женщин всех возрастов, особенно в репродуктивном периоде. В большинстве случаев оно обусловлено варикозным расширением вен яичников и гораздо реже вен широкой связки матки. Необходимо отметить, что варикозная болезнь вен малого таза – проявление системного поражения (дисплазии) соединительной ткани, которая широко распространена в популяции. К наиболее характерным клиническим симптомам тазового венозного полнокровия относятся ноющая боль с иррадиацией в пояснично-крестцовую и паховую область, выраженный предменструальный синдром, дисменорея. Почти у каждой второй пациентки обнаруживают варикозное расширение вен промежности, ягодичной области, наружной поверхности бедра. Основной вклад в развитие тазового венозного полнокровия вносят такие факторы риска, как гиподинамия, нерациональные физические нагрузки, поднятие тяжестей, переохлаждение, половая фрустрация (сексуальная неудовлетворенность) и половая депривация (длительное воздержание), употребление алкоголя и острой пищи, воспалительные заболевания органов

малого таза, гормональная терапия.

Эндометриозу сопутствуют не только тазовая боль (не связанная с менструацией), дисменорея, диспареуния, но и дизурия, дисхезия (боль при дефекации), нерегулярные маточные кровотечения и анергия. Какие патогенетические факторы лежат в основе развития эндометриоза? Прежде всего воспалительная реакция с выделением различных медиаторов воспаления и боли (простагландинов, гистаминов и кининов), повышение экспрессии фактора роста нервов в очагах эндометриоза, потенцирующее развитие невропатической боли. Образование рубцов и спайки приводят к деформации, натяжению тканей и органов и боли при физической нагрузке. Патогенез боли зависит от фиксации матки в ретропозиции, рубцовых поражений кишечника и мочевого пузыря. Свой вклад вносит активное вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы, головного мозга с признаками так называемой центральной сенситизации, а кроме того, раздражение соматических рецепторов брюшины вследствие микрокровоизлияний в ткань эндометриоидных гетеротопий и сопутствующих этому явлений перифокального асептического воспаления¹².

Хронический сальпингоофорит на современном этапе диагностируется достаточно быстро. Он проявляется постоянными, тупыми, ноющими болями в нижней части живота, которые в 60% случаев иррадируют в крестец. Усиление боли наблюдается при менструации, физическом напряжении, половом акте (боль исчезает после его прекращения), гинекологическом обследовании. Для миомы характерны тянущие, схваткообразные боли в нижних

отделах и пояснице без иррадиации в другие анатомические области. Она может сопровождаться патологическими менструальными кровотечениями со сгустками, продолжающимися шесть – восемь дней, и сопутствующими болезненными ощущениями.

Дисменорей страдают 50–70% женщин репродуктивного возраста, 60% девушек-подростков отмечают ее признаки в первые три года после менархе. Первичная дисменорея часто носит функциональный характер, вторичная развивается на фоне органического поражения половых органов.

После того как А.В. Воробьев рассмотрел этиологические факторы тазовой боли, он дал несколько рекомендаций по ее лечению, которое должно быть направлено на подавление гиперактивности ноцицептивных нейронов, разрушение генераторов патологически усиленного возбуждения для частичной или полной ликвидации алгической системы. В целом этиотропная терапия хронической тазовой боли включает прием НПВП и спазмолитиков, антибактериальных, противовирусных, противогрибковых средств, эндоваскулярное и эндохирургическое лечение варикозного расширения вен малого таза.

Значимую роль в купировании тазовой боли играют НПВП, которые обладают выраженным противовоспалительным и анальгезирующим воздействием. Известно, что НПВП подразделяются на неселективные, которые блокируют циклооксигеназу 1 и 2, в частности декскетопрофен, и селективные, которые блокируют только циклооксигеназу 2, например нимесулид. Среди основных механизмов многофакторного действия нимесулида (Нимесила) А.В. Воробьев выделил его способность

¹² Asante A., Taylor R.N. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis // Annu. Rev. Physiol. 2011. Vol. 73. P. 163–182.

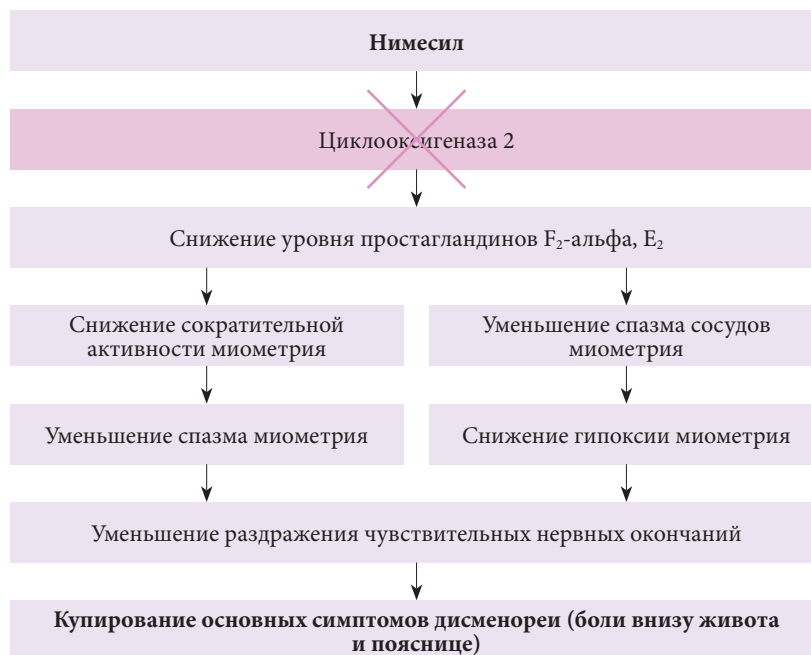


Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

подавлять выработку медиаторов воспаления, ингибировать синтез и высвобождение субстанции P и блокировать выработку гистамина – тех участков патогенеза, которые имеют дополнительное значение в отношении развития синдрома тазового венозного полнокровия и эндометриоза (рисунок)¹³.

Как показало рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, терапия Нимесилом по 100 мг два раза в сутки на 50% снижает интенсивность боли у женщин с дисменореей¹³. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании была продемонстрирована способность Нимесила более эффективно по сравнению с диклофенаком купировать боль при дисменорее¹⁴. В другом исследовании врачи оценили терапию воспалительных заболеваний органов малого таза нимесулидом в гранулах (200 мг/сут) как эффективную в 90,5% случаев¹⁵. Нимесулид характеризуется высоким профилем безопасности. Так, на фоне применения нимесулида риск развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта ниже, чем у мелоксикама и эторикоксиба, в три и два раза соответственно¹⁶.

В 2016 г. группа экспертов опубликовала консенсус по оценке роли нимесулида в купировании острой боли. Основным выводом заключался в том, что нимесулид при правильном использовании остается особенно ценным лекарственным средством для лечения ряда состояний, характеризующихся острой болью при воспалении, из-за быстрого на-



Нимесил в патогенетической терапии дисменореи

чала обезболивающего эффекта, а также основанного на доказательствах положительного соотношения «польза – риск»⁶. «С учетом большого клинического опыта применения Нимесила, а также результатов клинических

исследований, подтверждающих его эффективность и безопасность, препарат можно рекомендовать к использованию при хронической тазовой боли у женщин», – отметил А.В. Воробьев, завершая выступление.

Заключение

Тазовая боль остается одной из наиболее сложных междисциплинарных проблем, различия в этиологии и патогенезе которой обуславливают разнообразие вариантов ее лечения. Большое значение в терапии боли имеют НПВП, среди которых эксперты выделили декскетопрофен (Дексалгин) и нимесулид (Нимесил). Дексалгин успешно купирует

боль различного генеза. Нимесил не только обладает высокой эффективностью, но и характеризуется низким риском возникновения сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных нежелательных явлений. При тазовой боли после короткого курса лечения препаратом Дексалгин рекомендуется проводить терапию препаратом Нимесил в течение 14 дней. *

¹³ Pulkkinen M.O. Alterations in intrauterine pressure, menstrual fluid prostaglandin F levels, and pain in dysmenorrheic women treated with nimesulide // J. Clin. Pharmacol. 1987. Vol. 27. № 1. P. 65–69.

¹⁴ Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L. et al. Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind study versus diclofenac // Drugs Today. 2001. Vol. 37. Suppl. B. P. 39–45.

¹⁵ Chiantera A., Tesaro R., Di Leo S. et al. Nimesulide in the treatment of pelvic inflammatory diseases. A multicentre clinical trial conducted in Campania and Sicily // Drug. 1993. Vol. 46. Suppl. 1. P. 134–136.

¹⁶ 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.



Коморбидный пациент в практике невролога: новые стратегии выявления, контроля и лечения

В практике любого врача, а особенно невролога, нередко встречаются пациенты с коморбидными заболеваниями. Это могут быть цереброваскулярная патология, хронический болевой синдром, сахарный диабет. Такие больные требуют особенно тщательной диагностики и назначения безопасных схем лечения. В рамках симпозиума, организованного при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», были рассмотрены алгоритмы ведения больных с сосудистыми когнитивными нарушениями, болью в спине и диабетической полиневропатией.



Профессор, д.м.н.
В.А. Парфенов

Дисциркуляторная энцефалопатия – один из наиболее распространенных и прочно укоренившихся диагнозов в российской клинической практике. Заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор, д.м.н. Владимир Анатольевич ПАРФЕНОВ напомнил, что нигде в мире этот диагноз не используется. За рубежом выделяют когнитивные расстройства, вызванные сосудистым повреждением мозга. Они расцениваются как основное проявление хронического цереброваскулярного заболевания и по клиническим симптомам (снижение памяти и умственных способностей, псевдобульбарный синдром, нарушение походки, амниотический синдром и др.) соотносятся с дисциркуляторной энцефалопатией.

Дисциркуляторная энцефалопатия: дифференциальная диагностика и лечение

Согласно руководству Международного общества по изучению сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств, основным критерием таких расстройств считается развитие когнитивных нарушений во временной связи с одним или несколькими цереброваскулярными заболеваниями¹. Клинически сосудистые когнитивные расстройства чаще всего проявляются замедлением скорости усвоения информации, ослаблением внимания, а также нарушением лобных исполнительных функций:

- ранним нарушением походки, неустойчивостью и падениями;
- нарушением мочеиспускания, не связанным с урологическим заболеванием;
- эмоциональными и личностными изменениями в виде апатии, депрессии, слабодушия.

Важным диагностическим критерием является обнаружение во время магнитно-резонансной или компьютерной томографии одного из следующих признаков цереброваскулярных заболеваний:

- один или два больших инфаркта, достаточных для развития сосудистых когнитивных расстройств;
- один обширный инфаркт или инфаркт в стратегических для когнитивных функций областях;

- множественные (два и более) лакунарные инфаркты вне ствола головного мозга;
- один-два лакунарных инфаркта в сочетании с поражением белого вещества;
- обширное поражение белого вещества головного мозга;
- кровоизлияние в стратегических для когнитивных функций областях головного мозга или два кровоизлияния в мозг.

За «неврологическими церебральными» жалобами пациентов среднего и пожилого возраста, которые отечественные неврологи привыкли обозначать как «дисциркуляторная энцефалопатия», скрываются реальные заболевания. Это могут быть не только сосудистые когнитивные расстройства, но и болезнь Альцгеймера, тревожное или депрессивное расстройство, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярная мигрень. Нередко под маской дисциркуляторной энцефалопатии протекает и хроническая первичная головная боль. Согласно результатам отечественного исследования, подавляющему большинству пациентов с хронической первичной головной болью был поставлен неверный диагноз: дисциркуляторная энцефалопатия, синдром вегетативной дистонии

¹ Sachdev P, Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2014. Vol. 28. № 3. P. 206–218.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

и остеохондроз шейного отдела позвоночника².

Профессор В.А. Парфенов привел в качестве примера клинический случай из практики. Пациент Д., 53 года, в феврале 2018 г. обратился с жалобами на неэффективное лечение в течение пяти лет, назначенное по поводу «хронической ишемии головного мозга с цефалгическим синдромом». Проведенное обследование позволило установить верный диагноз: хроническая ежедневная головная боль; мигрень без ауры; лекарственно индуцированная головная боль (до 100 таблеток в день); хроническая инсомния; стрессовый депрессивный синдром; минимальная церебральная ангиопатия по результатам магнитно-резонансной томографии. После адекватного подбора лечения боль регрессировала.

К сожалению, большинству пациентов с неспецифическими жалобами ставится диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» без выявления реальных неврологических заболеваний (когнитивных нарушений, первичной головной боли и др.) и назначаются метаболические, нейротропные и вазоактивные средства для «улучшения деятельности головного мозга». Между тем современный научный подход предусматривает в подобных случаях проведение медикаментозной и немедикаментозной профилактики инсульта, а также прием лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции.

Среди нелекарственных методов, которые можно рекомендовать пациентам с сосудистыми когнитивными расстройствами, профессор

В.А. Парфенов выделил регулярную физическую и умственную активность, соблюдение средиземноморской диеты и отказ от курения. В исследовании FINGER оценивалась эффективность комплексной интенсивной нелекарственной профилактики когнитивных нарушений (диета, наращивание физической активности, мониторинг сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг) в сравнении с простой рекомендацией поддерживать здоровый образ жизни³. Через два года в группе интенсивной нелекарственной профилактики отмечено достоверное улучшение когнитивных функций, подтвержденное с помощью нейропсихологического тестирования.

Вторичная профилактика инсульта предполагает прежде всего прием антигипертензивных препаратов для нормализации артериального давления. Метаанализ крупных исследований продемонстрировал тенденцию к снижению частоты развития деменции на фоне такой терапии⁴. После перенесенного ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак пациентам назначаются антитромботические средства. Для профилактики кардиоэмболических инсультов используются не прямые или новые пероральные антикоагулянты, а для предотвращения некардиоэмболических инсультов – антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота – АСК, клопидогрел, дипиридамола). Метаанализ 21 исследования по оценке эффективности антитромботических средств (n = 18 227) продемонстрировал, что их применение снижает риск разви-

тия нефатального инсульта на 28%, а фатального инсульта – на 16%⁵.

Выделяют три класса антиагрегантов: ингибиторы циклооксигеназы 1 (АСК), которые снижают образование тромбоксана А₂, активаторы аденилциклазы (дипиридамола), которые повышают образование простагландина I₂, и антагонисты аденозиновых рецепторов.

В крупном исследовании эффективности методов профилактики инсульта (ESPS-2) приняли участие 59 медицинских центров из 13 западноевропейских стран⁶. Пациенты были рандомизированы в четыре группы: группу плацебо (n = 1649), группу АСК (n = 1649), группу дипиридамола (n = 1654) и группу комбинации «АСК + дипиридамола» (n = 1650). Согласно полученным результатам, наибольший достоверный эффект (снижение относительного риска повторного инсульта на 37%, p < 0,001) продемонстрировала комбинация «АСК + дипиридамола». Кроме того, комплексная терапия в 1,8 раза эффективнее снижала риск инсульта и смерти в сравнении с монотерапией АСК.

Неслучайно в российских клинических рекомендациях (2017) для профилактики сосудистых осложнений после некардиоэмболического ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак наряду с АСК и клопидогрелом рекомендуется также использовать комбинацию «АСК + дипиридамола»⁷. При этом отмечается, что сочетание АСК с дипиридамолом эффективнее монотерапии АСК.

Референтным лекарственным препаратом дипиридамола, который

² Головачева В.А., Парфенов В.А. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии // Медицинский совет. 2015. № 2. С. 72–77.

³ Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263.

⁴ Feigin V., Ratnasabapathy Y., Anderson C. et al. Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? // J. Neurol. Sci. 2005. Vol. 15. № 229–230. P. 151–155.

⁵ Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.

⁶ European Stroke Prevention Study 2. Efficacy and safety data // J. Neurol. Sci. 1997. Vol. 151. Suppl. P. S1–77.

⁷ Бойцов С.А., Позосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 6. С. 7–122.



используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового лекарственного препарата, является Курантил N. Курантил N оказывает комплексное воздействие: расширяет сосуды, улучшает церебральный кровоток в зоне ишемии и микроциркуляцию, снижает агрегацию тромбоцитов и повышенную вязкость крови, увеличивает устойчивость нейронов к гипоксии, обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами⁸. Благодаря множественным эффектам Курантил N уменьшает клинические

проявления хронических цереброваскулярных заболеваний и снижает риск повторного инсульта.

Профессор В.А. Парфенов подчеркнул, что важную роль в предупреждении повторных событий играет приверженность пациентов к лечению. В наблюдательном исследовании 350 больным, перенесшим инсульт, назначалась профилактика антитромботическими и антигипертензивными препаратами и давались рекомендации по образу жизни. Дальнейшая оценка основных сосудистых событий в течение пяти лет показала, что у подавляющего большинства пациентов, регулярно принимавших антитром-

ботические и антигипертензивные препараты, повторные события отсутствовали, в то время как у пациентов с нерегулярным приемом препаратов развился повторный инсульт или инфаркт^{9, 10}.

Резюмируя вышесказанное, профессор В.А. Парфенов констатировал, что эффективное лечение хронического цереброваскулярного заболевания должно включать в себя активную умственную деятельность, регулярную физическую активность, контроль сосудистых факторов риска, а у пациентов, уже перенесших сосудистую катастрофу, – антитромбоцитарную терапию для профилактики повторного ишемического инсульта.



К.м.н.
А.Н. Баринов

Согласно определению, сформулированному Международной ассоциацией по изучению боли еще в 1986 г., боль понимают как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Как отметил доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель

Боль в спине: предотвратить нельзя лечить

Академии интервенционной медицины, к.м.н. Алексей Николаевич БАРИНОВ, если само определение боли пока не претерпело изменений, то концепция трех видов боли (ноцицептивной, невропатической и психогенной) подверглась критическому переосмыслению. В частности, в 2018 г. Международная ассоциация боли заменила термин «психогенная боль» (боль, возникающая на индивидуально значимое эмоциональное воздействие при недостаточности антиноцицептивной системы) термином «ноципластическая боль» (боль, которая проявляется выраженным ноцицептивным ответом в отсутствие повреждающего фактора)¹¹. Таким образом, если ноцицептивная и невропатическая боль возникает в ответ на болевые раздражители или вследствие прямого повреждения, то ноципластическая боль развивается в результате измененной ноцицепции в ответ на нейропластические, миопласти-

ческие, хондропластические, остеопластические, психопластические и социопластические изменения. Следует отметить, что ноципластическая боль – не диагноз исключения и может сочетаться с ноцицептивной и/или невропатической болью.

Боль в спине остается одной из самых распространенных жалоб в любом возрасте, но чаще всего у людей от 35 до 64 лет и во всех развитых странах занимает лидирующую позицию по снижению качества жизни. С точки зрения новой классификации острая боль в спине может быть неспецифической или ноцицептивной/невропатической, а хроническая – неспецифической (ноципластической). В связи с этим основные подходы к лечению хронической боли предусматривают коррекцию психопластических изменений посредством когнитивно-поведенческой психотерапии, миопластических изменений с помощью

⁸ Balakumar P, Nyoo Y.H., Renushiaa R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 87. P. 144–150.

⁹ Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях // Неврологический журнал. 2011. Т. 16. № 1. С. 17–21.

¹⁰ Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А. и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № 1. С. 37–42.

¹¹ Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes // Pain Rep. 2018. Vol. 3. № 2. ID e643.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

кинезиотерапии и хондропластических изменений путем проведения противовоспалительной и обезболивающей терапии.

В международных руководствах по лечению неспецифической острой скелетно-мышечной боли в спине к рекомендованным методам с высоким уровнем доказательности относятся сохранение активности, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), центральных анальгетиков и миорелаксантов¹².

При выборе НПВП следует учитывать фармацевтические свойства, определяющие эффективность и безопасность препарата. Прежде всего речь идет о стереохимических особенностях лекарств или их энантиомерах, которые могут быть антагонистами. Правовращающий и левовращающий энантиомеры при одинаковой химической структуре имеют разные биологические значение и активность. Например, правовращающий (S+) и левовращающий (R-) энантиомеры кетопрофена резко отличаются по фармакологическим свойствам: S-кетопрофен – мощный анальгетик со сниженной токсичностью, R-кетопрофен лишен фармакологической активности, токсичен, повышает риск желудочно-кишечных поражений. Обычный кетопрофен представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров – правовращающего и левовращающего. А декскетопрофена трометамол (Дексалгин) является водорастворимой солью правовращающего энантиомера кетопрофена, кото-

рый отвечает за обезболивающий эффект и практически лишен побочных эффектов. Неудивительно, что терапию кетопрофеном из-за развития нежелательных явлений отменяют в два раза чаще, чем лечение декскетопрофеном¹³.

Дексалгин выпускается в форме раствора для внутримышечного и внутривенного введения в ампулах 25 мг/мл 2 мл по пять и десять штук в пачке, а также в форме таблеток 25 мг или гранул для приготовления раствора по десять штук в упаковке. Гранулы по сравнению с таблетками обеспечивают более быстрое всасывание декскетопрофена при приеме внутрь, что может способствовать более быстрому наступлению обезболивающего эффекта. С 2018 г. Дексалгин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения) входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность декскетопрофена (Дексалгина) и трамадола в лечении 192 пациентов с острой болью в спине¹⁴. Дексалгин продемонстрировал высокую анальгетическую эффективность, сопоставимую с трамадолом, при более низкой частоте нежелательных явлений.

В когортном исследовании оценивалась безопасность оральной формы декскетопрофена и других НПВП (диклофенака, пироксикама, напроксена, ибупрофена, парацетамола). Согласно полученным

данным, декскетопрофен показал достоверно хорошую переносимость в сравнении с другими НПВП¹⁵.

Самыми грозными побочными эффектами НПВП-терапии считаются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, обструкция пилорического отверстия желудка), которые во многих случаях могут протекать бессимптомно¹⁶. Поэтому при подборе НПВП необходимо оценивать их безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта. Еще одним НПВП, который отличается гастроинтестинальной безопасностью, помимо декскетопрофена, является нимесулид. В исследованиях нимесулид продемонстрировал низкий риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта¹⁷.

Нимесил (нимесулид) обладает многофакторным действием. Он ингибирует циклооксигеназу 2, агрегацию и миграцию нейтрофилов, синтез металлопротеиназ, синтез и высвобождение субстанции P, выработку гистамина, подавляет выработку медиаторов воспаления (интерлейкина 6), нейтрализует токсичные свободные радикалы¹⁸. Благодаря этому он оказывает выраженный противовоспалительный и обезболивающий эффект. Его высокая анальгетическая эффективность продемонстрирована в целом ряде исследований. Было установлено, что нимесулид купирует боль эффективнее целекоксиба¹⁹.

¹² Chou R., Deyo R., Friedly J. et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline // Ann. Intern. Med. 2017. Vol. 166. № 7. P. 480–492.

¹³ Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain // BMC Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 8. ID 11.

¹⁴ Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago // Fortschr. Med. Orig. 2001. Vol. 118. № 4. P. 147–151.

¹⁵ Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 31. № 8. P. 533–540.

¹⁶ Singh G., Ramey D.R., Morfeld D. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study // Arch. Intern. Med. 1996. Vol. 156. № 14. P. 1530–1536.

¹⁷ 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.

¹⁸ Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.

¹⁹ Bianchi M., Brogginini M., Balzarini P. et al. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib // Int. J. Clin. Pract. 2007. Vol. 61. № 8. P. 1270–1277.



Обычный кетопрофен представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров – правовращающего и левовращающего. Декскетопрофена трометамол (Дексалгин) является водорастворимой солью правовращающего энантиомера кетопрофена, который отвечает за обезболивающий эффект и практически лишен побочных эффектов

Согласно европейскому консенсусу (2016), нимесулид при правильном использовании признан особенно ценным лекарством для лечения

ряда состояний, характеризующихся острой болью на фоне воспаления из-за быстрого начала обезболивающего действия, а также основанного на доказательствах положительного соотношения «польза – риск»¹⁸. Нимесил (нимесулид) выпускается в форме гранул для приготовления суспензии, в одном пакете (саше) содержится 100 мг нимесулида. Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 200 мг (два пакетика). Максимальная продолжительность курса – 15 дней. При выраженном болевом синдроме для повышения эффективности лечения препараты Дексалгин и Нимесил применяются совместно, что позволяет добиться более

быстрого и длительного купирования боли²⁰⁻²².

Завершая выступление, А.Н. Баринов подчеркнул, что лечение хронической боли в спине требует мультидисциплинарного подхода и комплексных мер: когнитивно-поведенческой психотерапии, кинезиотерапии, фармакотерапии с использованием НПВП, антидепрессантов, антиконвульсантов и др. В случае неэффективности неинвазивных методов, непереносимости фармакотерапии малоинвазивная терапия в виде локального введения в очаг воспаления и/или устойчивого мышечного спазма (блокада) позволяет уменьшить выраженность нестерпимой боли и ускорить реабилитацию.



К.м.н.
Л.Т. Ахмеджанова

Согласно данным российского регистра и исследования NATION, представленным доцентом кафедры неврологии и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, к.м.н. Луизой Талгатовной АХМЕДЖАНОВОЙ, в нашей стране около 4,5 млн человек страдают сахарным диабетом (СД), каждый пятый житель имеет предиабет. По оценкам, у 10–30% пациентов с предиабетом и 50–90% больных СД 2 типа определяются проявления диабетической полиневропатии (ДПН). Под ДПН понимают нару-

Клинический полиморфизм диабетических полиневропатий: предупрежден – значит вооружен!

шение функции периферических нервов с характерными симптомами и/или признаками у людей с СД после исключения других причин. Согласно классификации, различают генерализованные полиневропатии, фокальные полиневропатии и радикулопатии/радикулоплексопатии. Среди генерализованных сенсомоторных полиневропатий выделяют полиневропатию с поражением тонких или толстых нервных волокон. Поражение тонких нервных волокон проявляется жгучими стреляющими колющими болями, нарушением температурной и тактильной чувствительности, с элементами аллодинии в дистальных отделах ног. При этом глубокая чувствительность не нарушена, а сухожильные рефлексы и мышечная сила сохранены. Установить диагноз позволяет количественное сенсорное тестирование. ДПН с поражением толстых волокон характеризуется тупой, крампиподобной болью, онемением, стягиванием в ногах или отсутствием болевого

синдрома. Кроме того, отмечаются снижение сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия, слабость мышц стоп и кистей. Методом диагностики может служить электронейромиографическое исследование.

Еще один вид, и самый коварный, по мнению докладчика, генерализованной сенсомоторной ДПН – автономная невропатия, которая длительно протекает бессимптомно. Она может затрагивать сердечно-сосудистую систему (кардиальная невропатия), желудочно-кишечный тракт (гастроинтестинальная невропатия), мочеполовую систему (урогенитальная невропатия) и др.

Л.Т. Ахмеджанова подробнее остановилась на кардиальной автономной невропатии, которая клинически проявляется тахикардией покоя, фиксированным пульсом, ортостатической гипотензией, безболевым ишемией миокарда и аритмией. Следует отметить, что в медицинской документации диагноз кардиальной автономной невропатии

²⁰ Соловьева Э., Карнеев А., Федин А. Сочетанное применение Дексалгина и Нимесила в стадии обострения дорсопатии // Врач. 2007. № 3. С. 67–71.

²¹ Подчуфарова Е.В. Лечение острых скелетно-мышечных болевых синдромов // Справочник поликлинического врача. 2010. № 11. С. 6–10.

²² Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacology. 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

указывается только в 2,7% случаев²³. Между тем в реальности частота развития кардиальной автономной невропатии высока и составляет при СД 1 типа 17–66% случаев, при СД 2 типа – 31–73% случаев. Золотым стандартом диагностики кардиальной автономной невропатии считаются кардиоваскулярные тесты: изменение частоты сердечных сокращений при глубоком дыхании, ортостатическая проба (тест Шелонга), проба Вальсальвы, тест 30:15, проба с динамометром. По мнению докладчика, наиболее простым в применении тестом является проба с глубоким дыханием шесть циклов в минуту с помощью пульсоксиметра. Изменение частоты сердечных сокращений в ответ на глубокое дыхание наиболее специфично. Проводить обследование нужно через пять лет после постановки диагноза СД 1 типа и сразу после постановки диагноза СД 2 типа. Однако необходимо учитывать, что на ранней стадии кардиальной автономной невропатии клинические симптомы, как правило, отсутствуют и появляются на достоверной стадии в виде тахикардии покоя. Для того чтобы диагноз оказался подтвержденным, отклонения от нормы при проведении пробы с глубоким дыханием должны быть обнаружены дважды. О тяжелой стадии кардиальной автономной невропатии свидетельствует ортостатическая гипотензия, которую определяют с помощью ортостатической пробы (изменение артериального давления в положении лежа и стоя). Целесообразность своевременной диагностики и лечения кардиальной автономной невропатии трудно переоценить. Анализ результатов 15 масштабных клинических исследований показал, что среди пациентов с СД и кардиальной автономной невропатией смертность увеличивается в три раза по сравнению с пациентами с СД и без кардиальной автономной невропатии²⁴.

При СД могут страдать как отдельные нервы (невропатия срединного нерва, локтевого нерва, наружного кожного нерва бедра, синдром тарзального канала), так и целые сплетения. Примером тому служит пояснично-крестцовая диабетическая радикулоплексопатия, которая характеризуется острым или подострым началом, с усилением боли в ночное время, последующим развитием проксимальной слабости и похуданием мышц ног, выпадением коленных рефлексов, чувствительными и вегетативными расстройствами в зоне иннервации корешков L2–L4. Л.Т. Ахмеджанова привела в пример клинический случай шейно-плечевой диабетической радикулоплексопатии²⁵. Пациентка поступила с жалобами на интенсивные, жгучие боли в левой половине шеи, предплечье, плече и наружной поверхности левой руки, слабость в мышцах левой руки, больше в проксимальных отделах, неловкость в первом и втором пальцах правой кисти, онемение и покалывание в пальцах ног. Из анамнеза известно, что в течение десяти лет пациентка страдала декомпенсированным СД 2 типа, острыми невропатическими болями в левом плечевом суставе с дальнейшей слабостью в левой руке. Неврологическое обследование показало тотальную плексопатию левого плечевого сплетения с ослаблением силы, выпадением рефлексов, аллодинией и невропатическими болями. Кроме того, наблюдалось поражение двигательной ветви срединного нерва справа, выпадение карпорадиального рефлекса справа. Обнаружены также асимметричное поражение периферических нервов на ноге, парез разгибателей левой стопы, асимметричное снижение глубокой чувствительности, полиневропатический тип нарушений поверхностной чувствительности. При проведении магнитно-резонансной томографии плечевых

сплетений с контрастом выявлено асимметричное утолщение корешков, стволов и пучков плечевых сплетений, больше слева, с неравномерным накоплением контрастного вещества. По результатам клинических и инструментальных исследований поставлен диагноз: шейно-плечевая диабетическая радикулоплексопатия слева; множественная мононевропатия; дистальная симметричная ДПН. Пациентке была назначена терапия по следующей схеме: Берлитион (тиоктовая, или альфа-липоевая, кислота) 600 мг в/в капельно (15 введений) с последующим переходом на Берлитион 300 мг перорально по две таблетки один раз в день, габапентин 1800 мг/сут, дулоксетин 60 мг/сут, Курантил 75 мг/сут. Получен положительный эффект в виде ослабления интенсивности болевого синдрома с сохранением двигательного дефекта. Через пять месяцев проведен курс лечения метилпреднизолоном 500 мг в/в (пять введений) с положительным эффектом в виде уменьшения боли и нарастания силы в мышцах левой руки. Возвращаясь к проблеме ведения пациентов с неврологическими осложнениями СД, Л.Т. Ахмеджанова отметила, что в диагностике ДПН используются различные методики. Золотым стандартом признано электромиографическое исследование, при котором можно выявить снижение амплитуды М- и S-ответов и легкое замедление скорости проведения возбуждения по нервному волокну. Количественное сенсорное тестирование считается методом выбора при невропатии тонких нервных волокон, однако этот метод довольно субъективен. Современные объективные методики диагностики невропатии тонких нервных волокон представлены биопсией кожи и конфокальной микроскопией роговицы, при которой оцениваются плотность и длина нервных волокон роговицы. По мнению докладчика, последняя

²³ Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная невропатия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

²⁴ Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // Circulation. 2007. Vol. 115. № 3. P. 387–397.

²⁵ Ахмеджанова Л.Т., Исайкин А.И., Черненко О.А. и др. Диабетическая шейно-плечевая радикулоплексопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 4. С. 160–165.



методика является оптимальной в силу объективности и неинвазивности.

Пациентам с ДПН проводится комплексная терапия: этиологическое (контроль уровня глюкозы) и патогенетическое лечение, основанное на знании механизмов формирования ДПН, симптоматическая терапия (антидепрессанты, антиконвульсанты, коррекция вегетативных нарушений) и профилактика осложнений с помощью контроля артериального давления и уровня холестерина в крови.

Существующие рекомендации по лечению ДПН, как правило, направлены на купирование болевого синдрома. К препаратам терапии болевой ДПН первого ряда относятся габапентин, прегабалин и дулоксетин. Однако важно влиять не только на симптоматические проявления болезни, но и на ее патогенез. Установлено, что болезньюмодифицирующий эффект при болевой ДПН демонстрирует тиоктовая кислота, которая подавляет окислительный стресс и восстанавливает энергетический обмен в клетках.

Метаанализ масштабных плацебоконтролируемых исследований (NATHAN II, SYDNEY I, ALADIN III, ALADIN I) подтвердил, что тиоктовая кислота не только оказывает противоболевое действие, но и способствует эффективному ослаблению выраженности симптомов по шкале общей оценки симптомов и шкале оценки невропатии в нижних конечностях у пациентов с ДПН²⁶.

По данным рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования NATHAN I, терапия тиоктовой кислотой 600 мг/сут в течение четырех лет позволяла уменьшить двигательный дефект и предупреждала прогрессирование ДПН²⁷.

В исследовании DECAN отмечено положительное влияние тиоктовой

кислоты на функцию вегетативных волокон, обеспечивающих иннервацию сердца. На фоне приема тиоктовой кислоты 800 мг/сут в течение четырех месяцев наблюдалось достоверное улучшение вариабельности сердечного ритма²⁸.

Берлитион – препарат тиоктовой кислоты, применение которого уменьшает отек нервной ткани, эндоневральную ишемию и нормализует проведение нервных импульсов, способствуя ослаблению проявлений полиневропатии. Терапия Берлитионом при ДПН приводит к снижению выраженности невропатических болей и неврологического дефицита, улучшению электронейрографических показателей при высоком профиле безопасности и хорошей переносимости.

Берлитион рекомендуется назначать пациентам с болевой и безболевой

ДПН с момента постановки диагноза. Оптимальной терапевтической дозой Берлитиона признана доза 600 мг/сут. Рекомендуемая схема лечения Берлитионом: 600 мг/сут внутривенно капельно в течение 10–15 дней, в дальнейшем 600 мг/сут перорально в течение двух-трех месяцев.

Подводя итоги, Л.Т. Ахмеджанова отметила, что алгоритм ведения пациентов с предиабетом, СД и ДПН предусматривает диагностику ДПН, определение возможной вегетативной невропатии с проведением кардиоваскулярных тестов, электронейрографии, исключение полиневропатии другой этиологии, установление и коррекцию факторов риска сосудистых осложнений, патогенетическую терапию тиоктовой кислотой, при необходимости назначение симптоматических средств.

Заключение

Ведение пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, болью в спине и ДПН требует междисциплинарного подхода, включающего немедикаментозные и лекарственные методы лечения.

Результаты исследований показали, что препарат Курантил N (дипиридамола) обладает комплексным воздействием на разные точки микроциркуляторного патологического каскада. Благодаря множественным эффектам Курантил N уменьшает клинические проявления хронической ишемии головного мозга и снижает риск повторного некардиоэмболического инсульта.

При боли в спине оптимальным считается комплексный подход с применением НПВП. При острой боли в спине назначается Дексал-

гин (декскетопрофен). При хронической боли после курса лечения препаратом Дексалгин в течение пяти дней рекомендуется продолжить терапию препаратом Нимесил (нимесулид) в течение как минимум 14 дней.

Клинические особенности ДПН определяют необходимость проведения не только симптоматической, но и патогенетической терапии, одним из обязательных компонентов которой рассматривают тиоктовую кислоту (Берлитион). Установлено, что тиоктовая кислота демонстрирует не только противоболевое, но и болезньюмодифицирующий эффект. Эффективность и безопасность Берлитиона, установленные в многочисленных исследованиях, позволяют рекомендовать этот препарат для лечения пациентов с предиабетом и ДПН. *

²⁶ Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.

²⁷ Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN I trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.

²⁸ Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie // Diabetes Care.* 1997. Vol. 20. № 3. P. 369–373.

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

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

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



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



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

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (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. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

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

Литература:

1. Инструкции по применению препарата Берлитион®300 № PN011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № PN011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D, Nowak H, Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis II Diabetic Medicine, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № PN011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № PN011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

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

RU-BER-03-2019-V1-print. Одобрено 07.10.2019, годеи до 07.10.2021 Реклама



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Время жить без боли

Хроническая боль, не поддающаяся лечению, оказывает негативное влияние на все сферы жизни пациентов, приводя к расстройству сна, когнитивным нарушениям и затруднениям в повседневной активности. Как отметил председатель симпозиума, организованного компанией «Верофарм», профессор кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, д.м.н. Андрей Борисович ДАНИЛОВ, реальность такова, что начать жизнь без боли, к сожалению, смогут не все пациенты. Одна из причин кроется в несогласованности терапевтических действий специалистов различных направлений. Только междисциплинарный подход к лечению хронической боли позволит найти баланс при назначении лекарственных препаратов и добиться успеха в решении данной проблемы.



Профессор, д.м.н.
А.Е. Барулин

По мнению заведующего курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ВолГМУ, профессора, д.м.н. Александра Евгеньевича БАРУЛИНА, уже давно назрела необходимость в фундаментально новом подходе к терапии боли в спине. Нередко после неудачных попыток врачи предлагают пациенту смириться с хронической болью, научиться с ней жить. Между тем сегодня есть все необходимые медикаментозные и немедикаментозные методы для того, чтобы избавить пациента от боли. Залог эффективного лечения – понимание этиопатогенетической природы болевого синдрома. Боль – субъективное ощущение, которое складывается под влиянием биологических изменений,

Роман с хронической болью. От биомеханики к психологическим проблемам

психологического состояния и социокультурной среды. Концепция биопсихосоциальной модели боли подразумевает, что психологические факторы, которые влияют на восприятие физических нарушений, и социальные факторы, от которых зависят поведенческие реакции пациентов, важны не менее, чем биологические процессы. Так, человек может острее чувствовать боль, если испытывает тревогу, депрессию, страдает нарушениями сна, имеет в прошлом негативный опыт. Свой вклад в развитие хронического синдрома вносят так называемые рентные установки, например заинтересованность в сохранении боли из-за выплаты денежных компенсаций страховыми компаниями. Следует отметить, что психологическое состояние пациентов усугубляется недовольством результатами лечения. В этой связи назначение адекватной терапии трудно переоценить.

Препаратами первой линии болевого синдрома остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Особый интерес, по мнению докладчика, представляет ибупрофен, обладающий противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Патент

на синтезированное вещество ибупрофен был получен в Британском патентном бюро в 1962 г., а после проведения клинических испытаний данное вещество было зарегистрировано под торговым наименованием Бруфен. В 1980 г. был создан первый пролонгированный ибупрофен (Бруфен СР), который оказывает длительное действие за счет смарт-релиз-технологии постепенного высвобождения активного вещества из гелевой матрицы таблетки. Препарат обеспечивает обезболивание в течение суток, а значит, активную жизнь в течение дня и качественный сон ночью. Это немаловажно, поскольку удлинение времени сна на два часа в течение четырех дней понижает чувствительность к боли¹. Бруфен СР рекомендуется принимать в раннее вечернее время, например в восемь часов вечера. Для удобства приема на блистере отпечатаны дни недели, а в каждой контурной ячейке находятся сразу две таблетки. Это создает условия для реабилитации даже больных с когнитивными нарушениями. Немаловажно, что препарат Бруфен СР обладает благоприятным профилем безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

¹ Roehrs T.A., Harris E., Randall S., Roth T. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss // Sleep. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1667–1672.



Сателлитный симпозиум компании «Верофарм»

Если НПВП позволяют купировать боль и воспаление, то миорелаксанты, в частности тизанидин (Тизалуд), – устранить болезненный мышечный спазм. Назначенные в комплексе, эти препараты повышают эффективность и безопасность терапии боли (таблица). Помимо фармакотерапии для купирования боли необходимо использовать и нелекарственные методы лечения. Последние включают проведение образовательных программ для пациентов с целью разъяснения природы болевого синдрома, модификации образа жизни, обустройства окружающей среды и др. В борьбе с болью важно научиться управлять факторами риска, что предусматривает организацию рабочего места, менеджмент рабочего времени, профилактику высокого уровня стресса, многокомпонентные эргономические программы. Кроме того, нельзя забывать о физической ак-

Клинические ситуации, в которых целесообразно одновременное назначение НПВП и миорелаксантов

Ситуация	Цель лечения	Результат
Боль в нижней части спины умеренной и сильной степени выраженности в ночное время	Уменьшение проявления ночной боли, боли при ходьбе. Оценка эффективности терапии специалистом	Повышение эффективности и безопасности лечения
Восстановительный период после хирургических вмешательств (по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеоартроза тазобедренного сустава)	Снижение проявлений боли после хирургических вмешательств	Повышение эффективности лечения болезненного мышечного спазма и локальных болей
Острое нарушение мозгового кровообращения или травма позвоночника с повреждением спинного мозга	Профилактика развития контрактур	Увеличение объема пассивных движений в суставах и уменьшение выраженности контрактур

тивности. По мнению профессора А.Е. Барулина, движение – лучшее и абсолютно бесплатное средство борьбы с хронической болью. При этом движение должно быть достаточным, регулярным, безопасным и постепенным, а также строго специфичным для каждой возрастной группы и степени физической подготовленности.

«Долг врача – постараться помочь пациентам с хронической болью вернуть радость жизни. Объяснить, как важно вырваться из порочного круга обыденности, не питать страхи и эмоции, добиться разнообразия и полноты движений, качественно питаться и полноценно спать», – отметил профессор А.Е. Барулин в заключение.

Калейдоскоп когнитивных нарушений при хронической боли

В последние десятилетия в мире отмечается неуклонный рост числа людей с когнитивными нарушениями. По данным, представленным профессором кафедры неврологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Евгенией Викторовной ЕКУШЕВОЙ, каждый второй пациент старше 50 лет, а также два из трех пациентов старше 65 лет так или иначе жалуются на когнитивное снижение. Безусловно, одним из основных факторов, негативно влияющих на когнитивные функции, является боль. Как известно, при острой боли ослабляется концентрация внимания, при хронической – ухудшается память (рабочая, долговременная, автобиографическая), снижаются исполнительные функции

и скорость информационных процессов. По результатам системного анализа 25 исследований и мета-анализа 22 исследований, у пациентов с хронической болью нарушаются как базовые исполнительные функции (внимание, сдерживающий контроль, рабочая память, когнитивная гибкость), так и более сложные исполнительные функции (планирование, подвижный интеллект)². В другом системном анализе, включившем данные 28 исследований, было продемонстрировано, что катастрофизация болевых ощущений связана с патологией церебральных областей, участвующих в обработке эмоциональной составляющей боли вместе с дисфункцией антиноцицептивных систем. Развиваются дезадаптивные эмоциональные и когнитивные



Профессор, д.м.н.
Е.В. Екушева

стратегии, связанные с областями мозга, страдающими при хронической боли³. Длительно существующая хроническая боль приводит к нарушению функции рабочей памяти (запоминание и извлечение) и долгосрочной памяти (воспоминания). Однако, как показали результаты 24 обсервационных ис-

² Berryman C., Stanton T.R., Jane Bowering K. et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis // Pain. 2013. Vol. 154. № 8. P. 1181–1196.

³ Malfliet A., Coppieters I., Van Wilgen P. et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review // Eur. J. Pain. 2017. Vol. 21. № 5. P. 769–786.



следований, лечение не позволяет полностью нормализовать память, особенно при длительном течении боли⁴.

Когнитивные нарушения могут возникать при боли различной локализации. Например, во время приступа мигрени пациентам трудно читать, думать и концентрировать внимание в 71% случаев. Однако и в межприступном периоде при эпизодической мигрени у больных отмечаются субклинические когнитивные нарушения. Более 56% больных хронической мигренью жалуются на когнитивный дефицит (нарушение памяти, внимания, скорости обработки информации, трудности планирования), который выявляется с помощью определенных психологических шкал. Подавляющее большинство таких пациентов регулярно принимают обезболивающие средства. Следует отметить, что это люди трудоспособного возраста (35–45 лет), чаще женщины, которые страдают не только от боли, но и от недостаточной социально-экономической активности, низкого качества жизни, выраженной дезадаптации, большого количества коморбидных состояний и аффективных расстройств.

Когнитивные нарушения часто развиваются и при хронической боли в спине. Снижение кратковременной памяти, концентрации внимания, гибкости мышления, скорости обработки информации препятствует эффективному лечению болевого синдрома в спине. При фибромиалгии, например, этот выраженный спектр когнитивных нарушений обозначается термином Fibro Fog.

В основе развития когнитивных нарушений при хронической боли лежат разные процессы, в том числе

эмоционально-аффективные нарушения, хронический стресс, нарушение сна, дефицит внимания, обострение сопутствующей соматической патологии. Механизмы коморбидности реализуются с помощью вовлечения общих анатомических структур, влияющих на эмоции, когнитивные функции и боль, схожих нейропластических изменений в нейрональных системах головного мозга и общих нейрохимических изменений, факторов риска. Отсутствие активных жалоб, неспецифический характер предъявляемых симптомов, субъективная оценка пациентом выраженности когнитивных нарушений и неявные клинические симптомы создают определенные трудности в диагностике когнитивных нарушений. По мнению профессора Е.В. Екушевой, при обследовании пациента с хронической болью нужно обращать внимание на дополнительные аффективные нарушения, соматическую патологию, факторы риска цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии, качество сна. Основные этапы ведения пациента с когнитивными нарушениями включают верификацию и оценку тяжести когнитивных нарушений, нейровизуализацию, скрининг дисметаболической энцефалопатии, тревожных и депрессивных расстройств, подбор терапии в зависимости от этиологии и тяжести нарушений с динамическим наблюдением и контролем ее эффективности.

Среди лекарственных средств с преобладающим влиянием на мнестические и познавательные функции прежде всего рассматриваются холинергические препараты. Ацетилхолин является одним из основных нейромедиаторов в нейронных системах головного мозга. И все чаще говорится о его центральной

роли не только в обеспечении когнитивных функций, но и в отношении многих дополнительных эффектов. В последние годы роль ацетилхолина изучена в контексте антиноцицептивных функций как на спинальном, так и на суперсегментарном уровне⁵. В частности, установлено, что он подавляет передачу болевых импульсов в префронтальной коре, передней поясной извилине, миндалевидном теле, инсулярных отделах, то есть тех областях, которые страдают при хронической боли, когнитивном дефиците и расстройствах депрессивного спектра.

Среди хорошо изученных и широко применяемых холинергических препаратов профессор Е.В. Екушева выделила холина альфосцерат (Церепро®). Церепро® демонстрирует комплексный механизм действия, восстанавливая структуры и функции нейронов. В связи с этим его рекомендуется использовать у пациентов с когнитивными нарушениями и хронической болью вне зависимости от возраста.

Установлено, что терапия препаратом Церепро®, уменьшая выраженность мнестических нарушений и значимо снижая проявления астении ко второму месяцу приема, способствует нормализации функции памяти и работоспособности. Кроме того, на 30% снижается интенсивность головной боли и головокружения. Церепро® также способствует улучшению эмоционального состояния при хронической ишемии головного мозга⁶. Доказано позитивное влияние терапии препаратом Церепро® на когнитивные функции у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга⁷.

Для достижения более быстрого и выраженного эффекта рекомен-

⁴ Mazza S., Frot M., Rey A.E. A comprehensive literature review of chronic pain and memory // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2018. Vol. 87. Pt. B. P. 183–192.

⁵ Naser P.V., Kumer R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain // Neuroscience. 2018. Vol. 387. P. 135–148.

⁶ Румянцев С.А., Кравчук А.А., Рыжова Д.Д. Терапия когнитивных расстройств у больных ХИГМ // РМЖ. 2007. Т. 15. № 4. С. 379–383.

⁷ Костенко Е.В., Петрова Л.В., Артемова И.Ю. и др. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 3. С. 24–30.



Сателлитный симпозиум компании «Верофарм»

дуются начинать терапию препаратом Церепро® с внутримышечных инъекций 1000 мг/сут и через 10–15 дней переходить на пероральный прием 800 мг (две капсулы) утром и 400 мг (одна капсула) днем. Длительность лечения и необходимость повторных курсов определяет врач.

Крайне важным этапом ведения пациентов с болевым синдромом является своевременное и успешное купирование острого эпизода боли, поскольку, чем интенсив-

нее боль и больше число болевых областей, тем выше вероятность развития хронической боли. Фармакологические свойства пролонгированной формы ибупрофена 800 мг (Бруфен СР) обеспечивают адекватное и эффективное обезболивание при однократном суточном приеме. Результаты сравнительного исследования по оценке влияния Бруфена СР и ибупрофена с немедленным высвобождением при ревматоидном артрите и остеоартрите позволили сделать вывод, что Бру-

фен СР обеспечивает более эффективное обезболивание при более низкой частоте нежелательных явлений⁸.

Завершая выступление, профессор Е.В. Екушева констатировала, что болезнь по-разному действует на людей, заставляя одних бороться с ней, а других смиряться со своей участью. Приведя несколько примеров, она пояснила: «Врачу важно донести до пациента, что болезнь, даже несмотря на ее тяжесть, не должна сломать его жизнь».

Хроническая боль при ревматических заболеваниях

Как отметила руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, член президиума Ассоциации ревматологов России, д.м.н., профессор Людмила Ивановна АЛЕКСЕЕВА, в лечении боли используется широкий спектр медикаментозных и немедикаментозных методов. Однако самыми популярными средствами остаются НПВП. Согласно междисциплинарному консенсусу (2016), НПВП признаны средством первой линии терапии умеренной и сильной скелетно-мышечной боли, при этом длительность приема НПВП должна определяться продолжительностью сохранения боли и воспаления. Эффективность лечения рекомендуется оценивать в среднем через 10–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы препарата⁹.

История создания НПВП началась с синтеза ацетилсалициловой кислоты в 1899 г. Во второй половине XX в. на рынке появились фенилбутазон (1949), ибупрофен (1962),

индометацин (1963), были синтезированы селективные ингибиторы циклооксигеназы 2, или коксибы (1995). В 2002 г. впервые появился на рынке селективный ингибитор циклооксигеназы 2 эторикокиб. С тех пор и по настоящее время эффективность и безопасность эторикокиба тщательно изучаются. Профессор Л.И. Алексеева привела результаты наиболее значимых клинических исследований.

В 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании сравнивалась эффективность эторикокиба 90 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и плацебо при ревматоидном артрите. Эторикокиб оказался достоверно эффективнее плацебо и препарата сравнения – значимое улучшение состояния (в соответствии с ACR20) наблюдалось у 53% пациентов группы эторикокиба и только у 39 и 21% пациентов в группе напроксена и плацебо соответственно¹⁰.

Метаанализ пяти рандомизированных клинических исследований продемонстрировал более высокий анальгетический потенциал эторикокиба 120 мг/сут при острой послеоперационной боли по сравнению с плацебо: облегчение боли на 50% и более зафиксировано у 64% больных из группы эторикокиба и лишь у 10% пациентов из группы плацебо¹¹.



Профессор, д.м.н.
Л.И. Алексеева

рикокиба 120 мг/сут при острой послеоперационной боли по сравнению с плацебо: облегчение боли на 50% и более зафиксировано у 64% больных из группы эторикокиба и лишь у 10% пациентов из группы плацебо¹¹.

Эффективность эторикокиба также оценивалась при подагре, анкилозирующем спондилите, остеоартрите. Было показано, что эторикокиб 90 мг/сут значительно снижал интенсивность хронической ночной боли у пациентов с анкилозирующим спондилитом, превосходя напроксен в дозе 500 мг два раза в сутки в уменьшении интенсивности

⁸ O'Connor T.P., Anderson A.M., Lennox B., Muldoon C. A novel sustained-release formulation of ibuprofen provides effective once-daily therapy in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis // Br. J. Clin. Pract. 1993. Vol. 47. № 1. P. 10–13.

⁹ Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 3. С. 247–265.

¹⁰ Matsumoto A.K., Melian A., Mandel D.R. et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 8. P. 1623–1630.

¹¹ Derry P., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 2. CD004768.



ночной боли, что подтверждалось объективными критериями¹². При длительной терапии остеоартрита (138 недель) эторикоксиб 60 мг/сут был так же эффективен, как и напроксен 1000 мг/сут, но продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта¹³. Накопленные данные об эффективности и переносимости эторикоксиба были обобщены в метаанализах. В обзоре 74 рандомизированных клинических исследований, опубликованных за период с 1980 по 2015 г., включивших более 58 тыс. пациентов с остеоартритом, сравнивалась эффективность разных НПВП в достижении максимально значимого клинического ответа (снижение боли на 10 мм и более по визуальной аналоговой шкале) относительно плацебо. Установлено, что наибольшим обезболивающим эффектом обладали эторикоксиб 30 мг и диклофенак 150 мг¹⁴. В сетевом метаанализе 44 рандомизированных клинических исследований сравнивалась эффективность пероральных анальгетиков у более чем 19 тыс. пациентов с диагностированным остеоартритом коленных суставов¹⁵. Согласно полученным данным, эторикоксиб, целекоксиб и ацеклофенак лучше остальных препаратов купировали болевой синдром. В мультицентровом проспективном открытом исследовании оценивалась эффективность эторикоксиба у пациентов с остеоартритом при

недостаточном ответе на другие анальгетики¹⁶. Пациенты, принимавшие НПВП и другие обезболивающие в течение четырех недель с недостаточным эффектом, были переведены на терапию эторикоксибом 60 мг/сут в течение четырех недель. Через четыре недели после перевода на эторикоксиб 60 мг/сут 66,4% пациентов с остеоартритом сообщили о достоверном клинически значимом уменьшении боли. Схожее по дизайну исследование было проведено с участием 19 пожилых пациентов (средний возраст 86 лет) с остеоартритом и сопутствующими заболеваниями (артериальной гипертензией, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, сахарным диабетом, когнитивными расстройствами и др.)¹⁷. Пациенты также не были удовлетворены получаемой терапией. Спустя четыре недели после перевода на эторикоксиб 60 мг у всех пожилых пациентов достоверно уменьшилась боль в суставах и улучшились их функции. Ни у одного пациента на фоне лечения эторикоксибом не было зарегистрировано нежелательных явлений. Однако не только эффективность препарата определяется целесообразностью его применения. Не менее важную роль играет переносимость и безопасность НПВП, особенно в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Метаанализ 2018 г. (всего 39 442 пациента, девять исследований)

по оценке безопасности эторикоксиба при остеоартрите и ревматоидном артрите показал, что на протяжении всего лечения (четыре недели и более), а также в отдаленном периоде эторикоксиб не увеличивал риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо и переносился лучше, чем неселективные НПВП (диклофенак и напроксен)¹⁸. Оценке безопасности при длительном применении различных НПВП для верхних отделов желудочно-кишечного тракта было посвящено ретроспективное наблюдательное исследование (2007–2016) с участием более 6 тыс. пациентов среднего и старшего возраста с ревматическими заболеваниями¹⁹. При приеме эторикоксиба отмечалась наименьшая частота развития язв и множественных эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта среди всех НПВП в клинической практике. В крупном исследовании (n = 4086) оценивалась переносимость применения эторикоксиба 90 мг/сут (n = 2032) и диклофенака 75 мг/сут (n = 2054)²⁰. В среднем длительность лечения составила 19,3 и 19,1 месяца соответственно. Была выявлена хорошая переносимость эторикоксиба при длительном приеме, подтвержденная лабораторными показателями. Установлено, что эторикоксиб влиял на показатели функции печени в значительно меньшей степени, чем диклофенак.

¹² *Reginster J.Y., Malmstrom K., Mehta A. et al.* Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 7. P. 945–951.

¹³ *Van Der Heijde D., Baraf H.S., Ramos-Remus C. et al.* Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 4. P. 1205–1215.

¹⁴ *Da Costa Br., Reichenbach S., Keller N. et al.* Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis // *Lancet.* 2017. Vol. 390. № 10090. P. e21–e33.

¹⁵ *Jung S.Y., Jang E.J., Nam S.W. et al.* Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis // *Mod. Rheumatol.* 2018. Vol. 28. № 6. P. 1021–1028.

¹⁶ *Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H. et al.* Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial // *Int. J. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 13. № 2. P. 144–150.

¹⁷ *Huang W.N., Tso T.K.* Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 87–94.

¹⁸ *Feng X., Tian M., Zhang W., Mei H.* Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *PLoS One.* 2018. Vol. 13. № 1. ID e0190798.

¹⁹ *Karameev A.E., Пожежева Е.Ю., Филатова Е.С., Амирджанова В.Н.* Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов // *Клиническая фармакология и терапия.* 2018. Т. 27. № 4. С. 40–45.

²⁰ *Krueger K., Lino L., Dore R. et al.* Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II) // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. № 3. P. 315–322.



Сателлитный симпозиум компании «Верофарм»

Результаты исследования по оценке кардиоваскулярной безопасности продемонстрировали, что частота развития сердечно-сосудистых осложнений была сопоставимой между группами эторикоксиба и диклофенака²¹.

Анализ объединенных данных клинических испытаний эторикоксиба с участием 6500 пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом, анкилозирующим спондилитом или хронической болью в спине не обнаружил заметных различий в частоте возникновения тромботических осложнений у пациентов, получавших эторикоксиб, по сравнению с традиционными НПВП²².

В исследовании с участием 189 пациентов с острым приступом подагры оценивалась кардиоваскулярная безопасность терапии эторикоксибом 120 мг/сут (n = 103) в сравнении с индометацином 150 мг/сут (n = 86). Частота развития артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых осложнений в группе эторикоксиба была ниже, чем в группе индометацина²³.

Переносимость эторикоксиба оценивалась у пациентов с предшествующей реакцией на НПВП. Согласно полученным данным, пероральное введение эторикоксиба хорошо переносилось в 97% случаев. Во время контрольного теста сообщалось только о двух системных реакциях²⁴. Накопленные данные по эффективности и безопасности эторикоксиба нашли отражение в отечественных клинических рекомендациях (2018). Так, при высоком риске со сторо-

ны желудочно-кишечного тракта и низком риске кардиоваскулярных осложнений препаратами выбора в них названы эторикоксиб и целекоксиб в сочетании с ингибитором протонной помпы²⁵.

Перспективы применения эторикоксиба связывают с его способностью влиять не только на периферическую, но и на центральную сенситизацию, что было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 37 пациентов с болевым остеоартритом коленных суставов. В группе терапии эторикоксибом порог чувствительности в области колена и голени через 28 дней достоверно повышался (восприимчивость болевых рецепторов к стимулам снижалась) по сравнению с плацебо²⁶.

В другом рандомизированном клиническом исследовании прием эторикоксиба в дозе 60 мг/сут в течение 14 дней позволил уменьшить

выраженность боли у пациентов с остеоартритом коленных суставов на 32,6% по WOMAC, счет по шкале PainDETECT снизился на 23,6% одновременно с другими показателями невропатической боли²⁷.

Как отметила профессор Л.И. Алексеева, сегодня в распоряжении врачей есть качественный дженерик эторикоксиба – препарат Аторика® табс. Препарат Аторика® табс принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза при остеоартрозе составляет 30 или 60 мг/сут, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите – 90 мг/сут, острым подагрическим артрите – 120 мг/сут (при данной нозологии прием не должен превышать восемь дней). Для купирования острой боли после стоматологических операций препарат Аторика® табс назначают по 90 мг/сут на срок не более трех дней.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, профессор А.Б. Данилов отметил большую значимость затронутых в ходе него проблем. Безусловно, оказание помощи пациентам с хронической болью и сниженными когнитивными функциями иногда представляет сложную задачу. Продемонстрированные экспертами подходы к лечению хронической боли различного генеза с использованием таких НПВП, как эторикоксиб (Аторика®

табс), ибупрофен с пролонгированным действием (Бруфен СР), в сочетании с миорелаксантом тизанидином (Тизалуд) дают возможность эффективно и с минимальными побочными явлениями купировать болевой синдром. Для улучшения памяти и других когнитивных функций, которые нередко возникают на фоне хронической боли, целесообразно проводить нейропротективную терапию холина альфосцератом (Церебро®). *

²¹ Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.

²² Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 12. P. 2365–2374.

²³ Rubin B.R., Burton R., Navarra S. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. № 2. P. 598–606.

²⁴ Quercia O., Emiliani F., Foschi F.G., Stefanini G.F. Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008. Vol. 18. № 3. P. 163–167.

²⁵ Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т. 56. Прил. 1. С. 1–29.

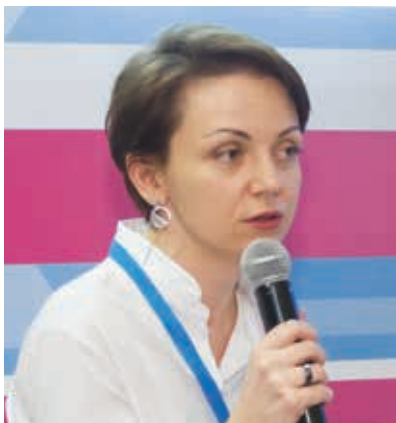
²⁶ Arendt-Nielsen L., Egsgaard L.L., Petersen K.K. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis // *Pain*. 2016. Vol. 157. № 8. P. 1634–1644.

²⁷ Moss P., Benson H.A.E., Will R., Wright A. Fourteen days of etoricoxib 60 mg improves pain, hyperalgesia and physical function in individuals with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial // *Osteoarthritis Cartilage*. 2017. Vol. 25. № 11. P. 1781–1791.



Актуальные вопросы современной неврологии: акцент на клинической практике

В рамках XVI Междисциплинарной конференции «Вейновские чтения» 27 февраля 2020 г. на стенде компании «Верофарм» состоялись образовательные лекции для врачей разных специальностей. Ведущие российские эксперты рассказали об алгоритмах ведения пациентов с цервикалгией в условиях реальной клинической практики, а также о ранней диагностике и терапии когнитивных нарушений.



К.м.н.
Н.Г. Правдюк

Боль в шее (цервикалгия) и связанные с ней расстройства относятся к числу важных проблем современной медицины и волнуют врачей разных специальностей, поскольку симптомы цервикалгии присутствуют в клинической картине целого спектра неврологических, ревматологических, терапевтических и других заболеваний. Цервикалгия может быть вызвана как неспецифическими причинами (дисфункцией дугоотростчатых суставов, миофасциальным синдромом), так и специфическими (травмами позвонков, новообразованиями, инфекционными поражениями, ревматическими заболеваниями и др.). Доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Наталья Григорьевна ПРАВДЮК привела клинический пример цервикалгии, возникшей на фоне вторичного миофасциального синдрома.

Пациент С., 40 лет. Предъявляет жалобы на умеренную боль в основании головы и задней части шеи при запрокидывании головы (60 мм по визуальной аналоговой шкале). Жалобы возникли остро, сохраняются в течение двух

Ревматическая маска цервикалгии

суток. Указаний на травму шеи, заболевания верхних дыхательных путей, стоматологические процедуры нет. В анамнезе артрит коленных суставов. Объективно наблюдается болезненность при пальпации в основании шеи, пальпируются триггерные точки над углом, образованным основанием шеи и надплечьем. Шейной лимфаденопатии нет. Движения в шейном отделе во всех плоскостях ограничены из-за боли.

Пациенту поставлен предварительный диагноз: миофасциальный синдром ременных мышц головы и шеи; цервикалгия острого течения (функциональный класс 2). Выполнена инъекция 0,5%-ного лидокаина 6 мл и дексаметазона 2 мг в триггерные точки. В ходе проведения рентгенографии шейного отдела в боковой проекции обнаружены фокальные кальцификаты в проекции передней поверхности тела С1. Мягкие ткани над проекцией позвонков С1–С5 отечны. Назначена магнитно-резонансная томография шейного отдела в сагиттальной проекции. В Т2-взвешенном режиме обнаружен ретрофарингеальный выпот с острым нижним краем – от основания черепа к нижней границе С5, занимающий достаточно большую площадь. При выполнении компьютерной томографии шейного отдела позвоночника в сагиттальной проекции с контрастированием помимо ретрофарингеального выпота выявлены три кальцификата спереди тел позвонков С1–С2.

По результатам инструментальных исследований пациенту поставлен редкий диагноз «острый ретрофарингеальный кальцифицирующий тенди-

нит (ОРКТ) мышц шеи с вторичным миофасциальным синдромом (функциональный класс 2)». Докладчик отметил, что ОРКТ – редкое проявление болезни депонирования основных фосфатов кальция, впервые описанное в 1964 г. К 2015 г. зафиксировано всего 70 случаев ОРКТ.

Заболевание развивается в результате эктопической кальцификации гидроксипатита кальция в сухожилии длинной мышцы шеи и выраженного воспалительного ответа, приводящих к ретрофарингеальному выпоту. Клинически проявляется острой болью в шее, дисфагией, одиофагией, лихорадкой, лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка. При исследовании обнаруживается кальцификация вдоль сухожилий длинной мышцы шеи на уровне С1–С2 с симметричным ретрофарингеальным отеком.

Дифференциальную диагностику ОРКТ проводят прежде всего с ретрофарингеальным абсцессом, которому сопутствуют фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, осумкованный выпот, выявляемый при магнитно-резонансной и компьютерной томографиях. Кроме того, следует дифференцировать ОРКТ и остеоартроз атланта-аксиального сочленения, переломы позвонка со смещением отломков, менингит, рабдомиосаркому, грыжу межпозвонкового диска.

Встречаются другие локализации эктопической кальцификации гидроксипатита кальция. Например, над большим бугорком плечевой кости, по ходу сухожилия надостной мышцы (зона Кодмана) при проведении рент-



XVI Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения»

генографии могут обнаруживаться кальцинаты и глыбчатые кальциевые депозиты. Кроме того, пациенты могут страдать гидроксипатитной артропатией (синдромом «плечо Милуоки») – редкой деструктивной артропатией плечевого сустава. Это форма артропатии, которая характеризуется выраженной деструкцией хряща и субхондральной кости, ротаторной манжеты, быстро приводящей к деструкции плечевого сустава.

Таким образом, клинический случай наглядно демонстрирует редкую причину вторичного миофасциального синдрома, проявляющегося острой цервикалгией. Вторичный миофасциальный синдром (мышечная дисфункция с формированием локальных болезненных уплотнений в пораженных мышцах) может сформироваться в результате гормональных, структур-

ных и функциональных нарушений, инфекционных и ревматических заболеваний, а также в связи с многими другими причинами.

При вторичном миофасциальном синдроме терапия направлена на лечение основного заболевания, в данном случае ревматического. На этапе острой стадии больным рекомендуют покой, сухое тепло, обезболивание с использованием миорелаксантов и нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности эторикоксиба 90–120 мг один раз в сутки на протяжении пяти – восьми дней. Н.Г. Правдюк привела в качестве примера отечественный препарат Аторика® табс (эторикоксиб). Препарат предназначен для симптоматической терапии остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым

подагрическим артритом, а также для лечения умеренной и острой боли после стоматологических операций. Аторика® табс способствует уменьшению боли, воспаления и улучшению функции, в том числе подвижности суставов у больных ревматическими заболеваниями.

Н.Г. Правдюк отметила, что при стихании боли пациентам с миофасциальным синдромом можно рекомендовать методы постизометрической релаксации мышц, мягкие миорелаксирующие методики, иглоукальвание, чрескожную электронейростимуляцию и лечебную физкультуру.

Пациенту С. были назначены нестероидные противовоспалительные препараты и миорелаксанты. На фоне терапии через пять дней симптомы (боль в шее, дисфагия, одинофагия) регрессировали.

Секреты когнитивного долголетия

Как отметила профессор кафедры неврологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. Евгения Викторовна ЕКУШЕВА, в пожилом возрасте в норме у человека наблюдается легкое снижение когнитивных функций. Замедляется скорость мыслительных процессов, появляются сложности при переключении между разными задачами, принятии решений и планировании. Однако легкое когнитивное снижение не мешает большинству людей зрелого и старшего возраста работать, исполнять профессиональные обязанности и не влияет на их социальную активность. И несмотря на то что с возрастом частота различных когнитивных расстройств, в том числе деменции, увеличивается, их нельзя назвать следствием возрастных изменений при нормальном старении. Когнитивные нарушения у пожилых людей, сопровождающиеся бытовой, профессиональной и социальной дезадаптацией, – патологическое состояние, которое требует пристального

внимания, обязательного диагностического скрининга с исключением потенциально курабельных заболеваний и проведения дальнейших терапевтических воздействий.

Существует такое понятие, как когнитивный резерв. Под ним подразумевают способность церебральных структур справляться с последствиями повреждения головного мозга (инсультом, травмой, хронической ишемией мозга и др.) или возрастными изменениями, а также способность к функциональной компенсации и минимизации клинической манифестации когнитивной несостоятельности. При этом выделяют гендерные особенности когнитивного резерва. В частности, у женщин выше уровень энергопотребления в функционально значимых церебральных областях, что позволяет осуществлять высокоспециализированные процессы. Но это одновременно делает их церебральные структуры более уязвимыми при патологии, обуславливает более частое развитие нейродегенеративных процес-



Профессор, д.м.н.
Е.В. Екушева

сов (болезнь Альцгеймера). Мужчины отличаются уязвимостью в отношении возникновения и прогрессирования цереброваскулярной патологии^{1,2}. Знание данных особенностей позволяет выявлять наиболее значимые факторы риска когнитивных нарушений в старших возрастных группах.

Различают некорректируемые и корректируемые факторы риска когнитивных нарушений. К первым относят пожилой возраст, семейный анамнез, женский пол, черепно-мозговую травму и депрессию (в молодом и среднем

¹ Tomasi D., Volkow N.D., Wang G.J. et al. Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls // Neuroimage. 2011. Vol. 54. № 4. P. 3101–3110.

² Shaffer S.W., Harrison A.L. Aging of the somatosensory system: a translational perspective // Phys. Ther. 2007. Vol. 87. № 2. P. 193–207.



возрасте) в анамнезе. Ко вторым – артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, курение, ожирение, гиподинамию, гипергомоцистеинемию, злоупотребление алкоголем, недостаточную интеллектуальную активность. В основе большинства коморбидных состояний лежит системное воспаление. Поэтому ведение пациентов с коморбидными заболеваниями подразумевает комплексное наблюдение, включающее воздействие на общие механизмы формирования данных расстройств. Субъективные когнитивные нарушения рассматриваются как наиболее ранняя стадия нейродегенеративного процесса. Они характеризуются уменьшением объема энторинальной коры, ответственной за эпизодическую, семантическую и автобиографическую память по результатам нейровизуализационных исследований, наличием специфических биомаркеров в спинномозговой жидкости. В большинстве случаев в реальной жизни на проявления субъективных когнитивных нарушений не обращают внимания. Но вместе с тем эти пациенты находятся в группе риска развития умеренных когнитивных нарушений и деменции, поэтому нуждаются в наблюдении и лечении. В будущем у пациентов с субъективными когнитивными нарушениями могут произойти изменения в префронтальной коре, парагиппокампальной области, передней поясной извилине и лимбических отделах головного мозга, гиппокампе, которые отвечают за дальнейшее развитие хронической боли, когнитивных и депрессивных расстройств. При диагностике когнитивных нарушений врач особое внимание должен уделять жалобам пациента на стойкое ухудшение умственной работоспособности по сравнению с прошлым без явной причины, а также отсутствие отклонений в неврологическом

статусе и от возрастной нормы при выполнении когнитивного тестирования. Для скрининга недементных когнитивных нарушений, который включает оценку памяти, внимания, регуляции, исполнительных функций, проводят клиническое интервью. Анализ ответов опроса позволяет определить состояние процессов запоминания, хранения и воспроизведения информации, сделать выводы о когнитивном статусе пациента³. В настоящее время в неврологической клинической практике применяют ряд шкал и опросников для оценки когнитивного статуса: краткую шкалу оценки психического статуса, монреальскую шкалу когнитивной оценки, тесты «Рисование часов» и «Мини-Ког». Для определения когнитивных возможностей пациента также используют литеральные (фонетическая речевая активность) и категориальные (семантическая речевая активность) ассоциации. На что еще нужно обратить внимание при обследовании пациента с жалобами на когнитивные нарушения? Важно установить факторы, которые могут приводить к обратимым когнитивным нарушениям, и воздействовать на них. Одним из таких факторов является депрессия. У пациента с умеренными когнитивными нарушениями и депрессией замедляется скорость выполнения заданий, ухудшается способность мыслить или концентрировать внимание, возникают трудности в запоминании повседневных дел, усталость, снижение уровня энергии, расстройство сна. У многих пациентов к 40–60 годам развиваются хронические цереброваскулярные заболевания, в частности хроническая ишемия мозга. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической ишемии мозга характеризуются нарушением исполнительных функций, программирования и контроля при относительной сохранности памяти. Это проявляется, особенно

на ранних стадиях, снижением темпа познавательных процессов, ослаблением концентрации внимания, замедленностью мышления, повышенной утомляемостью при умственной работе и затруднением переключения внимания между различными видами деятельности. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической ишемии мозга рассматриваются как обратимые, особенно на ранних стадиях. Первоочередная задача терапии когнитивного дефицита – воздействие на когнитивный резерв: поддержание высокой умственной активности, эмоциональной насыщенности, широких социальных контактов, нейропсихологический тренинг. Физические нагрузки, контроль массы тела, средиземноморская диета, отказ от курения прямо влияют на улучшение когнитивного резерва. В многочисленных масштабных исследованиях показано, что физическая активность способствует сохранению когнитивного резерва, снижает риск развития хронических заболеваний, вызванных системным воспалением, и преждевременной смертности⁴. Так, результаты исследования физической активности на протяжении длительного периода (1971–2009) с участием 19 458 человек продемонстрировали, что высокий уровень физической активности в среднем возрасте на 36% уменьшает риск развития деменции в пожилом возрасте вне зависимости от цереброваскулярных нарушений⁵. Таким образом, для профилактики деменции пожилым людям показана ходьба (не менее 500 метров в день), умеренная (150 минут в неделю) и целевая физическая активность. Помимо немедикаментозных методов, воздействующих на когнитивный резерв, к основным направлениям терапии также относятся коррекция факторов риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений, а также коррекция (возмещение) дефицита холинергической и ГАМКер-

³ Fernández-Blázquez M.A., Ávila-Villanueva M., Maestú F., Medina M. Specific features of subjective cognitive decline predict faster conversion to mild cognitive impairment // J. Alzheimers. Dis. 2016. Vol. 52. № 1. P. 271–281.

⁴ Gleeson M., Bishop N.C., Stensel D.J. et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease // Nat. Rev. Immunol. 2011. Vol. 11. № 9. P. 607–615.

⁵ Defina L.F., Willis B.L., Radford N.B. et al. The association between midlife cardiorespiratory fitness levels and later-life dementia: a cohort study // Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 158. № 3. P. 162–168.



XVI Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения»

гической нейротрансмиссии, чтобы восстановить метаболизм, структуру и функцию нейронов головного мозга. Ацетилхолин – один из основных нейромедиаторов головного мозга, который обеспечивает сложные двигательные функции, внимание, долговременное запоминание. Метаболиты ацетилхолина входят в состав клеточных мембран и обеспечивают их матричные функции.

Среди представителей холинергических препаратов можно выделить препарат Церепро® (холина альфосцерат), обладающий комплексным механизмом действия в отношении восстановления структуры и функции нейронов. Применение Церепро® позволяет восстановить нейромышечную проводимость, улучшить передачу нервного импульса, мембранную пластичность и функции рецепторов нейронов. Таким образом, прием Церепро® приводит к улучшению синаптической передачи и нейротрансмиссии, определяющим формирование и поддержание когнитивного резерва⁶.

Профессор Е.В. Екушева подчеркнула, что пациенты с субъективными когнитивными нарушениями находятся в зоне риска дальнейшего прогрессирования когнитивного дефицита. Поэтому ранняя терапия на этом этапе даже у лиц молодого возраста может существенно замедлить ухудшение когнитивных функций. Пациентам в возрасте 20–45 лет с такими симптомами, как снижение активности, работоспособности, концентрации, ухудшение памяти, усталость, можно назначать препарат Церепро® внутримышечно в дозе 1000 мг/сут в течение 10–15 дней или перорально по 800 мг утром и 400 мг днем на протяжении трех месяцев. При напряженном графике работы рекомендован прием препарата два раза в год⁷. Препарат Церепро® может быть полезен и пациентам в возрасте 40–60 лет, которые жалуются на постоянную усталость, нарушение памяти, концентрации и внимания, снижение

работоспособности, а также людям старшего возраста (старше 60 лет) для сохранения умственной активности и работоспособности, улучшения памяти и внимания.

В исследованиях продемонстрирована эффективность Церепро® в лечении больных хронической ишемией головного мозга в восстановительном периоде ишемического инсульта. На фоне применения препарата отмечена положительная динамика когнитивных и познавательных функций (внимания, запоминания и воспроизведения информации)⁸.

Профессор Е.В. Екушева подчеркнула необходимость коррекции коморбидных заболеваний и состояний у пациентов с когнитивными нарушениями. Хронический болевой синдром – одна из основных причин нетрудоспособности у лиц среднего и пожилого возраста. Терапия пациентов с когнитивными расстройствами, страдающих хронической болью, направлена на предотвращение хронификации боли. При болевом синдроме различной этиологии активно применяется ибупрофен.

Заключение

Благодаря высокому научному уровню докладов, интересным темам и форматам преподнесения информации лекции, которые прозвучали на стенде компании «Верофарм», привлекли широкий круг слушателей. Были представлены актуальные сведения о лечении болевых синдромов. Известно, что в качестве терапии первой линии при боли различной этиологии рекомендуется применение нестероидных противовоспалительных средств. Эксперты отметили эффективность и безопасность таких препаратов, как эторикоксиб (Аторика® табс) и ибупрофен с пролонгированным действием (Бруфен СР).

Ибупрофен в таблетках пролонгированного высвобождения (Бруфен СР) позволяет создавать более плавное повышение кривой соотношения концентрации препарата в плазме и времени с более низким значением соотношения максимума и минимума. При этом Бруфен СР необходимо принимать только один раз в день, что улучшает комплаентность пациентов, особенно при длительном лечении. Препарат имеет потенциально улучшенный профиль безопасности и переносимости. Профиль концентрации плазмы крови с двумя пиками может обеспечивать преимущество пациентам, страдающим от боли с точным ритмом нарастания.

В заключение профессор Е.В. Екушева подчеркнула принципиальное значение своевременного выявления и патогенетически обоснованного лечения когнитивных нарушений. Поддержание и увеличение когнитивного резерва человека предотвращают риск развития необратимой нейродегенеративной патологии и способствуют сохранению высокого качества жизни в любом возрасте.

Была рассмотрена еще одна проблема, с которой часто приходится сталкиваться врачам в клинической практике, – когнитивные расстройства. Одним из препаратов, который хорошо и давно зарекомендовал себя в лечении пациентов с когнитивным дефицитом, является холина альфосцерат (Церепро®). Его применение позволяет улучшить память и мышление, повысить работоспособность, а также положительно влияет на эмоционально-поведенческую сферу. Клинические исследования подтверждают целесообразность применения препарата Церепро® у больных с нарушением когнитивных функций в любом возрасте. *

⁶ Екушева Е.В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема // РМЖ. 2018. Т. 26. № 12-1. С. 32–37.

⁷ Екушева Е.В. Клинические потреты «типичных» пациентов в практике невролога // Consilium Medicum. 2019. Т. 21. № 9. С. 131–135.

⁸ Костенко Е.В., Петрова Л.В. Опыт применения препарата Церепро (холина альфосцерат) при лечении амбулаторных больных с хроническими прогрессирующими сосудистыми заболеваниями головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 3. С. 24–30.



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии
Кафедра нервных болезней Института профессионального образования
Отделение медицины сна Университетской клинической больницы № 3
ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА
Общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов»
Национальное общество специалистов по детскому сну
Российское общество исследователей сновидений
Секция сомнологии Физиологического общества им. И.П. Павлова РАН

приглашают принять участие в

XII ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОМНОЛОГИИ»

11–12 ноября 2020 года

Москва, конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Председатели: доц. М.Г. Полуэктов,
проф. Е.А. Корабельникова
Секретарь: к.м.н. К.Н. Стрыгин
Члены: д.м.н. Р.В. Бузунов,
д.б.н. Е.В. Вербицкий, д.б.н. В.Б. Дорохов,
проф. А.В. Голенков, д.б.н. В.М. Ковальзон,
проф. О.В. Курушина, проф. О.С. Левин,
д.м.н. И.М. Мадаева, д.м.н. В.А. Михайлов,
проф. В.А. Парфенов, д.б.н. Ю.Ф. Пастухов,
д.б.н. И.Н. Пигарев, д.м.н. Ю.В. Свиряев,
проф. В.М. Свистушкин, д.м.н. О.В. Тихомирова,
проф. Э.З. Якупов

ТЕМЫ СИМПОЗИУМОВ

1. Физиология, патофизиология и нейрохимия сна
2. Инсомния: диагностика и лечение
3. Нарколепсия и другие гиперсомнии: диагностика и лечение
4. Сновидения и другие формы психической активности во сне
5. Медицина сна
6. Парасомнии: диагностика и лечение
7. Синдром обструктивного апноэ сна
8. Расстройства движений во сне
9. Хронобиологические аспекты сна
10. Особенности и расстройства сна у детей
11. Методология исследования цикла «сон – бодрствование»

Материалы конференции будут опубликованы в печатном издании.
Окончание приема тезисов 30 сентября 2020 года.

Участие в конференции **БЕСПЛАТНОЕ**.

В рамках конференции пройдет тематическая выставочная экспозиция медицинского оборудования, инструментов и фармакологических препаратов. Приглашаем экспонентов для участия в выставке.

По вопросам участия в конференции и специализированной выставке обращаться в конгресс-центр
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России:
+7 (495) 609-14-00, доб. 3288, pimenova.congress@mail.ru, Пименова Елена.

По вопросам формирования научной программы конференции:
+7 (499) 248-69-68, strygin67@mail.ru, Стрыгин Кирилл Николаевич.



Конгресс «ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В XXI ВЕКЕ. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ»



23–24 ноября 2020 года, Санкт-Петербург

Организаторы:

- Совет Федерации Федерального Собрания РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- Союз госпиталей ветеранов войн
- Правительство Санкт-Петербурга
- СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России
- ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России

Место проведения:

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

Важные даты:

Предварительная регистрация участников на сайте	до 16 ноября 2020 года
Регистрация на месте	23–24 ноября 2020 года
Научная программа конгресса	23–24 ноября 2020 года

Расписание конгресса:

- **23 ноября:**
 - 12.00–14.00 Пленарное заседание
 - 15.00–18.00 Секционные заседания «Хирургия», «Неврология», «Пульмонология», «Гастроэнтерология», «Гериатрия»
- **24 ноября:**
 - 09.00–10.00 Лекция «ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА — ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»
 - 10.30–17.30 Секционные заседания «Хирургия», «Неврология», «Кардиология», «Терапия», «Реабилитация»
 - 17.30–18.00 Закрытие конгресса

Предварительная программа конгресса размещена на сайте www.scaf-spb.ru



ГОСПИТАЛЬ ДЛЯ ВЕТЕРАНОВ ВОЙН

Технический комитет конгресса:

ООО «Семинары, Конференции и Форумы»
телефоны: +7-812-943-36-62; +7-812-339-89-70
e-mail: conference@scaf-spb.ru
сайт: www.scaf-spb.ru



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20–22 октября 2020 года состоится

XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



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

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

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

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

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

Прием тезисов до 10 июля 2020 года

Организаторы конгресса:

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

2020

Москва, 20-22 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

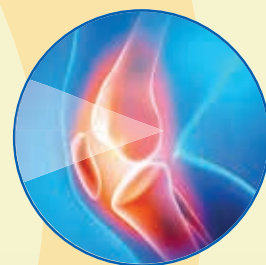
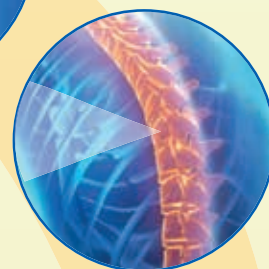
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XIX Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

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

нимесулид **Нимесил**®



Реклама

- ◆ Гранулированная форма – более быстрый результат^{1,2}
- ◆ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие^{2,3}
- ◆ Ингибирует энзимы, разрушающие хрящевую ткань^{4,5}
- ◆ Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ⁶

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82.

2. K.D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006):120-137

3. Bianchi M., Brogгинi M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46

4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)

6. Castellaque J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалемию; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® ПН011439/01-070515 с изменениями от 28.08.17 и 05.06.18.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

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

RU_NIM-10-2019-v1-press. Одобрено 25.10.2019. Срок использования до 25.10.2021.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

декскетопрофен Дексалгин®

Скорая помощь
при острой боли*,¹



**Выраженный
обезболивающий эффект³**



**Быстрое начало
действия*,^{1,2}**



**Хорошая
переносимость⁴**

Реклама

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Дексалгин®

Показания к применению: симптоматическое лечение острой боли сильной и средней интенсивности (например, при послеоперационной боли, боли в пояснице и почечной колике) при нецелесообразности пероральной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; развитие приступа астмы, бронхоспазма, острого ринита или появления носовых полипов, крапивницы или ангионевротического отека в случаях применения препаратов с аналогичным действием; фотоаллергические или фототоксические реакции в период лечения кетопрофеном или фибратами в анамнезе; желудочно-кишечные кровотечения, язвы или перфорации в анамнезе, включая связанные с предшествующим применением НПВП; хроническая диспепсия; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; желудочно-кишечные кровотечения; другие активные кровотечения (в том числе подозрение на внутричерепное кровоизлияние); болезнь Крона, НЯК; тяжелые нарушения функции печени; активное заболевание печени; прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия; ХБП: (СКФ ≤ 59 мл/мин/1,73 м²); ХСН в стадии декомпенсации; период до и после проведения коронарного шунтирования; геморрагический диатез и другие нарушения коагуляции; тяжелое обезвоживание; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. Препарат Дексалгин® противопоказан для нейроаксиального обезболивания, т.к. содержит в своем составе этанол. **С осторожностью:** аллергические реакции в анамнезе; пожилой возраст; заболевания ЖКТ в анамнезе (т.к. эзофагит, гастрит); одновременное применение глюкокортикостероидов для приема внутрь, антикоагулянтов, антиагрегантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, диуретиков; хроническая болезнь почек (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²); снижение объема циркулирующей крови, состояние непосредственно после обширных хирургических вмешательств, обезвоживание; нарушение функции печени; артериальная гипертензия, сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести, ИБС, заболевания периферических артерий и/или сосудов головного мозга, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение; наследственное нарушение метаболизма порфирина; нарушения кроветворения, системная красная волчанка и смешанное заболевание соединительной ткани. **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся** – тошнота, рвота; боль в месте инъекции.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-171219. RU_DEX_Rx-02-2020-v1-press. Одобрено 25.02.2020. Срок использования до 25.02.2022.

* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-171219
2. Barbanjo MJ, et al. Clin Pharmacokinetics 2001, 40:245-262.
3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133
4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

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



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**