

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

47
2013

*неврология и
психиатрия № 5*

Терапия боли

Опыт введения мелоксикама в триггерные точки при люмбоишиалгии

Принципы патогенетической и симптоматической терапии болевой диабетической полиневропатии

Прозопалгия: возможности применения нимесулида

Эффективность комбинации различных форм лизиновой соли кетопрофена у пациентов с мышечно-скелетной болью

Обзор

Мемантин в лечении дегенеративной и сосудистой деменции

Медицинский форум

Преимущества использования длительно действующих инъекционных антипсихотиков

\\ Вейновские Чтения

10-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

17-8

ФЕВРАЛЯ
2014г.

Холидей Инн Сокольники

Москва, ул. Русаковская, 24

vein.paininfo.ru vc@paininfo.ru

Содержание

Практика невролога

А.В. ОБУХОВА

Опыт применения прамипексола пролонгированного действия
при болезни Паркинсона 4

Н.М. ФОКИНА, Е.Н. ДУДНИК, Я.И. КОСЯК

К вопросу о хроническом болевом синдроме (клинический случай) 12

Клиническая эффективность

П.Р. КАМЧАТНОВ, Х.Я. УМАРОВА

Поражения периферической нервной системы у больных сахарным диабетом:
возможности терапии 16

В.А. ПАРФЕНОВ

Лечение дегенеративной и сосудистой деменции:
возможности применения мемантина 24

Клинические исследования

В.А. ШИРОКОВ, А.В. ПОТАТУРКО, И.М. ГОНЧАРЕНКО

Безопасность и эффективность введения препарата Амелотекс®
в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме 32

Лекции для врачей

И.А. СТРОКОВ, А.С. ФОКИНА, О.О. ДРОКОНОВА

Фармакологическая терапия болевой диабетической полиневропатии 38

А.Е. КАРАТЕЕВ

Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии 46

О.В. ВОРОБЬЕВА

Безопасность и эффективность мелоксикама при лечении
ноцицептивных болевых синдромов 54

Медицинский форум

ВНПК «Трансляционная медицина – инновационный путь развития
современной психиатрии»

Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

Шизофрения: за рамками традиционной стратегии лечения 60

Люди. События. Даты

Памяти профессора Валерия Владимировича АЛЕКСЕЕВА 68

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

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

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

Neurology

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

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

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

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

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

O.S. LEVIN, O.R. ORLOVA,

M.G. POLUEKTOV, V.I. SHMYRYOV,

I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva,

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO,

V.V. ZAKHAROV

Psychiatry

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

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

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

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

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

A.B. SMULEVICH, A.S. TIGANOV

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

med@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Neurology practice

- A.V. OBUKHOVA
Experience of using long-acting pramipexole in patients with Parkinson's disease 4
- N.M. FOKINA, Ye.N. DUDNIK, Ya.I. KOSYAK
Chronic pain syndrome revisited (a clinical case) 12

Clinical efficacy

- P.R. KAMCHATNOV, Kh.Ya. UMAROVA
Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: treatment options 16
- V.A. PARFYONOV
Therapy for degenerative and vascular dementia: use of memantine 24

Clinical trials

- V.A. SHIROKOV, A.V. POTATURKO, I.M. GONCHARENKO
Safety and efficacy of Amelotex administered in trigger zones in patients with lower lumbar pain syndrome 32

Clinical lecture

- I.A. STROKOV, A.S. FOKINA, O.O. DROKONOVA
Pharmacological therapy of painful diabetic polyneuropathy 38
- A.Ye. KARATEYEV
Factors influencing efficacy of analgesic therapy 46
- O.V. VOROBYOVA
Efficacy and safety of meloxicam in the management of nociceptive pain syndroms 54

Medical forum

- Russian Research-to-Practice Conference 'Translational Medicine – an innovative road of development of today psychiatry'*
Satellite Symposium sponsored by Janssen
Schizophrenia: beyond the established treatment strategy 60

People. The events. Date

- Professor Valery Vladimirovich ALEKSEYEV in memoriam 68



Российская академия медицинских наук
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН
Научный совет Российской Федерации
по неврологии
Международная Ассоциация организаций
в области неврологии и нейронаук



III Всероссийская конференция с международным участием

16 - 17 декабря
2013 года

НЕЙРОИНФЕКЦИИ

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ, ПРИОННЫЕ И ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Основные направления научной программы:

1. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у взрослых и детей.
2. Полиневропатии.
3. Прионные заболевания.
4. Вирусные заболевания нервной системы: новые возможности диагностики, лечения и вакцинопрофилактики.
5. Комплексная реабилитация пациентов, перенесших нейроинфекции.
6. Фармакотерапия: 1) Лечение болевых синдромов
2) Лечение симптоматических эпилепсий
3) Нейропротекция
4) Антибиотики
5) Иммуномодуляторы

В конференции запланированы доклады ученых ведущих научных и клинических центров России. Программа включает пленарные и научные сессии, школы и специальные симпозиумы. Конференция имеет междисциплинарный характер и соберет широкий круг специалистов – неврологов, инфекционистов, эпидемиологов, вирусологов, педиатров, реабилитологов, врачей функциональной диагностики, занимающихся вопросами нейроинфекций.

Материалы конференции (аннотированные доклады в виде статей и тезисы) будут опубликованы в Сборнике статей и тезисов по материалам конференции «Нейроинфекции. Демиелинизирующие, прионные и вирусные заболевания нервной системы».

Научные работы принимаются Оргкомитетом через регистрационную форму по ссылке **РЕГИСТРАЦИЯ ПУБЛИКАЦИЙ**, представленной на сайте www.neurology.ru, с соблюдением правил оформления публикаций, указанных в регистрационной форме.

Место проведения: Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

ОРГКОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ:

Тел.: (499) 740 8079
e-mail: nko@neurology.ru, www.neurology.ru
Научно-координационный отдел ФГБУ «НЦН» РАМН
Князева Наталья Михайловна,
Молькова Екатерина Леонидовна

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:

ООО «ДИАЛОГ»
Тел./факс: (495) 631 7383
e-mail: dialog2008@inbox.ru, tv_press@inbox.ru,
www.expodialog.ru



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
кафедра нервных
болезней

Опыт применения прамипексола пролонгированного действия при болезни Паркинсона

А.В. Обухова

Адрес для переписки: Анастасия Васильевна Обухова, nasta-duk@yandex.ru

На примере прамипексола быстрого высвобождения и прамипексола пролонгированного действия рассматриваются возможности применения агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. Отмечается, что прамипексол пролонгированного действия обеспечивает более равномерную концентрацию действующего вещества в плазме и в мозге, что, согласно концепции постоянной дофаминергической стимуляции, позволяет более эффективно контролировать симптомы заболевания. Приведенные клинические случаи подтверждают, что прамипексол пролонгированного действия эффективен как на ранних стадиях болезни Паркинсона в виде монотерапии, так и на поздних стадиях в сочетании с препаратами леводопы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, связанное

с преимущественной дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и снижением уровня дофамина в базальных

ганглиях. Помимо этого, в патогенезе БП важную роль играет относительный избыток ацетилхолина и глутамата, а также недостаточный синтез норадреналина и серотонина. Причины развития нейродегенеративного процесса окончательно не установлены. Заболевание является в основном спорадическим, его частота увеличивается с возрастом.

Клиническая картина БП

Ядром клинической картины являются двигательные нарушения в виде гипокинезии, мышечной ригидности и тремора покоя, по мере прогрессирования заболевания развиваются постуральные нарушения. Кроме этого, в картине болезни наблюдаются и так называемые немоторные симптомы (вегетативные, когнитивные, эмоциональные, сенсорные, а также нарушения сна и бодрствования), которые не-



редко предшествуют развитию двигательного дефицита. С помощью современных методов функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография) установлено, что первые двигательные нарушения появляются, когда уже более половины нейронов черной субстанции погибло и уровень дофамина в полосатом теле снизился более чем на 80%. Таким образом, премоторная, или преклиническая, стадия заболевания, то есть период удовлетворительной компенсации недостаточной функции дофаминергической nigrostriарной системы, может составлять несколько лет. Длительный латентный период обуславливает актуальность проблем диагностики заболевания до развития клинических проявлений и разработки препаратов, замедляющих процесс нейродегенерации, с целью проведения превентивной патогенетической терапии. К сожалению, возможности современной неврологии в реализации стратегии нейропротекции остаются чрезвычайно ограниченными. Во-первых, заболевание является преимущественно спорадическим, поэтому достаточно трудно выявить группу риска, во-вторых, отсутствуют адекватные биомаркеры – биохимические, нейрофизиологические, молекулярно-генетические и др. Высокая стоимость методов функциональной нейровизуализации не позволяет широко использовать их в практике. Кроме этого, на сегодняшний день нет однозначных доказательств нейропротективного действия каких-либо средств при болезни Паркинсона [1, 2].

Лечение БП

В настоящее время наиболее разработанным направлением терапии БП является симптоматическое лечение. Как уже говорилось, для нейротрансмиттерного баланса при БП характерно снижение уровня дофамина и повышение активности холинергических и глутаматергических систем, следовательно, целью фармакотера-

пии является коррекция данных нарушений. В современной фармакологии используются четыре основные группы препаратов, оказывающих влияние на дофаминергические системы головного мозга.

1. Препараты леводопы – метаболитического предшественника дофамина.
2. Агонисты дофаминовых рецепторов, непосредственно стимулирующие рецепторы дофамина.
3. Ингибиторы моноаминоксидазы В, уменьшающие распад дофамина в синапсе.
4. Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, уменьшающие периферический распад леводопы, удлиняющие период ее полужизни в плазме.

Кроме дофаминергических препаратов в лечении БП применяются также холинолитики, подавляющие повышенную холинергическую активность, и препараты амантадина, снижающие активность глутаматергической системы.

Итак, в распоряжении невролога имеются различные препараты для лечения болезни Паркинсона. Однако врач должен не только выбрать стартовый препарат и принять решение о сроках начала терапии, но и заранее определить долгосрочную стратегию ведения пациентов с учетом закономерного прогрессирования симптоматики и изменений, возникающих на разных стадиях.

Первый вопрос – когда начинать лечение? Длительное время существовало мнение о том, что лечение БП необходимо начинать тогда, когда симптомы болезни нарушают бытовую и социальную сферы жизни. Однако сегодня появились теоретические и практические основания для пересмотра этой точки зрения. Более перспективным и эффективным считается начало фармакотерапии сразу после диагностики БП [3].

Второй вопрос – начинать лечение с монотерапии или комбинации препаратов с различным механизмом действия? Предпочтительной

является монотерапия, с постепенным увеличением дозы препарата до оптимальной (метод титрования дозы). Если после достижения максимальной терапевтической дозы в течение месяца нет регресса симптоматики или лекарство плохо переносится, необходимо заменить препарат. В случае, если препарат оказывает недостаточный эффект, а увеличение дозы затруднено из-за плохой переносимости, следует рассмотреть возможность добавления второго противопаркинсонического средства из другой фармакологической группы. В некоторых случаях комбинированная терапия позволяет достигнуть хорошего эффекта при назначении меньших доз лекарств, что снижает потенциальный риск побочных эффектов каждого из препаратов [1, 3].

Третий вопрос – с какого препарата начинать терапию? Выбор препарата для начала медикаментозной терапии определяется возрастом больного, формой заболевания и уровнем необходимой функциональной активности больного. Таким образом, на выбор препарата влияет не только объективная оценка выраженности двигательных симптомов, но и субъективные факторы (личность больного, его психологические установки, а также социальный статус пациента и особенности его работы). Следует объяснить пациенту, что терапия не всегда позволяет полностью устранить все симптомы, целью лечения является обеспечение оптимального уровня повседневной активности в течение максимально длительного периода. Кроме того, назначая стартовый препарат, необходимо учитывать долгосрочные перспективы лечения и неизбежное развитие осложнений терапии на поздних стадиях заболевания.

Из всех противопаркинсонических препаратов наиболее эффективным средством лечения БП являются препараты леводопы. Однако несмотря на выраженный симптоматический эффект, через

Неврология



несколько лет от начала заболевания у большинства пациентов развиваются центральные побочные эффекты – колебания состояния больного в течение дня (моторные флуктуации) [2, 4]. Кроме этого, могут возникнуть разнообразные лекарственные дискинезии (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и т.д.). Многочисленные исследования механизма развития флуктуаций и дискинезий показали, что, с одной стороны, они обусловлены коротким периодом полужизни леводопы в крови, с другой – неуклонно прогрессирующей дегенерацией нейронов черной субстанции [2, 4]. Вследствие уменьшения численности дофаминергических окончаний утрачивается их «буферная» функция – способность накапливать и стабильно высвобождать дофамин, образованный из леводопы. Таким образом, концентрация дофамина в базальных ганглиях попадает в зависимость от колебаний уровня леводопы в плазме крови. Вскоре после приема очередной дозы она резко повышается, затем быстро падает. В результате стимуляция дофаминовых рецепторов становится нестабильной, что изменяет их чувствительность и функциональное состояние базальных ганглиев. Помимо длительности заболевания на выраженность моторных флуктуаций и дискинезий оказывают влияние срок применения и суммарная доза леводопы.

С целью предотвращения данных осложнений уже через 10 лет после внедрения препаратов леводопы была поставлена задача поиска новых лекарственных средств, действующих в обход неуклонно погибающих нигростриарных нейронов, то есть препаратов, непосредственно стимулирующих дофаминовые рецепторы [4]. Такими препаратами, воспроизводящими эффект дофамина, стали агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), которые обладают следующими преимуществами:

- более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более стабильная стимуляция дофаминовых рецепторов;
- меньший риск развития моторных флуктуаций и дискинезий;
- отчетливая эффективность в отношении тремора;
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами, что позволяет принимать препараты вне зависимости от приема пищи;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в центральной нервной системе;
- антидепрессивный эффект некоторых препаратов.

Одним из наиболее эффективных препаратов этой группы является неэрголиновый АДР – прамипексол, преимущественно действующий на D₃-подтип D₂-дофаминовых рецепторов. Препарат используется в мире уже более 15 лет и в многочисленных исследованиях продемонстрировал свою эффективность как на ранних стадиях БП в качестве монотерапии, так и на развернутых стадиях в сочетании с препаратами леводопы [5–8]. Важно, что прамипексол уменьшает выраженность тремора у больных с труднокурабельной дрожательной формой болезни. Благодаря селективной стимуляции D₃-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический

статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у больных с БП [9–11].

В 2012 г. в России была зарегистрирована новая форма прамипексола длительного высвобождения – Мирапекс ПД. В отличие от традиционной формы прамипексола с немедленным высвобождением, который необходимо принимать три раза в день, новая форма предполагает однократный прием в течение суток. Активное действующее вещество в таблетках обеих форм идентичное, однако благодаря особой структуре таблетки Мирапекса ПД прамипексол равномерно высвобождается на протяжении всего кишечника в течение 24 часов, что позволяет обеспечивать терапевтическую концентрацию лекарственного вещества в организме в течение длительного периода времени [12, 13].

В чем же преимущества препарата пролонгированного действия? Во-первых, благодаря более стабильным концентрациям в плазме на протяжении суток повышается эффективность лечения в ночное время и в ранние утренние часы. Во-вторых, более простая схема приема определяет более высокую приверженность пациентов к лечению. Приверженность пациентов к терапии при болезни Паркинсона играет существенную роль в достижении оптимальных результатов лечения. Известно, что при многих хронических заболеваниях приверженность пациентов к терапии очень низкая. По данным различных авторов, при БП она не превышает 50% [14]. Это связано со многими причинами: ежедневный прием препаратов в течение многих лет, постоянное усложнение схемы приема, связанное с прогрессированием заболевания и появлением новых симптомов, и т.д. Одним из методов повышения приверженности к терапии является упрощение графика приема препаратов, в том числе за счет уменьшения кратности приема при использовании комбиниро-

Благодаря селективной стимуляции D₃-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологический статус и уменьшает степень выраженности депрессивного синдрома у пациентов с болезнью Паркинсона.



ванных лекарственных средств или препаратов пролонгированного действия [15, 16].

Прамипексол пролонгированного действия на ранних стадиях БП

В работе с больными БП можно выделить несколько этапов, требующих от врача особого внимания. Одним из них является диагностика заболевания на ранних стадиях, сообщение больному диагноза и решение вопроса о стартовой терапии. Это ключевой этап, определяющий тактику в целом, степень доверия пациента к доктору и приверженность его к терапии в дальнейшем. Распространено мнение, что болезнь Паркинсона возникает лишь в пожилом возрасте, хотя, согласно данным литературы, от 4 до 19% больных БП заболевают в возрасте до 50 лет [17, 18]. Нередко пациенты отвергают поставленный диагноз, особенно это касается относительно молодых лиц, начинают менять докторов в поисках альтернативного диагноза. Многие испытывают страх перед перспективой пожизненной приема медикаментозной терапии, высказывают опасения по поводу возможности дальнейшей трудовой деятельности. В этой ситуации очень важна роль врача, который должен в максимально доступной форме объяснить пациенту сущность болезни, рассмотреть пути коррекции имеющихся нарушений. Именно у относительно молодых, работающих пациентов применение пролонгированных препаратов значительно повышает приверженность лечению. Наш опыт показывает, что назначение стартового препарата однократно утром оказывает меньший психологический дистресс, пациенты лучше придерживаются графика приема. В принципе удобство однократного приема отмечается всеми пациентами, независимо от возраста и стадии болезни. При проведении клинических исследований с целью сравнения традиционной и пролонгированной формы прамипексола изучался вопрос

удобства использования этих форм препарата. Среди пациентов с ранней стадией БП почти 94% респондентов отдали предпочтение препарату с однократным приемом, аналогичная картина наблюдалась среди пациентов с развернутыми стадиями болезни – пролонгированную форму выбрали 89% участников опроса. Причем пациенты на развернутых стадиях, получающие препараты леводопы в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами в многократном режиме, все равно отметили удобство однократного приема [19]. Нельзя исключить, что это было связано с психологическим ощущением уменьшения количества ежедневно принимаемых медикаментов. Одним из значительных преимуществ применения АДР, в том числе прамипексола на ранних стадиях БП, является возможность отсрочить назначение препаратов леводопы, не жертвуя при этом эффективностью терапии и качеством жизни пациентов [20–22].

Клиническое наблюдение 1

Пациентка 58 лет, школьная учительница, обратилась с жалобами на нарушение сна, боли в левом плечевом суставе, неловкость и эпизодический тремор в левой руке, усиливающийся при волнении. Боли в плече впервые отметила около полутора лет назад, лечилась у мануального терапевта с кратковременным положительным эффектом. Год назад появилась неловкость в левой руке, однако пациентка правша, поэтому это ей существенно не мешало и было расценено как проявление остеохондроза. Спустя 3 месяца появился эпизодический тремор в руке, в связи с чем она обратилась к неврологу. Был поставлен диагноз «болезнь Паркинсона», однако от специфической терапии было решено воздержаться. На момент осмотра в неврологическом статусе отмечается повышение тонуса по пластическому типу в левой руке, олигобрадикинезия в пробах

Постепенное высвобождение прамипексола пролонгированного действия обеспечивает более равномерную концентрацию препарата в плазме и в мозге, что, согласно концепции постоянной дофаминергической стимуляции, позволяет более эффективно контролировать симптомы заболевания.

слева, тремор покоя в левой руке, ахейрокинез слева. Со слов пациентки, при длительной ходьбе отмечается отставание левой ноги. Постуральных нарушений нет. Диагноз: болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, 1-я стадия по Хен – Яру.

Во время разговора обращает на себя внимание сниженный фон настроения, фиксация на своих ощущениях. При волнении тремор значительно усиливается. Пациентка прочитала в Интернете о своем заболевании, беспокоится о возможности продолжать трудовую деятельность, рассуждает о прогрессировании болезни и неизбежной инвалидизации. Больной были предложены опросники депрессии Бека и Гамильтона, выявлены умеренно выраженные депрессивные расстройства.

С пациенткой проведена беседа, разъяснены все возможности современной терапии заболевания. С учетом относительно молодого возраста и ранней стадии заболевания было принято решение начать терапию АДР – Мирапексом. Так как пациентка работает и не всегда может соблюдать трехкратный прием препарата, была назначена пролонгированная форма – Мирапекс ПД по стандартной схеме. Больная была предупреждена о возможных побочных эффектах терапии и способах их коррекции.

На осмотре через 1,5 месяца отмечено значительное улучшение



состояния. Прошли боли в плече, нормализовался сон, улучшился фон настроения. При осмотре тремора нет, минимальная гипокинезия в пробах, тонус не изменен. Пациентка продолжает работать, практически полностью справляется с нагрузками. Препарат переносит хорошо, с ее слов, в течение первой недели отмечала небольшую тошноту, однако это не послужило поводом для отмены препарата.

Таким образом, назначение в качестве стартового препарата Мирапекса ПД в режиме монотерапии позволило добиться улучшения двигательных функций, нормализовать сон, стабилизировать фон настроения. Однократный режим дозирования и хороший симптоматический эффект способствовали улучшению качества жизни и высокой приверженности пациентки к терапии.

Прамипексол пролонгированного действия на развернутых стадиях БП

На определенной стадии болезни все пациенты вынуждены начинать прием препаратов леводопы, так как лекарственные средства других групп уже не могут компенсировать все нарастающий двигательный дефицит. Как уже говорилось ранее, по мере течения болезни Паркинсона и на фоне получаемой терапии происходит постепенная трансформация клинической картины заболевания, появляются моторные флуктуации и дискинезии. Большую роль в патогенезе данных расстройств играет короткий период полужизни леводопы и связанное с этим пульсирующее воздействие на дофаминовые рецепторы. Таким образом, постоянная дофаминергическая стимуляция рассматривается как основное направление коррекции осложнений, возникающих на фоне длительной терапии препаратами леводопы.

На развернутых и поздних стадиях БП прамипексол за счет длительной активации дофаминовых рецепторов способствует умень-

шению выраженности моторных флуктуаций и дискинезий, уменьшает продолжительность периода «выключения», а также позволяет снизить суточные дозы препаратов леводопы [8, 23]. Эффективность новой пролонгированной формы прамипексола – Мирапекса ПД – была продемонстрирована в исследовании пациентов на развернутых и поздних стадиях БП [24, 25].

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Ф., 70 лет, пенсионерка. Считает себя больной около 6 лет. Заболевание дебютировало тремором и неловкостью в правой руке. Диагноз болезни Паркинсона был установлен через полгода с момента появления первых симптомов. Был назначен Проноран 50 мг 3 р/сут, который больная получала в течение года с положительным эффектом. Через 1,5 года отметила появление тремора в правой руке, появились затруднения при ходьбе в виде укорочения длины шага и неустойчивости. К терапии было решено добавить небольшие дозы препаратов леводопы – Мадопар 250 мг по 1/2 таблетки 4 р/сут. Пациентка отметила значительное улучшение – улучшилась ходьба, уменьшился тремор. Чувствовала себя удовлетворительно. Однако на фоне приема Мадопара 250 мг 1/2 таблетки 4 р/сут и Пронорана 50 мг 3 р/сут отметила нарастание симптомов. Так, перед приемом очередной дозы леводопы усиливались скованность, дрожание, нарастали поздние нарушения, ухудшалась ходьба. Кроме того, отмечала болезненные сведения в ногах в утренние часы. Вышеуказанные симптомы проходили через 30–40 минут после приема очередной дозы препаратов леводопы. У пациентки был диагностирован феномен «истощения конца действия дозы», проявляющийся постепенным ослаблением эффекта к концу действия разовой дозы леводопы и усилением симптомов паркинсонизма к моменту приема очередной дозы. Ослабление

дофаминергической стимуляции в утренние часы проявлялось дискинезией «выключения» в виде болезненной дистонии в стопах. Было принято решение не увеличивать дозу Мадопара, а усилить терапию агонистами дофаминовых рецепторов. Поскольку пациентка уже получала максимально возможную дозу Пронорана в составе комбинированной терапии, была предпринята попытка смены АДР. Вместо Пронорана больной был назначен Мирапекс ПД в дозе 1,5 мг однократно утром. Переключение с одного АДР на другой было проведено одномоментно, в эквивалентных дозировках, накануне пациентка приняла вечернюю дозу Пронорана, утром следующего дня – 1,5 мг Мирапекса ПД. В течение последующих двух недель доза препарата была увеличена до 3 мг однократно утром. На фоне оптимизации терапии больная отметила значительное улучшение состояния, удлинился период действия разовой дозы леводопы, улучшился сон, перестали беспокоить болезненные сведения в ногах.

Таким образом, добавление Мирапекса ПД в схему терапии на развернутых стадиях болезни позволило нивелировать колебания двигательной активности, уменьшить время «выключения» и купировать дискинезию «конца дозы».

Перевод пациентов с Мирапекса на Мирапекс ПД

Мы имеем большой опыт работы с прамипексолом немедленного высвобождения, поэтому появление новой пролонгированной формы поставило вопрос об эквивалентности обеих форм препарата и возможности перехода от одной формы к другой. В последние годы был проведен ряд исследований, которые показали, что обе формы препарата равноценны по безопасности и переносимости и смена препарата может осуществляться одномоментно без потери эффективности [26–28].

Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль
над моторными и немоторными
проявлениями болезни Паркинсона¹

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

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



125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingelheim.com
www.boehringer-ingelheim.com

Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия
прамипексол

Контроль движения и даже больше

Рег. уд.: ЛП-000710

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией



Клиническое наблюдение 3

Пациент 56 лет, директор строительной фирмы, обратился с жалобами на тремор, скованность и неловкость в правой руке, изменение почерка. Впервые изменение почерка отметил около трех лет назад. Через год присоединилась неловкость в руке, появились трудности при выполнении тонких движений кисти – застегивании пуговиц, печатании на компьютере. За медицинской помощью не обращался. Последние полгода беспокоит мелкоамплитудный тремор в правой руке, усиливающийся при волнении. Два месяца назад пациент обратился в клинику. Во время беседы с больным обращали на себя внимание гипомимия, замедленная и монотонная речь. В неврологическом статусе выявлялся повышенный тонус в аксиальной мускулатуре и правой руке, при проведении «зеркальных проб» легкое повышение тонуса было обнаружено и в левом лучезапястном суставе. Тремор покоя справа. Четко выраженная гипокинезия в правых конечностях. Ослабление содружественных движений рук при ходьбе. Диагноз: болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, 2-я стадия по Хен – Яру. Пациенту был назначен Мирапекс в дозе 1 мг 3 р/сут. По мере наращивания дозы был отмечен положительный эффект в виде уменьшения скованнос-

ти, тремор практически не беспокоил, за исключением эпизодического дрожания в руке при волнении. Объективно возросли темп и амплитуда движений при выполнении проб на гипокинезию. Основной жалобой пациента на момент осмотра была выраженная сонливость. Она носила пароксизмальный характер и чаще всего возникала через некоторое время после приема очередной дозы. С учетом специфики работы эта проблема была достаточно значимой, и пациент вновь обратился в клинику для подбора новой схемы терапии. При планировании лечения мы исходили из того, что проводимая ранее терапия оказала достаточно хороший эффект и эпизоды сонливости имели четкую временную связь с приемом препарата. Было принято решение перевести больного на пролонгированную форму – Мирапекс ПД в эквивалентной дозировке однократно на ночь. Переноса приема на вечернее время, мы руководствовались тем, что при терапии стандартной формой Мирапекса максимальная сонливость развивалась вскоре после приема очередной дозы. Так как пациент принимал стандартный Мирапекс в дозе 1 мг 3 р/сут, то переход на пролонгированную форму был осуществлен в эквивалентной дозе 3 мг 1 р/сут на ночь. На фоне изменения схемы приема было отмечено уменьше-

ние сонливости в дневное время, улучшение сна ночью, при этом сохранялся положительный эффект в отношении двигательных нарушений, который был достигнут ранее.

В данном случае продемонстрирована возможность перевода больных в течение суток со стабильной дозы стандартного прамипексола, принимаемого 3 раза в день, на новую пролонгированную форму в той же дозе без потери эффективности. Более стабильная концентрация прамипексола в течение суток при приеме Мирапекса ПД позволила уменьшить такие побочные эффекты препарата, как императивные засыпания в течение дня.

Заключение

Новая форма прамипексола пролонгированного действия имеет большое преимущество в виде однократного приема в течение суток, что упрощает схему приема и повышает приверженность больных терапии. Постепенное высвобождение препарата обеспечивает более равномерную концентрацию в плазме и в мозге, что, согласно концепции постоянной дофаминергической стимуляции, позволяет более эффективно контролировать симптомы заболевания. Препарат эффективен как на ранних стадиях БП в виде монотерапии, так и на поздних стадиях в сочетании с препаратами леводопы. *

Литература

1. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона // Российский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 10. С. 604–608.
2. Schapira A.H., McDermott M.P., Barone P. et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial // Lancet Neurol. 2013. Vol. 12. № 8. P. 747–755.
3. Артемьев Д.В., Обухова А.В. Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона // Consilium medicum. 2008. Т. 10. № 7. С. 101–104.
4. Артемьев Д.В. Эволюция дофаминергической терапии болезни Паркинсона. Руководство для врачей // Материалы I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». М., 2008. С. 147–150.
5. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н. и др. Семилетний опыт применения Мирапекса у больных с различными формами первичного паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 11. С. 26–32.
6. Федорова Н.В., Кулуа Т.К. Опыт применения прамипексола в лечении болезни Паркинсона // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 2. С. 103–107.
7. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола (Мирапекса) при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона // Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 3. С. 25–30.



8. Reichmann H., Brecht M.H., Köster J. et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease // *CNS Drugs*. 2003. Vol. 17. № 13. P. 965–973.
9. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении не двигательных нарушений при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108. № 5. С. 32–38.
10. Barone P., Scarzella L., Marconi R. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study // *J. Neurol*. 2006. Vol. 253. № 5. P. 601–607.
11. Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J. et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with Pramipexole // *J. Neuropsych. Clin. Neurosci*. 2005. Vol. 17. № 2. P. 214–220.
12. Antonini A., Calandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients // *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2011. Vol. 7. P. 297–302.
13. Chwieduk C.M., Curran M.P. Pramipexole extended release: in Parkinson's disease // *CNS Drugs*. 2010. Vol. 24. № 4. P. 327–336.
14. Тумгоева А.И., Шиндряева Н.Н., Левин О.С. Приверженность к терапии больных с болезнью Паркинсона // *Уральский медицинский журнал*. 2011. № 10. С. 58–62.
15. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin. Ther*. 2001. Vol. 23. № 8. P. 1296–1310.
16. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.
17. Обухова А.В., Артемьев Д.В. Паркинсонизм на специализированном амбулаторном приеме (опыт работы специализированного консультативного приема больных с паркинсонизмом) // *Неврологический журнал*. 2009. № 6. С. 48–54.
18. Van Den Eeden S.K., Tanner C.M., Bernstein A.L. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity // *Am. J. Epidemiol*. 2003. Vol. 157. № 11. P. 1015–1022.
19. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol*. 2013. Vol. 20. № 1. P. 50–56.
20. Hauser R.A., Schapira A.H., Rascol O. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 2010. Vol. 25. № 15. P. 2542–2549.
21. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a 4-year randomized controlled trial // *Arch. Neurol*. 2004. Vol. 61. № 7. P. 1044–1053.
22. Poewe W., Rascol O., Barone P. Extended-release pramipexole in early Parkinson's disease: a 33-week randomized controlled trial // *Neurology*. 2011. Vol. 77. № 8. P. 759–766.
23. Utsumi H., Okuma Y., Kano O. et al. Evaluation of the efficacy of pramipexole for treating levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease // *Intern. Med*. 2013. Vol. 52. № 3. P. 325–332.
24. Левин О.С., Тумгоева А.И. Применение новой лекарственной формы агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона // *Справочник поликлинического врача*. 2011. № 8. С. 53–57.
25. Schapira A.H., Barone P., Hauser R.A. et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial // *Neurology*. 2011. Vol. 77. № 8. P. 767–774.
26. Федорова Н.В. Прамипексол пролонгированного действия – новое терапевтическое направление в лечении болезни Паркинсона // *Consilium medicum*. 2011. № 9. С. 15–20.
27. Rascol O., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease // *Mov. Disord*. 2010. Vol. 25. № 14. P. 2326–2332.
28. Eisenreich W., Sommer B., Hartter S. et al. Pramipexole extended release: a novel treatment option in Parkinson's disease // *Parkinson's Dis*. 2010. Vol. 2010. ID 612619.

Experience of using long-acting pramipexole in patients with Parkinson's disease

A.V. Obukhova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Neurology Department

Contact person: Anastasiya Vasilyevna Obukhova, nasta-duk@yandex.ru

Administration of fast-release pramipexole and long-acting pramipexole as dopamine receptor agonists in patients with Parkinson's disease is discussed. There was shown that long-acting pramipexole was providing with a more stable concentration of the active compound both in serum and brain, that according to the therapeutic concept of continuous dopaminergic stimulation it allowed to more effectively control symptoms of disease. Medical cases reported in paper confirm that long-acting pramipexole was effective both at early stages of Parkinson's disease as monotherapy as well as at late stages when it was combined with levodopa.

Key words: Parkinson's disease, levodopa, dopamine receptor agonists, pramipexole



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

²Научно-
исследовательский
институт
нормальной
физиологии
им. П.К. Анохина
РАМН

³Детский
медицинский центр
Управления делами
Президента РФ

К вопросу о хроническом болевым синдроме (клинический случай)

Н.М. Фокина¹, Е.Н. Дудник^{1,2}, Я.И. Косяк³

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Фокина, nfokina@mma.ru

На примере клинического случая рассмотрены вопросы диагностики и лечения вторичного хронического болевого синдрома в области головы и лица, связанные с патологией шеи, зубов и ротовой полости. Отмечается необходимость взаимодействия нескольких специалистов и проведения значительного числа дифференцирующих методов обследования для уточнения диагноза.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, головная боль, лицевая боль, нестероидные противовоспалительные препараты

Наиболее частым и дезадаптирующим расстройством, поражающим людей трудоспособного возраста, является головная боль [1], причем не только боль в области самой головы, но также в области лица и шеи. Как правило, эти пациенты обращаются

к врачам общей практики, которые не в состоянии облегчить их страдания в связи с трудностями диагностики и лечения этого заболевания.

Диагностические критерии заболевания сформулированы в Международной классификации головной боли (МКГБ), согласно

которой выделяют первичные головные боли; вторичные головные боли, обусловленные органическими поражениями головного мозга или других органов, расположенных в области головы, лица и шеи; а также краниальные невралгии и лицевые боли.

В настоящее время неврологи чаще всего диагностируют у пациентов первичную головную боль. Для оптимальной диагностики форм первичной головной боли Европейская федерация по изучению головной боли (European Headache Federation) и Глобальная кампания по избавлению от бремени головной боли (Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide) разработали принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами голов-



ной боли в общей практике [2]. Однако 29% пациентов с головной болью не соответствуют предложенным диагностическим критериям МКГБ [3], в этих случаях требуется консультация других специалистов (отоларингологов, стоматологов, офтальмологов, нейрохирургов, психотерапевтов). Особую трудность для диагностики представляют головные и лицевые боли, связанные с патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и шеи (код по МКГБ 11), поскольку данные состояния являются междисциплинарными и требуют взаимодействия нескольких специалистов (невролога и стоматолога) и специальных методов обследования.

Клинический случай

Женщина, 49 лет. Обратилась к неврологу с жалобами на боль в области шеи, около уха, с иррадиацией в глазницу, верхнюю и нижнюю челюсти, шум в ухе, заложенность уха.

В статусе: очаговой симптоматики нет.

Диагноз: невралгия тройничного нерва.

Лечение: был назначен карбамазепин в начальной дозе 200–400 мг/сут, которую постепенно повышали до 800–1200 мг/сут в 3 приема. Лечение продолжалось в течение 3 месяцев. Однако эффект от терапии отсутствовал, а увеличение дозы привело к сонливости, повышению артериального давления, тахикардии, постоянной тошноте и запорам. Поэтому больная прекратила прием препарата по согласованию с лечащим врачом. Непрекращающаяся боль вынудила пациентку обратиться к другому специалисту.

Анамнез: длительность болевого синдрома около года, за два месяца до его появления было проведено успешное протезирование 10 штампованных коронок в результате частичной вторичной адентии. Было принято ре-

шение провести расширенное обследование.

Клиническое обследование показало:

- синдром Хвостека 3-й степени, мышечно-тонический синдром с миофасциальным компонентом жевательных мышц (больше справа), вовлечение всех перикраниальных мышц, мышц шеи и плечевого пояса, в горизонтальной порции трапециевидной мышцы справа был выявлен триггер с иррадиацией боли в виде «рыболовного крючка» в правую орбитальную область и ухо;
- ограничение открывания рта, S-образная конфигурация при открывании рта, шелканье, хруст, болезненность и тугоподвижность в височно-нижнечелюстном суставе при его пальпации через переднюю стенку наружного слухового прохода;
- высокие коленные сухожильные рефлексы – свидетельствуют об эмоциональной лабильности.

Проведенное психометрическое тестирование выявило тревожно-депрессивный синдром, нарушение сна, снижение качества жизни. Интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составила 9 баллов.

Признаков органических изменений не выявлено.

В результате обнаруженных патологических изменений был поставлен диагноз «вторичный хронический болевой синдром» и было принято решение о консультации стоматолога. Стоматолог определил, что штампованные коронки, протезированные ранее, были смоделированы без бугров. Плоские жевательные поверхности не позволяли позиционировать челюсти в центральной окклюзии.

Лечение: для купирования болевого синдрома пациентке был назначен препарат Нимесил® (гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь) по 100 мг 2 р/сут (утро, вечер) в течение 5 дней.

Нимесил® (нимесулид) – эффективный противовоспалительный препарат, преимущественно ингибирующий циклооксигеназу (ЦОГ) 2. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 часа. Период полувыведения составляет 3,2–6 часов. Гранулированная форма выпуска обеспечивает оптимальное всасывание и быструю действия, обеспечивает высокую приверженность лечению [4]. Кроме того,



Показания к применению препарата Нимесил®

- ✓ Лечение острых болей (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов, тендиниты, бурситы; зубная боль)
- ✓ Симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом
- ✓ Альгодисменорея

Нимесил® (нимесулид) – нестероидный противовоспалительный препарат из класса сульфонамидов. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Нимесулид действует как ингибитор фермента циклооксигеназы, отвечающего за синтез простагландинов, и ингибирует, главным образом, циклооксигеназу 2. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования.



выбор Нимесила был обусловлен низкой частотой возникновения побочных эффектов на фоне приема препарата и его хорошей переносимостью.

Нимесил®, на наш взгляд, является лидером в лечении хронического болевого синдрома, он относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), выбор которых обусловлен патогенетически. НПВП препятствуют образованию циклических эндопероксидов, в частности простагландинов, тормозят биосинтез простагландинов путем неселективного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также уменьшают образование других медиаторов боли и воспаления (арахидоновая кислота не синтезируется – простагландины не образуются – воспаление уменьшается – болевые проявления уменьшаются). После окончания приема препарата Нимесил® интенсивность боли у пациентки по ВАШ снизилась до 5 баллов, что позволило провести дополнительное инструментальное обследование.

Нестероидные противовоспалительные препараты препятствуют образованию циклических эндопероксидов, в частности простагландинов, тормозят биосинтез простагландинов путем неселективного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также уменьшают образование других медиаторов боли и воспаления.

Т-скан: дизокклюзионные нарушения жевательной поверхности. Дистализация нижней челюсти.

Электромиография: гипертонус височной и жевательной мышц (больше справа).

Фрикодер: дистальное расположение суставных головок.

Компьютерная томография: сужение задней суставной щели.

Стоматологический прогноз: постоянный дистальный сдвиг привел к дистализации нижней челюсти, суставные головки расположены дистально, что привело к сужению задней суставной щели (компрессии).

Таким образом, заключительный диагноз выглядел следующим образом: «вторичный хронический болевой синдром, окклюзионные нарушения, мышечно-тонический болевой синдром с вовлечением жевательных и перикраниальных мышц, мышц шеи и плечевого пояса».

После повторного протезирования лечение препаратом Нимесил® 100 мг 2 р/сут (утро, вечер) было продолжено в течение 7 дней в сочетании с миорелаксантом (курс лечения в течение 1 месяца). Была также назначена терапия с целью коррекции тревожно-депрессивного синдрома. *

Неврология

Литература

1. Mulder M.J.H.L., Spierings E.L.H. Non-neuropathic non-stabbing peripheral face pain: masseter myalgia // Cephalalgia. 2013. Vol. 33. № 8. Suppl. P. 297.
2. Стайнер Т.Дж., Пемелера К., Йенсен Р. и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в об-

щей практике. Практическое руководство для врачей: пер. с англ. М.: ОГГИ.РП, 2010. 56 с.

3. International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalalgia. 2013. Vol. 33. № 9. P. 629–808.
4. Максимовская Л.Н., Фокина Н.М., Дудник Е.Н. К вопросу о купировании боли при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Трудный пациент. 2012. Т. 10. № 5. С. 18–20.

Chronic pain syndrome revisited (a clinical case)

N.M. Fokina¹, Ye.N. Dudnik^{1,2}, Ya.I. Kosyak³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² P.K. Anokhin Research Institute for Normal Physiology of the Russian Academy of Medical Sciences

³ Pediatric Medical Center of the Administrative Department of the President of the Russian Federation

Contact person: Natalya Mikhaylovna Fokina, nfokina@mma.ru

Using a clinical case, the authors discuss diagnosis and treatment of secondary chronic head and face pain syndrome related to neck, teeth and oral cavity disorders. To verify the diagnosis, multidisciplinary medical team and multiple diagnostic techniques may be needed.

Key words: chronic pain syndrome, headache, facial pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs

нимесулид **Нимесил**®



Точность попадания в цель!

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

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 118 (3): 177–182.
2. Rainsford KD. Inflammofarmacology 14 (2006): 120–137;
3. Bianchi M, Brogгинi M. Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37–46.
4. Laporte JR et al. Drug Safety 2004; 27 (6): 411–420.

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

Отпускается по рецепту

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

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



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Чеченский государственный университет, медицинский факультет

Поражения периферической нервной системы у больных сахарным диабетом: возможности терапии

П.Р. Камчатнов¹, Х.Я. Умарова²

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

Одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета 2 типа является поражение периферической нервной системы. Вероятность развития невропатии возрастает при наличии сопутствующих соматических заболеваний или соматических осложнений сахарного диабета. Среди основных направлений лечения и предупреждения прогрессирования диабетической полиневропатии следует выделить контроль уровня гликемии, коррекцию метаболических нарушений (применение препаратов витаминов группы В), проведение антиоксидантной терапии (назначение альфа-липоевой кислоты) и симптоматическое лечение.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, витамины группы В, альфа-липоевая кислота, Мильгамма, Тиогамма

Сахарному диабету (СД) 2 типа, как правило, сопутствует целый ряд тяжелых осложнений. Одним из наиболее распространенных является поражение периферической нервной системы с развитием диабетической невропатии, или полиневропатии. Результаты широкомасштабных популяционных исследований свидетельствуют о том, что около половины паци-

ентов с СД 2 типа в той или иной степени страдают от поражения периферических нервов с вовлечением двигательных, чувствительных и вегетативных волокон. Выраженность неврологических расстройств зависит в том числе от длительности заболевания: если среди пациентов с впервые выявленным СД 2 типа невропатия определяется в 5–10% случаев, то по мере прогрессирования заболевания частота поражения периферических нервов достигает 30–60% [1].

Поражение периферических нервов и замедление репаративных процессов в нервных волокнах при СД связывают с различными факторами [2]. Среди них следует выделить нарушения углеводного и липидного метаболизма и снижение чувствительности к инсулину, что приводит к повышению интенсивности перекисного окисления липидов, воспалению, на-



рушению экспрессии ряда генов, расстройству микро- и макроциркуляции. Одним из основных механизмов повреждения нервной системы является активация полиолового пути метаболизма глюкозы с накоплением в нейронах сорбитола и дефицитом миоинозитола. Предполагается роль таких факторов, как нарушение выработки оксида азота, эндотелиальная дисфункция, поражение артерий мелкого калибра, генетическая предрасположенность. Существенную роль играет нарушение обмена ряда веществ, в частности витаминов [3].

Считается также, что к поражению нервной системы у больных СД 2 типа предрасполагают факторы сердечно-сосудистого риска – артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, курение, злоупотребление алкоголем. В этой связи устранение указанных факторов способно предупредить или отсрочить развитие невропатических расстройств, замедлить их течение. Кроме того, необходимо учитывать наличие у пациентов с СД 2 типа и других факторов риска – заболеваний почек (нефропатия), гипертриглицеридемии, иммунных нарушений (моноклональная гаммапатия).

Серьезную клиническую проблему представляют собой возрастные особенности течения СД и его осложнений, а также наличие у больного СД сопутствующих соматических заболеваний. Так, достоверно установлен факт увеличения распространенности СД с возрастом. Имеются данные и о том, что частота поражений периферической нервной системы при СД также ассоциирована с возрастом [4]. Это может быть обусловлено целым рядом причин, в частности формированием стойких нарушений обмена веществ в организме с ограничением возможностей компенсаторных механизмов. Следует также учитывать, что в силу особенностей метаболизма витаминов у больных СД 2 типа, нарушения их утилизации обеспеченность

организма витаминами значительно страдает, особенно у пожилых пациентов [5, 6].

СД нередко является причиной тяжелых осложнений, создающих реальную угрозу для жизни пациента и требующих его пребывания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Среди таких осложнений можно назвать острые расстройства мозгового и коронарного кровообращения, поражение почек, периферических артерий, инфекционные и воспалительные заболевания. В этой ситуации резко возрастает риск развития сопутствующего поражения периферической нервной системы (полиневропатии), а также поражения поперечнополосатой мускулатуры по типу миопатии и нарушений нервно-мышечной передачи [7]. Своевременное восполнение недостатка витаминов позволит устранить или предупредить развитие указанных осложнений.

В клинической практике нередко приходится наблюдать больных СД, злоупотребляющих алкоголем. Одновременное воздействие экзо- и эндогенной интоксикации ведет к развитию полиневропатии с сочетанием элементов как демиелинизации, так и аксонопатии, при этом использование чувствительных методов электромиографии и электронейрографии позволяет выявить признаки поражения периферической нервной системы у 90% больных [8]. В патогенезе полиневропатии у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, важную роль играют не только токсический фактор или метаболические расстройства, обусловленные СД, но и нарушения поступления в организм витаминов группы В, в частности тиамина, и затруднение их усвоения [9]. Отсутствие своевременной коррекции обмена витаминов может вести к необратимому поражению периферических нервов у таких пациентов.

Одним из наиболее распространенных клинических вариантов поражения периферической нервной системы является сим-

метричная дистальная сенсорная полиневропатия с преимущественным поражением нервов нижних конечностей. Симметричная дистальная сенсорная полиневропатия имеет неблагоприятное прогностическое значение в отношении формирования диабетической стопы, высокого риска ампутации конечности, наступления летального исхода [10]. Симметричная дистальная сенсорная полиневропатия характеризуется преобладанием чувствительных нарушений в виде парестезий (ощущение инородного тела, «ползающих мурашек» в области стоп, голеней), снижением температурной, болевой чувствительности в дистальных отделах конечностей (по типу «носков и перчаток»). Характерны невропатические боли, сопровождающиеся гиперпатией (интенсивная боль, персистирующая после прекращения болевой стимуляции), гипералгией (выраженная боль при нанесении умеренного по интенсивности раздражителя), аллодинией (появление болевых ощущений под действием неболевых раздражителей – прикосновение, тепловое воздействие). Невропатический болевой синдром наблюдается у 20–30% пациентов с диабетической дистальной полиневропатией на разных этапах развития заболевания. Часто именно стойкий болевой синдром является основным инвалидизирующим фактором, поскольку не позволяет пациенту работать в полном объеме. Одновременно могут выявляться расстройства глубокой чувствительности, нарушения трофики, двигательные нарушения (элементы вялых парезов). Расстройства глубокой чувствительности, болевой синдром, парезы могут затруднять ходьбу, становиться причиной изменений походки больных.

Наряду с симметричной дистальной сенсорной полиневропатией возможно развитие вегетативной полиневропатии с нарушением регуляции функций сердечно-

Неврология



сосудистой (артериальная гипотония, сниженная вариабельность частоты сердечных сокращений) и мочеполовой (импотенция, нейрогенные нарушения мочеиспускания) систем, желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы) [11]. Реже встречаются изолированные поражения проксимальных двигательных волокон, изолированные или множественные мононевропатии.

Основными направлениями лечения и предупреждения прогрессирования заболевания являются устранение гипергликемии, коррекция метаболических нарушений, симптоматическое лечение, предупреждение осложнений.

Абсолютно необходимым на всех этапах заболевания является строгий контроль гликемии. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что адекватный контроль уровня глюкозы крови способен отсрочить развитие невропатии, сделать менее тяжелым ее течение у пациентов с СД как 1, так и 2 типа. К сожалению, только коррекция гипергликемии не в состоянии предупредить развитие неврологических осложнений у значительного числа больных СД 2 типа, поэтому необходимо проводить дополнительное лечение.

Учитывая интенсивность болевого синдрома при диабетической полиневропатии, его исключительный вклад в инвалидизацию пациентов, в большинстве региональных рекомендаций отмечена важность именно противобольной симптоматической терапии. Как правило, традиционные противобольные препараты (анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства) в этой ситуации являются неэффективными. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, максимальное действие оказывают противозипелитические препараты, некоторые антидепрессанты (в частности, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), активаторы калиевых каналов.

Одним из направлений лечения больных СД является назначение препаратов с целью предупреждения развития неврологических осложнений. Вследствие многообразных метаболических эффектов, оказываемых на нервную ткань, широкое применение получили препараты витаминов группы В. В большом количестве исследований была показана их роль в качестве кофакторов в широком спектре важных биохимических реакций, протекающих в нейронах и клетках глии. Так, уже с раннего этапа изучения эффектов цианокобаламина (витамин В₁₂) была установлена связь нарушения его обмена с развитием поражений периферических нервов, а также проводящих путей спинного мозга, в первую очередь состоящих из толстых, богато миелинизированных волокон [12]. Практический интерес представляет факт взаимосвязи уровня цианокобаламина и гипергомоцистеинемии у больных СД 2 типа. Предполагается, что именно с повышенной концентрацией гомоцистеина в крови связаны многие расстройства системы кровообращения у больных СД 2 типа, в том числе ишемические поражения центральной и периферической нервной системы [13]. Прием цианокобаламина и других витаминов группы В, вероятно, способен нормализовать концентрацию гомоцистеина, а также снизить темпы прогрессирования поражения сосудистого русла [14].

Дефицит цианокобаламина может возникнуть на фоне приема метформина пациентами с СД 2 типа [15]. С целью изучения выраженности дефицита витамина В₁₂ наблюдались 235 больных СД 2 типа, получавших метформин по 2050 мг/сут на протяжении в среднем 5,2 лет [16]. Было установлено, что у 12% больных развилась анемия, а у 14% – полиневропатия, при том что более половины пациентов, даже принимавших метформин на протяжении 10 и более лет, никогда не определяли содержание цианоко-

баламина в крови. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о необходимости контроля уровня цианокобаламина в крови на фоне длительного приема метформина, а также коррекции дефицита витамина. Необходимо иметь в виду, что существует риск возникновения дефицита цианокобаламина при несбалансированной диете (жесткие вегетарианские диеты). В таких ситуациях, в особенности при наличии имеющихся факторов риска развития полиневропатии, необходимо дополнительно вводить витамин в организм с целью избежать гиповитаминоза и поражения периферической нервной системы.

Пиридоксин (витамин В₆), так же как цианокобаламин, выступает в качестве кофермента в реакциях декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот в периферической нервной системе [17]. Накоплен значительный опыт клинического применения пиридоксина, в первую очередь у пациентов с заболеваниями периферической нервной системы, в частности с полиневропатиями, спондилогенными дорсопатиями. Тиамин (витамин В₁) участвует в качестве кофермента в реакции окислительного декарбоксилирования альфа-кетоглутаровой и пировиноградной кислот, принимает активное участие в процессах синтеза белков. Вследствие своей способности переключать метаболизм глюкозы на пентозофосфатный путь тиамин также повышает энергетическое обеспечение нервных клеток, являясь тем самым в создании резерва субстратов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Данный механизм утилизации предоставляет субстраты (пентозофосфаты) для синтеза нуклеиновых кислот, а также целого ряда коферментов.

Соединение тиаминпиридоксина (тиаминпиридоксина) является коферментом в транскетотазных реакциях, выполняя функцию переносчика гликольальдегидной группы. Важным свойством тиаминпи-



рофосфата является способность снижать концентрацию конечных продуктов гликирования – уменьшать образование гликозилированных белков, инициирующих экспрессию генов коллагена, и некоторых других белков капиллярной мембраны, приводящих к тяжелому, зачастую необратимому поражению микроартериального русла [18]. Снижение в тканях (в том числе нервной) содержания гликозилированных белков уменьшает выраженность поражения стенок артерий, предупреждая развитие эндотелиальной дисфункции, а также мелких сосудов (*vasa vasorum*), снабжающих кровью крупные нервные стволы. Наличие указанных свойств делает применение тиамин исключительным важным у пациентов с поражением периферической нервной системы, обусловленным СД, хронической алкогольной интоксикацией, некоторыми другими соматическими заболеваниями [19].

Имеются данные о том, что в крови больных СД как 1, так и 2 типа существенно снижено содержание тиамин при резком повышении его почечного клиренса [20]. В значительной степени утрата организмом тиамин обусловлена поражением почек вследствие диабетической нефропатии. Однако из-за низкой биодоступности пероральное применение тиамин даже в больших дозах оказывается недостаточно эффективным. Жирорастворимое производное тиамин – бенфотиамин – обладает намного более высокой биодоступностью, хорошо всасываясь в кишечнике при пероральном приеме [21]. Накоплен значительный опыт клинического применения препаратов витаминов группы В как по отдельности, так и в виде лекарственных комплексов, у больных с неврологическими осложнениями СД 2 типа, в частности с поражениями периферической нервной системы. Продемонстрирован положительный дозозависимый эффект назначения даже коротких курсов

бенфотиамин. Бенфотиамин способствует устранению невропатического болевого синдрома у пациентов с болевой диабетической полиневропатией (исследование BEDIP – BEnfotiamine in the treatment of Diabetic Polyneuropathy – Бенфотиамин в лечении диабетической полиневропатии) [22].

Имеется несомненный положительный опыт применения препаратов бенфотиамин при алкогольной полиневропатии. Такое направление лечения абсолютно оправданно, учитывая важную роль нарушений витаминного обмена при избыточном потреблении алкоголя. После курса терапии уменьшается болевой синдром, восстанавливаются двигательные и вегетативные функции, что подтверждается результатами электронейрографического обследования. Применение витаминов группы В в высоких дозировках показано также пациентам с алкогольным поражением центральной нервной системы (синдром Вернике – Корсакова, умеренное когнитивное снижение в рамках токсической энцефалопатии, а также поражение головного мозга, обусловленное хронической алкогольной интоксикацией и микроангиопатией вследствие СД).

Прототипом комбинированных препаратов витаминов группы В является Мильгамма в инъекционной форме, одна ампула которой (2 мл) содержит по 100 мг тиамин и пиридоксин, 1000 мкг цианокобаламина, а также 20 мг лидокаина, обеспечивающего обезболивающий эффект при внутримышечном введении. Технология изготовления препарата обеспечивает сохранность входящих в состав раствора витаминов, исключая возможность их взаимодействия и снижения концентрации витаминов, поступающих в организм. Препарат для перорального приема – Мильгамма композитум – содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин. Мильгамма композитум широко применяется

у больных с поражением нервной системы при СД 2 типа.

Проведенные клинические исследования установили выраженную эффективность терапии пероральными препаратами витаминов группы В. Оценка эффективности применения комплекса витаминов В проводилась в ходе 12-недельного рандомизированного двойного слепого исследования у больных симметричной дистальной сенсорной полиневропатией. Были отмечены улучшение вибрационной чувствительности, нарастание скорости проводимости по периферическим нервам. Дальнейшее наблюдение в течение 36 недель подтвердило полученные результаты. Несколько позже было проведено изучение более коротких курсов лечения (3–6 недель), с использованием различных доз препаратов (в частности, бенфотиамин от 100 до 300 мг/сут) [22]. Оказалось, что при пероральном приеме положительный эффект наступал при всех режимах лечения, но восстановление болевой и вибрационной чувствительности более выраженным оказалось при использовании более высоких дозировок.

Результаты трех рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических исследований эффективности применения витаминов группы В у больных с диабетической полиневропатией продемонстрировали целесообразность использования данного метода лечения. Было установлено, что эффект витамин не зависел от качества контроля гликемии (уровень гликированного гемоглобина не отличался в группах лечения и в контроле). Проведенные исследования подтвердили возможность одновременного применения препаратов витаминов группы В и противосудорожных средств, назначавшихся с целью купирования невропатической боли. Так, разработана фиксированная комбинация противосудорожного препарата в форме замедленного высвобождения:



прегабалин (75 или 150 мг) + метилкобаламин (1500 мкг) (препарат в России не зарегистрирован) [23]. Клинические испытания указанной комбинации показали ее эффективность при лечении пациентов с невропатическим болевым синдромом и хорошую переносимость. Значительный положительный эффект и отсутствие взаимодействия между препаратами позволили авторам рекомендовать указанную комбинацию для клинического применения.

Препарат Мильгамма композитум в особенности может быть рекомендован больным СД с поражением почек, в частности, с диабетически-уремической полиневропатией, так как убедительно доказана эффективность возмещения дефицита витаминов группы В для предупреждения и лечения полиневропатических осложнений, в частности болевого синдрома.

Для коррекции симптомов диабетической полиневропатии также часто используются препараты альфа-липоевой кислоты. Альфа-липоевая кислота обладает мощной антиоксидантной активностью, ингибирует перекисное окисление липидов, регулирует синтез оксида азота в тканях, обеспечивает достаточное кровоснабжение периферических нервов [24]. Накоплен положительный опыт применения препаратов альфа-липоевой кислоты у больных с полиневропатиями (исследования

ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) I и III, SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy)) [25, 26]. Кроме того, в экспериментальных условиях было продемонстрировано, что применение альфа-липоевой кислоты стимулирует неангиогенез в поврежденной ткани центральной нервной системы, препятствует образованию соединительнотканного рубца, уменьшает выраженность апоптотической гибели нейронов [27]. Показано, что темпы прогрессирования полиневропатии на фоне антиоксидантной терапии замедляются, в ряде случаев состояние пациентов стабилизируется [28]. Препараты альфа-липоевой кислоты для лечения пациентов с диабетической полиневропатией в настоящее время одобрены не во всех странах, однако, учитывая наличие у них не только симптоматического эффекта, но и возможного патогенетического действия, они могут быть рекомендованы для применения у больных СД [29].

Положительный эффект применения препаратов альфа-липоевой кислоты у пациентов с диабетической и алкогольной полиневропатией был подтвержден в исследованиях [30]. Клиническое улучшение в виде уменьшения выраженности двигательных и сенсорных нарушений подтверждалось результатами электронейрографии, свидетельствующими об увеличении скорости распространения

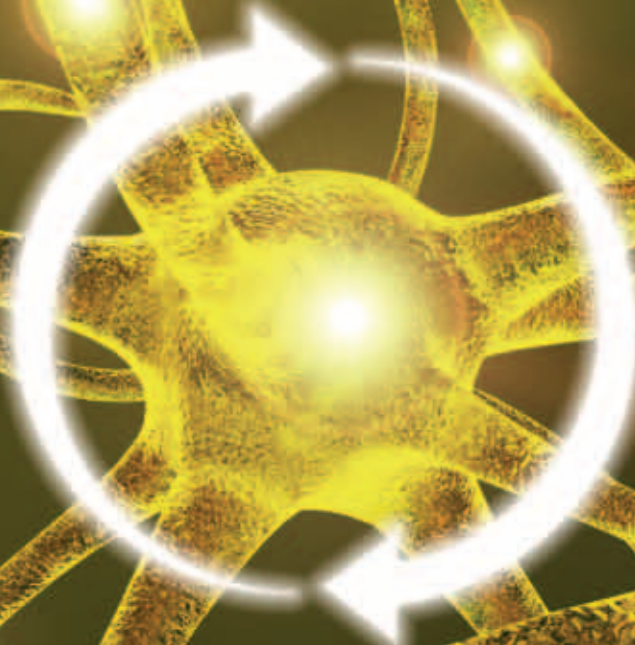
импульса по периферическим нервам. Результаты исследования показали, что даже двухнедельный курс терапии позволяет добиться значимого регресса неврологических симптомов. В этой связи имеются веские основания для проведения антиоксидантной терапии препаратами альфа-липоевой кислоты с целью достижения стойкой ремиссии и регресса имеющейся симптоматики.

Среди препаратов альфа-липоевой кислоты следует отметить препарат Тиогама, представляющий собой меглюминовую соль альфа-липоевой кислоты. Важными особенностями препарата являются хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов. Начинать лечение целесообразно с внутривенного введения препарата по 600 мг в сутки однократно, длительность курса лечения определяется выраженностью неврологической симптоматики. В последующем необходимо назначение Тиогаммы перорально в суточной дозе 10–15 мг/кг на протяжении 2–3 месяцев. Учитывая хронический характер диабетической полиневропатии, необходимо проводить повторные курсы терапии. Таким образом, контроль уровня гликемии, применение метаболитических препаратов, в частности витаминов группы В, предупреждение осложнений СД позволяют обеспечить трудоспособность больных с диабетической полиневропатией, повысить качество их жизни. *

Литература

1. Vincent A.M., Calabek B., Roberts L. et al. Biology of diabetic neuropathy // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 115. P. 591–606.
2. Zenker J., Ziegler D., Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy // *Trends Neurosci.* 2013. Vol. 36. № 8. P. 439–449.
3. Sachedina S., Toth C. Progression in idiopathic, diabetic, paraproteinemic, alcoholic, and B₁₂ deficiency neuropathy // *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2013. Vol. 18. № 3. P. 247–255.
4. Suzuki M. Peripheral neuropathy in the elderly // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 115. P. 803–813.
5. Page G.L., Laight D., Cummings M.H. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease // *Int. J. Clin. Pract.* 2011. Vol. 65. № 6. P. 684–690.
6. Adikalakoteswari A., Rabbani N., Waspadji S. et al. Disturbance of B-vitamin status in people with type 2 diabetes in Indonesia: link to renal status, glycemic control and vascular inflammation // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012. Vol. 95. № 3. P. 415–424.
7. Koshy K., Zochodne D.W. Neuromuscular complications of critical illness // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 115. P. 759–780.
8. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М., 2005. 495 с.

ЗАЩИТА



ТЕРАПИЯ

ТИОГАММА®

Здоровье каждой клетки

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



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



Реклама



9. Koike H., Iijima M., Sugiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy // *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 54. № 1. P. 19–29.
10. Pasnoor M., Dimachkie M.M., Barohn R.J. Diabetic neuropathy part 2: proximal and asymmetric phenotypes // *Neurol. Clin.* 2013. Vol. 31. № 2. P. 447–462.
11. Said G. Diabetic neuropathy // *Handb. Clin. Neurol.* 2013. Vol. 115. P. 579–589.
12. Scott J., Molloy A. The discovery of vitamin B(12) // *Ann. Nutr. Metab.* 2012. Vol. 61. № 3. P. 239–245.
13. Ebesunun M.O., Obajobi E.O. Elevated plasma homocysteine in type 2 diabetes mellitus: a risk factor for cardiovascular diseases // *Pan. Afr. Med. J.* 2012. Vol. 12. P. 48–52.
14. Al-Maskari M., Waly M., Ali A. et al. Folate and vitamin B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes // *Nutrition.* 2012. Vol. 28. № 7–8. P. 23–26.
15. Kos E., Liszek M.J., Emanuele M. et al. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocr. Pract.* 2012. Vol. 18. № 2. P. 179–184.
16. Pierce S.A., Chung A.H., Black K.K. Evaluation of vitamin B₁₂ monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy // *Ann. Pharmacother.* 2012. Vol. 46. № 11. P. 1470–1476.
17. Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies // *Altern. Med. Rev.* 2006. Vol. 11. № 4. P. 294–329.
18. Kousar S., Sheikh M., Asghar M. Antiglycation activity of thiamin-HCl and benfotiamine in diabetic condition // *J. Pak. Med. Assoc.* 2012. Vol. 62. № 10. P. 1033–1038.
19. Fraser D., Diep L.M., Hovden I.A. et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35. № 5. P. 1095–1097.
20. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease // *Diabetologia.* 2007. Vol. 50. № 10. P. 2164–2170.
21. Patel S.M., Patel R.P., Prajapati B.G. Solubility enhancement of benfotiamine, a lipid derivative of thiamine by solid dispersion technique // *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2012. Vol. 4. Suppl. 1. P. S104–105.
22. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.
23. Dongre Y., Swami O. Sustained-release pregabalin with methylcobalamin in neuropathic pain: an Indian real-life experience // *Int. J. Gen. Med.* 2013. Vol. 6. № 6. P. 413–417.
24. Toklu H., Hakan T., Biber N. et al. The protective effect of alpha-lipoic acid against traumatic brain injury in rats // *Free Radic. Res.* 2009. Vol. 43. № 7. P. 658–667.
25. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al. The ALADIN III Study group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid // *Diabetes Care.* 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296–1301.
26. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 11. P. 2365–2370.
27. Rocamonde B., Paradells S., Barcia J. et al. Neuroprotection of lipoic acid treatment promotes angiogenesis and reduces the glial scar formation after brain injury // *Neuroscience.* 2012. Vol. 224. P. 102–115.
28. Okuyucu S., Kocer A., Eryilmaz M. et al. Thioctacid is effective for neuropathy symptoms and hyperglycemia control without pronounced electromyographic changes // *Neurosciences (Riyadh).* 2012. Vol. 17. № 4. P. 384–386.
29. Tesfaye S., Boulton A.J., Dickenson A.H. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy // *Diabetes Care.* 2013. Vol. 36. № 9. P. 2456–2465.
30. Ковражкина Е.А. Демиелинизирующие формы полиневропатий пациентов с сахарным диабетом и хронической алкогольной интоксикацией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012. Т. 112. № 5. С. 42–46.

Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: treatment options

P.R. Kamchatnov¹, Kh.Ya. Umarova²

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

²Chechen State University, Medical Faculty

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

Peripheral neuropathy is a very common complication of type 2 diabetes mellitus. Concomitant general medical conditions or somatic diabetes complications increase the risk of neuropathy. For the effective treatment and progression prevention of diabetic neuropathy, therapeutic approaches should involve glycemia control, correction of metabolic disturbances (B vitamins), antioxidant therapy (alpha-lipoic acid) and symptomatic treatment.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, B vitamins, alpha-lipoic acid, Milgamma, Thiogamma

Под эгидой МЗ РФ, РАМН, РАН, ФГБУ "Научный Центр психического здоровья" РАМН

6 декабря 2013 г.

Научно-практическая конференция с международным участием

Достижения в нейробиологии и терапии болезни Альцгеймера

Посвящается памяти профессора Э.Я. Штернберга

Председатели:

академик РАМН А.С.Тиганов, академик РАН А.А. Макаров

Место проведения:

Научный Центр психического здоровья РАМН, большой конференц-зал.

Проезд: Москва, ст. м. Каширская, Каширское шоссе, 34

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

Начало конференции в 10.00

Участие бесплатное

EEC Medical
Educational Event Coordinator



Лечение дегенеративной и сосудистой деменции: возможности применения мемантина

В.А. Парфенов

Адрес для переписки: Владимир Анатольевич Парфенов, vladimirparfenov@mail.ru

Проведен обзор фармакологических и нелекарственных методов лечения дегенеративной и сосудистой деменции. Отмечается важнейшая роль психосоциальных и поведенческих методик, психологической помощи и когнитивного тренинга в лечении пациентов с деменцией. В качестве медикаментозных средств, улучшающих когнитивные функции при деменции, рекомендуется применять ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин (Акатинол Мемантин). Представлены результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, подтверждающих эффективность использования мемантина при деменциях различной степени тяжести.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, нелекарственные методы лечения, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, мемантин

Наблюдающееся в большинстве стран мира старение населения обуславливает актуальность проблемы лечения заболеваний, связанных с возрастом, среди которых одно из ведущих мест занимают дегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, приводящие к развитию выраженных когнитивных нарушений – деменции [1]. Деменция обнаруживается почти у 10% людей старше 65 лет

и у половины людей старше 85 лет [1, 2]. В настоящее время в мире деменцией страдают около 20 млн человек, при этом заболеваемость ежегодно увеличивается, приводя к существенным экономическим потерям, связанным с необходимостью лечения и ухода за больными [1, 2].

Самыми распространенными причинами деменции, составляющими более половины всех случаев, являются болезнь Альцгеймера и дру-

гие дегенеративные заболевания (деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция). У 10–15% пациентов деменция вызвана цереброваскулярными заболеваниями, а еще у 10–20% – обусловлена наличием сочетанной патологии (цереброваскулярное заболевание и болезнь Альцгеймера). При диагностике дегенеративной и сосудистой деменции необходимо исключить другие заболевания, которые могут проявляться снижением когнитивных функций: опухоль головного мозга, паркинсонизм, энцефалопатия при ВИЧ-инфекции, нейросифилис, метаболические нарушения (гипотиреоз, дефицит витаминов В₁ и В₁₂, заболевания печени) и пр.

Психосоциальные и поведенческие аспекты лечения

Психосоциальные и поведенческие методы являются основными в лечении деменции, их следует начинать использовать сразу после подтверждения диагноза. В момент установления диагноза, а также в периоды прогрессирования заболевания психологическая и психотерапевтическая помощь показана не только пациенту, но и членам его семьи.



Стратегия лечения определяется отдельно в каждом конкретном случае. Необходимо деликатно рассказать пациенту и его близким о природе заболевания, его течении, симптомах и прогнозе. Желательно выяснить мнение пациента в отношении дальнейшего ухода при прогрессировании деменции, а также получить разрешение на медицинские действия в неотложных ситуациях, вызванных ухудшением состояния (искусственная вентиляция легких, парентеральное питание, лечение возникающих сопутствующих инфекционных заболеваний и т.д.). Кроме того, целесообразно обсудить с больным и его родственниками решение финансовых, юридических и других вопросов.

Необходимо стремиться к тому, чтобы члены семьи, ухаживающие лица, лечащие врачи (семейные врачи, неврологи, психиатры) и психологи работали согласованно [3] и своевременно отслеживали изменение состояния пациента, эффективность методов терапии.

Рекомендуется регулярная физическая активность в виде прогулок и лечебной гимнастики, интенсивность и длительность которых определяются функциональными возможностями пациента, наличием сопутствующих заболеваний; во многих случаях может быть полезно плавание [3]. Следует поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например, приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Однако необходимо избегать ситуаций, которые могут закончиться конфликтом или скандалом. В случае появления у больного агрессивности, опасной для окружающих, требуется консультация психиатра, изменение лечения.

В сохранении и поддержании познавательных функций у пациентов, страдающих деменцией, большое значение имеет стимуляция умственной деятельности, когнитивный тренинг [4]. Когнитивный тренинг, проведенный подготовленными специалистами, обычно

хорошо воспринимается пациентом и членами его семьи, может сопровождаться существенным улучшением показателей когнитивных функций, оказывает благоприятное психологическое действие и не имеет нежелательных последствий. Следует отметить, что комплексное стимулирование когнитивных функций более эффективно, чем их тренировка по отдельности, например, только памяти [4].

Для оценки динамики состояния большое значение имеет периодическое тестирование пациента по простым и пригодным для этого шкалам. Когнитивные функции удобно оценивать по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), наличие депрессии – по шкале депрессии Бека, поведение – по нейропсихиатрическому опроснику, качество жизни – по специальной анкете для оценки качества жизни при болезни Альцгеймера (Quality of Life Alzheimer's Disease).

Лекарственные подходы к терапии

Большое значение имеют тщательное обследование пациента, выявление сопутствующих заболеваний и по возможности их эффективное лечение [1]. К сожалению, в настоящее время препаратов, замедляющих прогрессирование сосудистой деменции, болезни Альцгеймера или других дегенеративных деменций, не существует. В качестве лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции при деменции, используют ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин (Акатинол Мемантин). При различных дегенеративных деменциях выработка нейротрансмиттера ацетилхолина снижается уже на ранних стадиях заболевания. Учитывая важную роль дефицита ацетилхолина при дегенеративных деменциях, обоснованным считается использование ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы, которые увеличивают содержание ацетилхолина в головном мозге. Положительный эффект от назначения ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы на-

блюдается более чем в 60% случаев, при этом когнитивные функции улучшаются в среднем на 4 балла по шкале оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive Subscale, ADAS-Cog) [5]. Наиболее значительный эффект от применения ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы отмечается при легкой степени деменции [5]. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы обычно хорошо переносятся, но требуют постепенного (обычно в течение 1–3 месяцев) подбора оптимальной дозы. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря массы тела. В нашей стране широко используются галантамин, ривастигмин, наиболее выраженным эффектом при меньшем числе побочных действий обладает донепезил [1, 2]. Донепезил (Арисепт) назначается по 5–10 мг/сут, галантамин (Реминил) – по 8–32 мг/сут, ривастигмин (Экселон) – по 2–12 мг/сут перорально или в виде накожного пластыря с медленным высвобождением препарата [2]. Ривастигмин в виде накожного пластыря может быть рекомендован при выраженных желудочно-кишечных расстройствах.

Во многих странах у пациентов с легкой деменцией или с умеренным когнитивным расстройством используют антиоксидантную терапию, хотя нет убедительных доказательств ее эффективности. Среди этой группы лекарственных средств наиболее изучен экстракт *Ginkgo biloba* (EGb 761), который может дать небольшой положительный эффект при легкой деменции и умеренном когнитивном расстройстве [6].

Накопление во внеклеточном пространстве головного мозга бета-амилоида, оказывающего токсическое действие на нейроны, считается основной причиной нарушения функции и гибели нейронов при болезни Альцгеймера. В этой связи в последние 20 лет активно изучались возможности пре-



дупреждения образования и накопления в головном мозге этого белка [7]. Однако эти методы лечения не дали положительного результата, иммунизация сопровождалась серьезными побочными эффектами, что не позволило широко использовать ее в клинической практике [7]. Пациентам с выраженными психотическими расстройствами могут быть рекомендованы различные антипсихотические средства, однако их применение ассоциируется с ухудшением когнитивных функций, развитием экстрапирамидных осложнений, включая злокачественный нейролептический синдром [8]. Длительное наблюдение пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера и принимающих антипсихотические средства, свидетельствует о достоверном повышении у них риска летального исхода [9]. При этом особенно высокий риск смертельных осложнений имеют пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями [8, 9]. В этой связи использование антипсихотических средств рекомендуется только пациентам с низким риском осложнений и (или) в тех случаях, когда нет эффекта от других методов терапии [8].

При развитии депрессии, в клинической картине которой при деменции обычно преобладают ангедония, анорексия, потеря веса и инсомния, ведущее место отводится психотерапевтическим методам воздействия. Пациентам рекомендуется больше общаться с друзьями, знакомыми, заниматься любимыми делами, избегать стрессовых и неприятных ситуаций, пройти курс психотерапевтического лечения. Могут быть эффективны антидепрессанты, среди которых предпочтение отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина; поскольку применение трициклических антидепрессантов связано с риском ухудшения когнитивных функций вследствие холинергического действия препаратов [10]. Однако результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований не показывают до-

стоверного улучшения состояния пациентов с деменцией при использовании антидепрессантов, например сертралина [10].

Для пациентов с деменцией, особенно сосудистой, большое значение имеет профилактика развития первого или повторного инсульта, которая включает как немедикаментозные методы (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, снижение избыточной массы тела, достаточная физическая активность, рациональное питание), так и прием лекарственных средств (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины) [11].

Нормализация артериального давления путем проведения антигипертензивной терапии представляет одно из возможных направлений предупреждения деменции и относительно легких когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертонией. Особенно важно проведение антигипертензивной терапии у пожилых пациентов, имеющих высокий риск развития деменции в ближайшие годы. Канадская медицинская ассоциация для уменьшения риска деменции рекомендует людям старше 60 лет постепенно снижать систолическое артериальное давление до 140 мм рт. ст. (высокий (I) уровень доказательности) [12]. Появление даже легких когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертонией требует более активных мероприятий по контролю артериального давления и, видимо, более агрессивной антигипертензивной терапии, хотя в то же время необходимо избегать быстрого и значительного снижения артериального давления, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций.

Мемантина гидрохлорид

Мемантина гидрохлорид, мемантин (Акатинол Мемантин) – неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов – используется в большинстве стран мира для лечения

болезни Альцгеймера, других дегенеративных деменций и сосудистой деменции [1, 2, 11].

В процессах запоминания и обучения в центральной нервной системе важная роль отводится активации нейромедиатором глутаматом NMDA-рецепторов. Наибольшая концентрация NMDA-рецепторов отмечается в коре полушарий головного мозга и гиппокампе – структурах, играющих важную роль в процессах памяти и обучения. Длительное применение даже низких доз агонистов NMDA-рецепторов ассоциируется с процессами апоптоза, а высоких доз – с процессами некроза [13]. Активация NMDA-рецепторов также вызывает увеличение содержания глутамата, сопровождающееся эксайтотоксичностью и накоплением кальция в клетке, приводящим к апоптозу [13]. Бета-амилоид, аккумулирующийся в сенильных бляшках и являющийся одним из наиболее важных патогенетических факторов развития болезни Альцгеймера, повышает чувствительность нейронов к эксайтотоксичности, способствует внеклеточному накоплению глутамата и увеличению внутриклеточной концентрации кальция [14]. Таким образом, блокада NMDA-рецепторов, нейтрализующая эксайтотоксичность и патологическое накопление кальция в нейронах, может рассматриваться в качестве патогенетической терапии при болезни Альцгеймера и других дегенеративных деменциях [13, 14]. Мемантин обладает способностью быстро связываться с активированными NMDA-рецепторами, блокируя тем самым некоторые пути развития патологического процесса, протекающего при болезни Альцгеймера и других дегенеративных деменциях [15]. В сравнении с другими антагонистами NMDA-рецепторов мемантин обладает более быстрым и обратимым связыванием с рецепторами, что не дает развиваться на фоне его приема психическим нарушениям, часто наблюдаемым при использовании других антагонистов [15]. Следует отметить, что меман-



тин оказывает вольтажзависимое действие, поэтому при деполяризации мембраны устраняется его блокирующее влияние.

Мемантин исследовался в большом количестве экспериментальных моделей повреждения головного мозга: при инфаркте, кровоизлиянии, хронической ишемии, травматическом повреждении, острой и хронической ишемии головного мозга и других состояниях. При этом в экспериментах отмечены положительные изменения в виде уменьшения объема нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций животных, что позволило говорить о нейропротективных свойствах мемантина [1, 2, 11].

Применение мемантина при деменции

Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени тяжести была подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях.

В исследовании 1999 г. эффективность мемантина в сравнении с плацебо изучалась у 166 больных с выраженной деменцией (менее 10 баллов по шкале MMSE) в течение 12 недель [16]. Применение мемантина 10 мг/сут привело к достоверному улучшению по шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression of Change, CGI-C) и сопровождалось тенденцией к улучшению по рейтинговой шкале оценки поведения у пожилых людей (Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients, BGP). Положительный эффект от лечения также выражался в том, что пациенты, принимавшие мемантин, в меньшей степени нуждались в медицинском уходе.

В исследовании 2003 г. изучалась эффективность мемантина в сравнении с плацебо у 181 пациента с умеренной или выраженной деменцией в 32 центрах США [17]. Применение мемантина 10 мг 2 р/сут в течение 28 недель привело к достоверному улучшению по показателям батареи тестов при

выраженных нарушениях (Severe Impairment Battery, SIB) и по результатам клинического опроса с учетом мнения ухаживающих лиц (Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input, CIBIC-Plus). На основании результатов исследований 1999 и 2003 гг. мемантин был разрешен к применению при деменции в США.

В исследовании 2004 г. изучалась эффективность мемантина в сравнении с плацебо у 322 пациентов 50 лет и старше с умеренной или выраженной деменцией (от 5 до 14 баллов по MMSE). Пациенты наблюдались в 37 центрах США и в качестве базовой терапии уже принимали ингибитор центральной ацетилхолинэстеразы донепезил, который рассматривается как ведущее средство лечения легкой степени деменции в США [18]. Результаты исследования показали, что комплексное применение мемантина и донепезила в течение 24 недель приводит к достоверному улучшению по показателям SIB, CIBIC-Plus, BGP и данным нейропсихиатрического опросника (Neuropsychiatric Inventory, NPI). В 2006 г. были получены сходные результаты по эффективности мемантина в комбинированной терапии с донепезилом [19]. Проведенный в 2008 г. комбинированный анализ 3 больших плацебоконтролируемых исследований по применению мемантина при умеренной или выраженной деменции показал, что лечение мемантином приводит к достоверному улучшению поведения пациентов, включая показатели возбуждения и агрессивности [20]. Метаанализ исследований эффективности мемантина в сравнении с плацебо 2009 г. также подтвердил положительное влияние мемантина на поведение пациентов, при этом было отмечено улучшение состояния обслуживающих лиц и увеличение времени до госпитализации пациента в специализированное учреждение в связи с тяжестью состояния [21].

По результатам этих исследований схема комбинированного приема

мемантина и донепезила у пациентов с умеренной или выраженной степенью деменции была общепризнана в США. Длительное наблюдение (22,5 месяца) пациентов, страдающих умеренной или выраженной деменцией, продемонстрировало, что комбинированная терапия (донепезил + мемантин) приводит к достоверному улучшению по показателям шкалы деменции (Blessed Dementia Scale, BDS) и повседневной жизненной активности (Weintraub Activities of Daily Living Scale, WADL) [22]. При наблюдении 943 пациентов с болезнью Альцгеймера отмечалось, что комбинированная терапия достоверно увеличивает период стабилизации состояния, когда госпитализация в интернат не требуется и пациент может находиться в семье [23].

В настоящее время применение мемантина рассматривается как возможное средство лечения таких нарушений поведения, как повышенная возбудимость и агрессивность у пациентов с деменцией [21]. Большое число пациентов, страдающих деменцией, вынуждены получать различные психотропные средства (антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики) в связи с имеющимися расстройствами поведения и настроения, однако, как уже отмечалось, эффективность применения этих средств не подтверждена. Требуются дальнейшие исследования, чтобы доказать целесообразность использования в таких случаях мемантина вместо психотропных средств, вызывающих значительное число нежелательных эффектов [21].

Эффективность мемантина была отмечена и при деменции легкой степени в отношении нескольких изучаемых показателей когнитивных функций и поведения (ADAS-Cog, CIBIC-plus, NPI), по данным рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [24]. В двух крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях на фоне применения мемантина у пациентов с сосудистой деменцией отмечалось улучшение когнитивных функций в сред-

психиатрия



нем на 2 балла по шкале ADAS-cog, увеличивались показатели по CIBIC-plus, отмечалась тенденция к улучшению функционального состояния пациентов [25, 26]. При этом побочные эффекты в группе пациентов с сосудистой деменцией, принимавших мемантин, были минимальны в сравнении с группой плацебо, что особенно важно для пациентов, имеющих высокий риск нежелательных явлений.

По результатам метаанализа рандомизированных двойных слепых исследований, посвященных оценке эффективности мемантина и ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамина и донепезила) при сосудистой деменции, применение этих лекарственных средств приводит к улучшению когнитивных функций и поведения пациентов [27]. Побочные эффекты при лечении пациентов с сосудистой деменцией были минимальны при применении мемантина. Анализ эффективности мемантина в подгруппах пациентов с сосудистой деменцией показал, что наиболее выраженный эффект в отношении улучшения когнитивных функций и поведения отмечается у пациентов с деменцией, вызванной поражением мелких артерий. Комбинация мемантина с донепезилом также наиболее эффективна при сосудистой деменции, связанной с поражением мелких церебральных артерий [27].

Проведено несколько небольших плацебоконтролируемых рандомизированных исследований эффективности мемантина при деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, амнестическом корсаковском синдроме и ряде других заболеваний, вызванных дегенеративным процессом в головном мозге. В большинстве этих исследований отмечалось улучшение когнитивных функций и поведения при использовании мемантина, однако короткий период наблюдения и относительно небольшое число включенных больных не позволяют сделать определенное заключение по их результатам [28]. Необходимы дальнейшие крупные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования при этих заболеваниях.

Следует отметить, что многочисленные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования показали, что мемантин хорошо переносится пациентами, различные побочные эффекты в большинстве случаев возникали не чаще, чем при приеме плацебо, и частота выбывания пациентов из исследования при приеме мемантина была сравнима с таковой при приеме плацебо [28].

В настоящее время накоплен достаточно большой клинический опыт применения мемантина при различных видах деменции, который подтверждает результаты клинических исследований.

Лечение начинают с 5 мг мемантина 1 раз в сутки, постепенно увеличивая дозу каждую неделю на 5 мг, до достижения терапевтической дозы 10 мг 2 раза в сутки. При необходимости проведения длительной терапии удобно использовать таблетки Акатинола Мемантина 20 мг (по одной таблетке 1 р/сут). Мемантин выводится из организма через печень и почки, поэтому при выраженном нарушении их функции рекомендуется уменьшение терапевтической дозы до 5 мг 2 р/сут. При легкой или умеренной степени печеночной или почечной недостаточности редукции дозы обычно не требуется.

Заключение

В лечении деменции активно используются как лекарственные, так и немедикаментозные методы. Психосоциальные и поведенческие направления, психологическая помощь и когнитивный тренинг составляют основу лечения дегенеративной и сосудистой деменции. Для улучшения когнитивных функций при деменции назначаются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин. Применение мемантина может быть рекомендовано при нарушениях поведения, агрессивности у пациентов с деменцией, что позволит не принимать нейролептики и другие психотропные средства, часто вызывающие ухудшение когнитивных функций. *

Литература

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с.
2. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс, 2003. 319 с.
3. Teri L., Gibbons L.E., McCurry S.M. et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial // JAMA. 2003. Vol. 290. № 15. P. 2015–2022.
4. Gates N., Valenzuela M. Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults // Curr. Psychiatry Rep. 2010. Vol. 12. № 1. P. 20–27.
5. Qaseem A., Snow V., Cross J.T. Jr. et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 148. № 5. P. 370–378.
6. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial // JAMA. 2008. Vol. 300. № 19. P. 2253–2262.
7. Panza F., Solfrizzi V., Frisardi V. et al. Disease modifying approach to the treatment of Alzheimer's disease: from alpha-secretase activators to gamma-secretase inhibitors and modulators // Drugs Aging. 2009. Vol. 26. № 7. P. 537–555.
8. Schneider L.S., Dagerman K.S., Insel P. Risk of death with atypical drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // JAMA. 2005. Vol. 294. № 15. P. 1934–1943.
9. Ballard C., Hanney M.L., Theodoulou M. et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-

АКАТИНОЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ДЕМЕНЦИИ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

- ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ
- ПОВЫШАЕТ КОМПЛАЕНТНОСТЬ ТЕРАПИИ



*Н.В. Начать терапию
со стартовой упаковки 1х/день.
Продолжить – 20 мг 1х/день.*



ООО "МЕРЦ ФАРМА"
123242, МОСКВА,
ПЕР. КАПРАНОВА, Д. 3, СТР. 2
ТЕЛ.: (495) 660-76-95
WWW.MERZ.RU
WWW.MEMINI.RU





- term follow-up of a randomized placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. № 2. P. 151–157.
10. Weintraub D., Rosenberg P.B., Drye L.T. et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: week-24 outcomes // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 332–340.
 11. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia / Ed. by J. O'Brien, D. Ames, L. Gustafson et al. London: Martin Dunitz, 2004.
 12. Patterson C., Feightner J.W., Garcia A. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer's disease // *CMAJ.* 2008. Vol. 26. № 178. P. 548–556.
 13. Bonfoco E., Krainc D., Ankarcrona M. et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. № 16. P. 7162–7166.
 14. Harkany T., Abraham I., Timmerman W. et al. Beta-amyloid neurotoxicity is mediated by a glutamate-triggered excitotoxic cascade in rat nucleus basalis // *Eur. J. Neurosci.* 2000. Vol. 12. № 8. P. 2735–2745.
 15. Chen H.S., Pellegrini J.W., Aggarwal S.K. et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity // *J. Neurosci.* 1992. Vol. 12. № 11. P. 4427–4436.
 16. Winblad B., Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine) // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1999. Vol. 14. № 2. P. 135–146.
 17. Reisberg B., Doody R., Stöffler A. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 14. P. 1333–1341.
 18. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2004. Vol. 291. № 3. P. 317–324.
 19. Van Dyck C.H., Schmitt F.A., Olin J.T. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer's disease maintained on donepezil // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006. Vol. 14. № 5. P. 428–437.
 20. Wilcock G.K., Ballard C.G., Cooper J.A. et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 69. № 3. P. 341–348.
 21. Grossberg G.T., Pejovic V., Miller M.L. et al. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009. Vol. 27. № 2. P. 164–172.
 22. Atri A., Shaughessy L.W., Locascia J.J. et al. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008. Vol. 22. № 3. P. 209–221.
 23. Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S. et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009. Vol. 80. № 6. P. 600–607.
 24. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease: a 24-week randomized, controlled trial // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006. Vol. 14. № 8. P. 704–715.
 25. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke.* 2002. Vol. 33. № 7. P. 1834–1839.
 26. Wilcock G., Möbius H.J., Stöffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 297–305.
 27. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 9. P. 782–792.
 28. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias // *Clin. Interv. Aging.* 2009. Vol. 4. P. 367–377.

Therapy for degenerative and vascular dementia: use of memantine

V.A. Parfyonov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir Anatolyevich Parfyonov, vladimirparfenov@mail.ru

Pharmacological and non-pharmacological treatments for degenerative and vascular dementia are reviewed. The author emphasizes the importance of psychosocial and behavioral interventions, psychological support and cognitive training for dementia management. Central acetylcholinesterase inhibitors and memantine (Akatinol Memantine) improve cognitive functions and are recommended for dementia patients. The results of randomized placebo controlled studies have demonstrated efficacy of memantine in dementia of different severity.

Key words: Alzheimer's disease, vascular dementia, non-pharmacological treatments, central acetylcholinesterase inhibitors, memantine

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ
ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ

IV Ежегодная научно-практическая конференция с международным участием
«Актуальные инновационные медицинские технологии в области неврологии и смежных медицинских специальностей»

13 ноября 2013 г.

ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ (Москва, пер. Сивцев Вражек, д.26/28)

Идеология конференции –

взаимное обогащение современными данными врачей смежных специальностей

Научный руководитель:

В.И. Шмырев, д.м.н., профессор, главный специалист по неврологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Ответственный секретарь конференции:

А.С. Васильев, к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Основные темы конференции:

- Сосудистая неврология
- Заболевания периферической нервной системы
- Демиелинизирующие заболевания
- Дегенеративные заболевания
- Другие заболевания нервной системы
- Нейрореабилитация
- Новые технологии в диагностике
- Смежные медицинские специальности
- Экспериментальная медицина

В программе конференции:

- Пленарные заседания
- Конференция молодых ученых
- Выставка производителей медицинской техники и лекарственных препаратов
- Сертификат участника
- Материалы конференции
- Выставка специализированных изданий

Конференция предназначена для врачей-неврологов, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, травматологов, хирургов, эндокринологов, специалистов экспериментальной медицины, разработчиков новой медицинской техники.

Участие бесплатное

Формы участия:

- Научный доклад (10 минут)
- Публикация тезисов в Сборнике материалов конференции (оформление по образцу, подача материалов по адресу alexvasiliev@mail.ru с пометкой в теме сообщения «Конференция ноябрь 2013») до 01.10.2013
- Публикация статей в журнале «Кремлевская медицина. Клинический вестник» (по предложению Оргкомитета после рассмотрения поданных тезисов)

*По завершении мероприятия слушателям и докладчикам выдается сертификат участника, который, согласно новым правилам, принимается к зачету при прохождении очередной аттестации медицинских специалистов. Для получения сертификата участника с указанием количества кредитов необходимо **зарегистрироваться** на сайте **www.medq.ru***

Организационно-техническая поддержка:

Информационно-выставочная компания ООО «МедЗнания». Тел.: +7(495) 614-43-63, 614-40-61, www.medQ.ru, medicinet@mail.ru

Информационная поддержка: «Кремлевская медицина. Клинический вестник», «Московские аптеки», «Медиа Сфера», «Медиа Медика», «Тerra Медика нова», «Врачи РФ», СМЕДУ, ИД ГК «Медфорум»



Екатеринбургский
медицинский научный
центр профилактики
и охраны
здоровья рабочих
промпредприятий,
клиника неврологии

Безопасность и эффективность введения препарата Амелотекс® в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме

В.А. Широков, А.В. Потатурко, И.М. Гончаренко

Адрес для переписки: Василий Афанасьевич Широков, vashirokov@gmail.com

В статье представлены результаты клинического исследования эффективности инъекций мелоксикама при люмбоишиалгическом синдроме. Введение препаратов мелоксикама в триггерные точки и внутримышечно продемонстрировало достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома, наибольший эффект был достигнут после третьего дня лечения. При этом на фоне инъекций в триггерные точки отмечалось более существенное снижение показателей выраженности нейродистрофического синдрома и улучшение качества жизни пациентов. Применение препаратов мелоксикама не сопровождалось серьезными побочными эффектами.

Ключевые слова: люмбоишиалгический синдром, триггерные точки, мелоксикам, Амелотекс

Введение

Болевой спондилогенный синдром является междисциплинарной проблемой и остается объектом внимания врачей различных специальностей. В России боли в нижней части спины составляют от 20 до 80% случаев временной нетрудоспособности в активной социальной группе и 20,4% в общей структуре инвалидности при дегенеративных заболеваниях костно-суставной системы [1–3].

В отечественной классификации люмбоишиалгический синдром был отнесен к рефлекторным вертеброгенным болевым синдромам, предполагая боль в поясничной области с иррадиацией в ногу без неврологических дефицитов. В качестве источников рефлекторной импульсации рассматриваются дегенеративно-дистрофические изменения мышечно-связочных структур позвоночно-двигатель-

ного сегмента, включая изменения в диске, межпозвонковых (фасеточных) суставах и др. [2]. В Международной классификации болезней X пересмотра определение «люмбоишиалгический синдром» не только фигурирует как рефлекторный болевой синдром, но и используется при указании на наличие болевого синдрома при корешковых (компрессионных, ишемических) проявлениях. Таким образом, данная дефиниция приобретает более широкое толкование. Благодаря новым данным по нейрофизиологии болевого синдрома изменяются подходы в лечении болевых спондилогенных синдромов. В последние годы значительно возрос интерес неврологов к проблеме миофасциального болевого синдрома. Во многом это вызвано появлением труда Д.Г. Симонса и соавт., которые определили миофасциальную боль как «локальную неспецифическую мышечную боль, обусловленную возникновением в мышце фокусов повышенной раздражимости (триггерных точек)». Существенно, что вос-



производимость боли – одно из необходимых условий диагностики миофасциальных синдромов, поэтому для подтверждения диагноза необходимо воспроизвести ту боль, на которую жалуется больной, надавив на активную триггерную точку [4].

Абсолютно доказанной считается необходимость как можно скорейшего обезболивания пациента. Чем раньше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз. Общеизвестным для болей в спине является обезболивание с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов [5–7]. Имеются данные о преимуществе введения различных препаратов (Новокаин и Лидокаин [4], бетагеметазон [8], толперизон [9] и т.д.) в триггерные точки при лечении болевого синдрома по сравнению с обычным внутримышечным введением.

Нами предпринята попытка изучить воздействие на триггерные точки селективного ингибитора циклооксигеназы 2 мелоксикама у пациентов с люмбагоишиалгическим синдромом. Этот препарат был выбран по ряду причин. Во-первых, на сегодняшний день на российском рынке мелоксикам является единственным селективным ингибитором циклооксигеназы 2 в инъекционной форме. Во-вторых, результаты многих клинических исследований свидетельствуют о достаточно высокой эффективности мелоксикама в лечении болей в нижней части спины, которая довольно редко сопровождается развитием побочных явлений [10–14]. В-третьих, одним из осложнений при локальном введении нестероидных противовоспалительных препаратов является местное раздражение и очаговый некроз тканей, подтвержденные повышением уровня креатинфосфокиназы. Ни в исследованиях на добровольцах, ни в клинических исследованиях после внутримышечного введения мелоксикама

повышения креатинфосфокиназы – изофермента, специфического для скелетных мышц, – отмечено не было [15]. Мелоксикам не вызывает местного раздражения и очагового некроза тканей, что является несомненным преимуществом препарата и обуславливает возможность его введения в триггерные зоны.

Материал и методы

С целью изучения эффективности различных лечебных комплексов проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Обследованные 62 пациента распределялись по группам с помощью генератора случайных чисел, при этом в группах не отмечалось существенных различий по профессиональному составу, возрасту, сопутствующей патологии – факторам, которые могли бы повлиять на исход лечения.

Обязательным критерием включения было наличие нижнепоясничного болевого синдрома. Критериями исключения являлись непереносимость мелоксикама, наличие «аспириновой триады», язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, клинически значимые нарушения функции печени или почек, а также беременность и кормление грудью.

Продолжительность болевого анамнеза, а также обострения в исследуемых группах была сопоставима ($p > 0,05$) (табл. 1). В 1-й группе ($n = 21$) пациентам в триггерные точки вводился Мовалис по 15 мг/1,5 мл ежедневно в течение 3 суток с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 суток. Наиболее часто триггерные зоны локализовались у гребня подвздошной кости (место прикрепления средней ягодичной мышцы), в проекции крестцово-подвздошного сочленения, паравертебрально. Во 2-й группе ($n = 21$) пациентам внутримышечно вводился Мовалис по 15 мг/1,5 мл (1 ампула) ежедневно в течение 3 суток с последующим

Таблица 1. Продолжительность болевого синдрома в изучаемых группах

Группа	Длительность болевого «анамнеза», лет	Длительность обострения, мес.
Первая	12,4 ± 1,6	1,4 ± 0,2
Вторая	12,3 ± 2,4	1,4 ± 0,2
Третья	12,6 ± 2,0	1,6 ± 0,3

назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 суток. В 3-ю группу было включено 20 пациентов, которым в триггерные точки вводился Амелотекс® по 15 мг/1,5 мл ежедневно в течение 3 суток с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 суток. Всем больным также был назначен массаж пояснично-крестцовой области, лечебная физкультура по стандартным методикам.

Оценка эффективности лечения проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), шкале пятибалльной оценки вертеброневрологической симптоматики [16]. Динамика самочувствия больных оценивалась до лечения, после первого и третьего дня и после завершения курса лечения. Для оценки использовался Освестровский опросник нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины (Oswestry low back pain disability questionnaire) [17], опросник МакГилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ).

Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Primer of Biostatistics 4.03 (БИОСТАТ) общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

По визуально-аналоговой шкале начальный уровень выраженности болевого синдрома в группах был сопоставим. С первого дня лечения было отмечено достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома во всех трех группах ($p < 0,05$). Более выраженный анальгетический эффект отме-

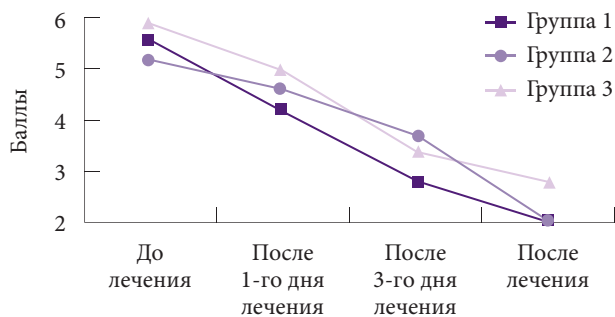


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале

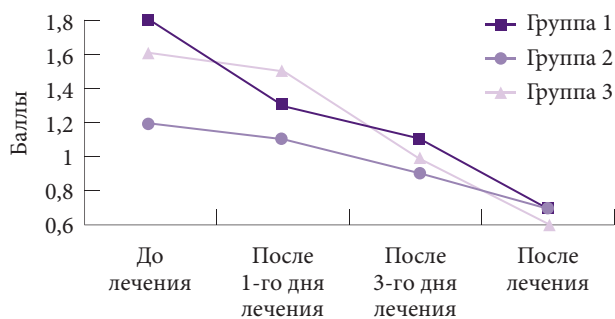


Рис. 2. Динамика объема движений по шкале пятибалльной оценки вертеброневрологической симптоматики

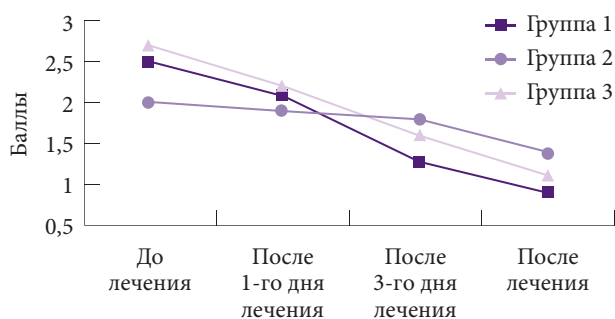


Рис. 3. Динамика нейродистрофического синдрома по шкале пятибалльной оценки вертеброневрологической симптоматики

чался после третьего дня лечения также во всех трех группах (рис. 1). Оценка состояния пациентов по шкале пятибалльной оценки вертеброневрологической симптома-

тики по объему движений и нейродистрофическому синдрому выявила положительную динамику во всех группах. Существенное улучшение показателей объема движений отмечалось в первой и третьей группах уже с первого дня лечения, во второй группе – с третьего дня лечения ($p < 0,05$) (рис. 2), хотя изначально в первой и третьей группах уровень ограничения движений и показатель нейродистрофического синдрома были несколько выше, чем во второй. К концу лечения улучшение объема движений достоверно ($p < 0,05$) отмечено во всех трех группах. После завершения курса лечения снижение показателей выраженности нейродистрофического (миофасциального) синдрома в первой и третьей группах достоверно отличались ($p < 0,05$), а во второй группе наблюдалась тенденция к уменьшению степени нейродистрофических проявлений (рис. 3). Положительная динамика по показателю «корешковый синдром» определена во всех трех группах с третьего дня лечения ($p < 0,05$). Динамики по сколиозу не отмечено ни в одной из групп ($p > 0,05$).

Оценка эффективности лечения по опроснику МакГилла, детализирующему интенсивность и характер болевых ощущений показала, что сумма рангов и число слов-дескрипторов в группах до лечения сопоставимы (табл. 2). Достоверное улучшение по сумме рангов было отмечено во всех группах, но во второй группе ($8,6 \pm 1,7$) и третьей ($11,8 \pm 2,2$) оно было более выражено, чем в первой ($17,8 \pm 2,3$). По количеству слов-дескрипторов достоверное улучшение наблюдалось во всех трех группах.

Таблица 2. Оценка эффективности лечения по опроснику МакГилла

Группа	Сумма рангов		Число слов-дескрипторов	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Первая	$31,1 \pm 2,2$	$17,8 \pm 2,3^*$	$13,8 \pm 0,8$	$8,9 \pm 1,0^*$
Вторая	$29,0 \pm 2,8$	$8,6 \pm 1,7^*$	$13,4 \pm 1,1$	$5,5 \pm 1,0^*$
Третья	$35,0 \pm 2,1$	$11,8 \pm 2,2^*$	$14,6 \pm 1,0$	$7,5 \pm 0,9^*$

* Статистически значимые различия между показателями по дням лечения в группе ($p < 0,05$).

При оценке эффективности лечения по Освестровскому опроснику, оценивающему качество жизни пациентов, были получены достоверные различия во всех трех группах ($p < 0,05$). Улучшение было отмечено во всех трех группах, но было более выражено в первой группе ($42,0 \pm 2,6$ до и $28,1 \pm 2,7$ после лечения, $p < 0,01$) и третьей группе ($44,7 \pm 2,8$ до и $24,6 \pm 2,4$ после лечения, $p < 0,01$). Менее выражено улучшение во второй группе до и после лечения ($30,1 \pm 2,4$ и $19,6 \pm 2,0$ соответственно).

При введении мелоксикама во всех группах как в триггерные зоны, так и внутримышечно не было отмечено местных побочных явлений. Анализ динамики креатинфосфокиназы показал, что в первой группе в пяти случаях имело место повышение креатинфосфокиназы после блокад, но в пределах диапазона нормы. Во второй группе повышение фермента зарегистрировано в трех случаях, и лишь в одном концентрация превысила норму. В первой группе у двух больных выявлено повышение артериального давления, диспепсические расстройства – у двух пациентов. В одном случае после первой блокады Мовалисом были жалобы на головную боль, тем не менее лечение было продолжено и впоследствии головные боли не повторялись.

Во второй группе у двух больных зарегистрировано повышение артериального давления, у двух – диспепсические расстройства, у одного – обострение хронического эрозивного гастрита.

В группе 3 (введение препарата Амелотекс®) в двух случаях отмечалось повышение артериального давления, в одном случае – диспепсические проявления. Повышенный уровень креатинфосфокиназы, но в пределах нормы, выявлен у одного пациента, и у двух – повышение трансаминаз также в пределах нормы.

Выводы

Предложенные методы введения препаратов мелоксикама в триг-

Амелотекс®

*И спина не болит,
и суставы в порядке!*

КомплигамВ®

*Комплекс витаминов В
с лидокаином.
Больно не будет!*

И боль уходит быстро!

- Селективный ингибитор ЦОГ-2
- Оказывает быстрое обезболивающее действие
- Обладает хорошей переносимостью
- Хондронейтрален

- Способствует восстановлению поврежденных нервных волокон
- Обладает анальгезирующим действием

КомплигамВ®

Вит. **В1** (тиамин) 100 мг
Вит. **В6** (пиридоксин) 100 мг
Вит. **В12** (цианокобаламин) 1 мг
+ Лидокаин 20 мг



Раствор для внутримышечного введения, 2 мл №10
2 мл №5



Амелотекс®

Мелоксикам

Таблетки 7,5 мг №20
15 мг №10, №20

Раствор для внутримышечного введения, 15 мг/1,5 мл №3
15 мг/1,5 мл №5



Реклама

Регистрационное удостоверение №: ЛСР-004199/08
Регистрационное удостоверение №: ЛСР-001758/09

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.



герные зоны и внутримышечно при нижнепоясничном болевом синдроме показали достоверную эффективность уже с первого дня лечения, достигая уменьшения интенсивности болевого синдрома к третьему дню лечения. В группах 1 и 3 достигнута одинаковая эффективность.

При ведении препаратов Мовалис и Амелотекс® как в триггерные зоны, так и внутримышечно не было отмечено местных побочных явлений. Количество больных с диспепсическими расстройствами и кратковременным повышением артериального давле-

ния было сопоставимо группам. Введение препарата Амелотекс® в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме является высокоэффективным и безопасным методом лечения и может быть рекомендовано для использования в практическом здравоохранении. *

Литература

1. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинко-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи): руководство. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2007. 172 с.
2. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. 5-е изд. М.: Медпресс-информ, 2011. 672 с.
3. The low back pain. Handbook. A Guide for the Practicing Clinician. / Ed. by A.J. Cole, S.A. Herring. 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc, 2003. 67 p.
4. Симонс Д.Г., Трэвелл Ж.Г., Симонс Л.С. Миофасциальные боли и дисфункции: руководство по триггерным точкам. Т. 1. Верхняя половина туловища. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 1192 с.
5. Borenstein D.G. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain // Curr. Opin. Rheumatol. 1999. Vol. 11. № 2. P. 151–157.
6. Koes B.W., van Tuider M.W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain // BMJ. 2006. Vol. 332. № 7555. P. 1430–1434.
7. Ehrlich G.E., Khaltaev N.G. Low back pain initiative. Geneva: WHO, 1999. 152 p.
8. Широков В.А. Диагностический алгоритм при боли в области плечевого пояса // Вертеброневрология. 2002. № 1–2. С. 111–114.
9. Скоромец А.А., Андреев А.В., Громова О.А. Применение мидокалмовых блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 21. С. 968–971.
10. Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В. Мелоксикам в лечении люмбаго // Патогенез. 2005. Т. 3. № 1. С. 59.
11. Бадюкин В.В. Переносимость и безопасность мелоксикама // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 26. С. 2037–2041.
12. Одинак М.М., Емелин А.Ю. Применение Мовалиса в лечении дорсопатий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104. № 12. С. 29–32.
13. Bosch H.C., Sigmund R., Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: comparison with intramuscular and oral piroxicam // Curr. Med. Res. Opinion. 1997. Vol. 14. № 1. P. 29–38.
14. Colberg K., Netting M., Sigmund R. et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago // Curr. Med. Res. Opinion. 1996. Vol. 13. № 7. P. 363–377.
15. Цветкова Е.С. Мелоксикам: применение внутримышечной формы в ревматологии // Терапевтический архив. 2003. № 8. С. 96–97.
16. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / под ред. А.Н. Беловой, О.И. Щепетовой. М.: Антидор, 2002. 40 с.
17. Fairbank J.C., Couper J., Davies J.B. et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire // Physiotherapy. 1980. Vol. 66. № 8. P. 271–273.

Safety and efficacy of Amelotex administered in trigger zones in patients with lower lumbar pain syndrome

V.A. Shirokov, A.V. Potaturko, I.M. Goncharenko

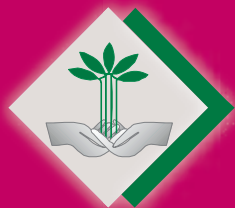
Yekaterinburg Medical Research Centre for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Chair of Neurology

Contact person: Vasily Afanasyevich Shirokov, vashirokov@gmail.com

Results of clinical study on efficacy of meloxicam injected to patients with lumboischialgic syndrome are presented. There was found that after meloxicam was injected in trigger points as well as intramuscularly it resulted in a significantly reduced intensity of pain syndrome, reaching a maximum effect after the 3rd day of therapy. Furthermore, when meloxicam was injected in trigger points it led to a more pronouncedly reduced intensity of neurodystrophic syndrome as well as improved patients' life quality. Administration of meloxicam was not accompanied by any serious side effects.

Key words: lumboischialgic syndrome, trigger points, meloxicam, Amelotex

Неврология



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (XV выпуск)*

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52. Секретариат оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



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

¹ кафедра нервных
болезней,

² кафедра
эндокринологии

Фармакологическая терапия болевого диабетической полиневропатии

И.А. Строков¹, А.С. Фокина², О.О. Дроконова¹

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

В статье обсуждаются методы лечения пациентов с болевым синдромом при диабетической полиневропатии (ДПН) с учетом патофизиологических механизмов ее развития. Существует два возможных подхода: патогенетическая терапия с целью улучшения функционального состояния периферических нервов и симптоматическое лечение, направленное на непосредственное устранение болевого синдрома. Доказана эффективность применения альфа-липоевой кислоты, которая является мощным липофильным антиоксидантом и способна значительно уменьшить болевые ощущения при ДПН. Для симптоматического лечения ДПН используются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики. Международные и европейские рекомендации по лечению невропатической боли относят антиконвульсант нового поколения габапентин к препаратам первой линии терапии болевых синдромов при ДПН. Подчеркивается необходимость назначения не только высокоэффективных и безопасных, но и доступных по цене лекарственных средств.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, болевой синдром, антиоксидантная терапия, альфа-липоевая кислота, анальгетики, антиконвульсанты, антидепрессанты, габапентин

Невропатическая боль снижает качество жизни больных, их трудоспособность и социальную адаптацию. В основе невропатической боли лежит первичное повреждение или заболевание соматосенсорной системы [1–3]. Исследования, проведенные в Европе и США, показали, что невропатическая боль наблюдается у 6–8% населения [4, 5]. По данным российского исследования EPIC (Russian epidemiological study of Neuropathic Pain prevalence, conditions, underlying NeP and

detailed pain characteristics among patients applying for medical care in outpatient neurology units), из 85 923 пациентов, обратившихся к врачам-неврологам, жалобы на боль предъявляли 33 664 больных (39%). По результатам тестирования с помощью опросника DN4 [6], невропатическая боль выявлена у 15 301 пациента (17,8%) [4]. Причиной формирования невропатической боли в исследовании EPIC в большинстве случаев (91,74%) были периферические невропатические боли. По частоте доминировали боли в спине (50,58%), а на втором месте располагался болевой синдром при диабетической полиневропатии (ДПН) (10,64%).

Болевой синдром при ДПН является «классическим» вариантом невропатической боли, поэтому все исследования новых препаратов, предлагаемых для лечения болей, связанных с поражением или заболеванием соматосенсорных проводников, в первую очередь проводятся при ДПН. Фармакологическое лечение болевого синдрома при ДПН базируется на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития [7].

Число больных с сахарным диабетом (СД) стремительно растет и, по прогнозам, к 2035 г. пре-



высит полмиллиарда человек во всем мире. В США в 2007 г. было 23,6 млн больных СД (7,8% популяции), точное число больных СД в России неизвестно. Много различных вариантов невропатий, сопровождающихся болевым синдромом, связано с СД – острые тонковолоконные полиневропатии (например, синдром Элленберга), тоннельные невропатии, торакоабдоминальная радикулопатия, диабетическая амиотрофия. Однако наиболее распространен болевой синдром при дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии. Это преимущественно аксональная полиневропатия, зависящая от длины нервов, что определяет дистальность распределения клинической симптоматики в виде снижения поверхностной чувствительности и, гораздо реже, поражения проприоцептивных и двигательных нервных волокон [8]. Распространение болевого синдрома у больных СД значительно варьирует в различных исследованиях и может составлять от 10% в популяции больных СД до 40% среди больных с подтвержденной ДПН [9]. Следует также учитывать, что полиневропатия с болевым синдромом может развиваться у больных с повышением тощачковой глюкозы и нарушением толерантности к глюкозе [10]. В России и США ДПН наблюдается более чем у 50% больных СД, причем болевой синдром отмечается у 25% больных с ДПН, а доминирует боль в клинической картине у 18% больных [11–13].

Болевой синдром при ДПН может проявляться ощущениями жжения, горения, удара электрическим током, болезненного ощущения холода, болевым покалыванием иголками, а также появлением боли при нанесении неболевого стимула – проведении по коже кисточкой или ватой (аллодиния). Болевой синдром возникает у больных с ДПН постепенно в течение нескольких месяцев (хроническая форма) или нескольких дней/

недель (острая форма) и локализуется в дистальных отделах ног [14]. Длительность хронического болевого синдрома может составлять десятилетия.

Связь болевого синдрома с гипергликемией и гипoinsулинемией проверялась в многочисленных экспериментальных исследованиях у животных с СД 1 и 2 типа. Результаты этих исследований показывают, что не гипергликемия, а гипoinsулинемия играет основную роль в развитии болевого синдрома при наличии ДПН [15, 16].

В клинической практике диагностика невропатического характера боли часто бывает затруднена. Ощущение боли всегда субъективно, его нельзя точно измерить, и не существует абсолютных критериев, позволяющих выделить невропатическую боль. Судить о патофизиологических механизмах, лежащих в основе болевого синдрома, можно только ориентировочно, основываясь на характеристиках болевых ощущений, данных неврологического осмотра и результатах нейрофизиологического исследования. Причем выявление клинических признаков и изменений электрофизиологических показателей, свидетельствующих о патологическом изменении состояния ноцицептивной системы, достоверно не доказывает наличия невропатической боли. Невропатическая боль может возникать сразу после повреждения соматосенсорной системы, например, при острой невропатии тонких волокон, а может развиваться через годы и даже десятилетия после повреждения или появления болезни.

Диагностировать невропатический характер боли можно в случае подтверждения нарушения функции соматосенсорной системы при наличии:

- 1) спонтанных болевых сенсорных симптомов;
- 2) результатов клинического осмотра с выявлением симптомов поражения нервной системы: позитивная невропатическая

симптоматика (стимулозависимая боль) и негативная невропатическая симптоматика (неврологический дефицит);

- 3) данных нейрофизиологических исследований (электромиография, количественное сенсорное тестирование, вызванные соматосенсорные потенциалы).

При этом выбор методов исследования определяется результатами неврологического осмотра. Неврологическая симптоматика позволяет определить наличие, степень и локализацию поражения нервной системы. В диагностике феномена невропатической боли большую роль играет состояние сенсорной системы. Конечно, также имеет значение исследование общего неврологического статуса, включая двигательную и вегетативную системы, в этом случае к негативной симптоматике будут относиться, например, снижение рефлексов, силы мышц, наличие атрофии мышц, сухость и изменение окраски кожи. При выявлении поражения сенсорной системы для диагностики невропатической боли ориентируются на состояние чувствительности, связанной с активацией тонких слабомиелинизированных А-гамма-волокон (холодовой стимул и укол тупой иглой) и тонких немиелинизированных С-волокон (болевые и тепловые стимулы). Следует помнить, что невропатическая боль обычно возникает в зоне снижения или отсутствия чувствительности, то есть зона болей и зона нарушений чувствительности в этих случаях совпадают. В последние годы проведение эпидемиологических исследований по изучению распространенности боли базируется на использовании специальных опросников, которые позволяют с высокой степенью точности определить невропатический характер боли [1, 2].

Для лечения болевого синдрома при ДПН возможно использовать два подхода. Первый заключается в проведении патогенетического лечения ДПН с целью улучшения функционального состояния пе-

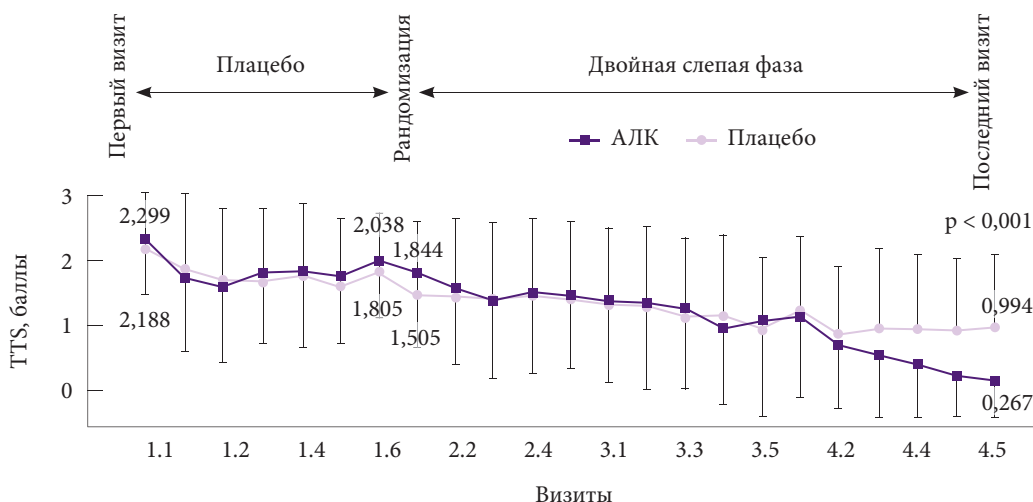


Рис. 1. Уменьшение стреляющей боли на фоне приема АЛК/плацебо (исследование SYDNEY)

риферических нервов, что позволит уменьшить интенсивность болей или приведет к их исчезновению. Второй подход состоит в лечении самого болевого синдрома препаратами, блокирующими проведение импульсов по ноцицептивной системе. Для этого используют фармакологические воздействия, направленные на уменьшение периферической ноцицептивной афферентации, снижающие возбудимость ноцицептивных нейронов центральной нервной системы и усиливающие супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния.

Патогенетическая терапия ДПН уменьшает сенсорные феномены, в том числе болевые, которые беспокоят больных, однако она относится к альтернативному фармакологическому лечению болевого синдрома у больных СД [17]. Препараты, уменьшающие оксидативный стресс, являющийся одной из основных причин развития ДПН, способны значительно уменьшить болевые ощущения у больных. Основным антиоксидантом, широко используемым для патогенетического лечения ДПН, является альфа-липоевая кислота (АЛК).

АЛК – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбокси-

лирование альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглютарат [19]. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования [18]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [20–24]. Уже первое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности внутривенного введения АЛК, выполненное с соблюдением требований доказательной ме-

дицины, – ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) – показало способность АЛК достоверно снижать через 3 недели лечения интенсивность сенсорных феноменов ДПН, включая болевые ощущения [26]. Исследование ALADIN III подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики (неприятных ощущений) и продемонстрировало возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД 2 типа с ДПН при внутривенном введении АЛК [25]. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy) проводилось в России с той же целью, что и исследование ALADIN [27, 28]. Были обследованы 120 больных СД 1 и 2 типов с симптомной ДПН, которые получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 недель. Была подтверждена достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении всех сенсорных феноменов (стреляющая боль, жжение, парестезии, онемение) (рис. 1).

Проведенный метаанализ 4 исследований с внутривенным введением АЛК в дозе 600 мг в течение 14 дней позволил сравнить результаты, полученные при лечении 716 больных ДПН, с результатами 542 больных, получавших плацебо [29]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК в отношении всех сенсорных феноменов в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов в наибольшей степени уменьшалось жжение (рис. 2). Метаанализ динамики неврологического дефицита проводился только для 3 исследований, так как в исследовании ALADIN его оценка не использовалась. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) безопас-



но и приводит к значительному улучшению в отношении болевых ощущений и онемения, а также неврологического дефицита.

В России зарегистрировано большое количество препаратов АЛК импортного и отечественного производства. Эффективность проводимой терапии определяется многими факторами, такими как дозировка препарата, длительность лечения, периодичность курсов, а также желанием больных соблюдать рекомендации врача. Высокая стоимость препаратов нередко снижает приверженность пациентов к лечению, что особенно актуально для препаратов, эффект от которых не ощущается мгновенно. Это относится и к препаратам АЛК, курс лечения которыми составляет 2–3 месяца. Октолипен® (ОАО «Фармстандарт», Россия) имеет 3 формы выпуска (таблетки 600 мг, капсулы 300 мг и концентрат для инфузий 300 мг/10 мл) и доступную стоимость, поэтому широко применяется в лечении пациентов с ДПН.

Помимо патогенетической терапии широко используется симптоматическое лечение невропатической боли при ДПН, направленное на непосредственное устранение болевого синдрома. Это связано с тем, что неприятные сенсорные ощущения, типичные для ДПН, в том числе болевые сенсорные феномены (стреляющая боль, жжение, болевые парестезии), уменьшаются при применении АЛК, как правило, через 2–3 недели лечения. Препаратами первой линии для симптоматического лечения невропатической боли при ДПН являются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики [30, 31]. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), действующие преимущественно на периферические альгогены воспаления, не рекомендованы для лечения невропатической боли при ДПН в связи с их неэффективностью [32].

Применение местных анестетиков при болевой ДПН ограничи-

вается назначением лидокаина, обладающего ингибирующим действием на натриевые каналы. В последние годы появилась возможность использования лидокаина в виде накожного пластыря. Основным показанием для применения пластыря с лидокаином является аллодиния [33].

Антидепрессанты широко используются при лечении невропатической боли различной этиологии. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), которые начали применяться с 1950-х гг., высокоэффективны при невропатической боли [34]. Основным механизмом действия ТЦА является блокирование обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет действия на натриевые и кальциевые каналы, что усиливает центральные антиноцицептивные влияния. Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) имеют меньше побочных эффектов, но их способность уменьшать невропатические боли существенно уступает ТЦА. Ограничения в использовании ТЦА при невропатической боли, особенно у пожилых пациентов, связаны с многочисленными и иногда тяжелыми побочными эффектами. Ортостатическая гипотония, задержка мочи, запоры, тахикардия, «сухой синдром» могут возникать не только у пожилых людей. Наличие глаукомы и аденомы предстательной железы является противопоказанием для назначения ТЦА. Кроме того, показано, что длительное применение ТЦА увеличивает в 2,2 раза риск развития инфаркта миокарда [35]. В последнее время активно разрабатываются так называемые сбалансированные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, имеющие меньше побочных эффектов. Препарат этой группы дулоксетин используется для лечения невропатической боли при ДПН, однако он уступает amitriptилину в способности уменьшать невропатическую боль.

Антиконвульсанты стали применять для лечения болевых синдромов с 1940-х гг., когда была показана эффективность фенитоина при лечении тригеминальной невралгии. В 1962 г. для лечения невралгии тройничного нерва впервые был использован антиконвульсант карбамазепин, препарат, близкий по своей структуре к ТЦА, который до настоящего времени остается препаратом первой линии в лечении невралгии тройничного нерва. Основным механизмом действия фенитоина и карбамазепина является блокирование вольтажзависимых натриевых каналов, то есть они обладают периферическим механизмом действия.

В 1990-е гг. проведено изучение механизмов действия и клинической эффективности при невропатической боли нового поколения антиконвульсантов (габапентиноиды – габапентин и прегабалин). Габапентин близок по своей структуре к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), однако доказано, что препарат не взаимодействует с рецепторами к ГАМК. Габапентин уменьшает сенситизацию центральных ноцицепторов, в основном за счет связывания с альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что приводит к блокированию проведения через каналы ионов кальция и уменьшению возбудимости нейронов [36, 37]. Кроме того, габапентин обладает блокирующим

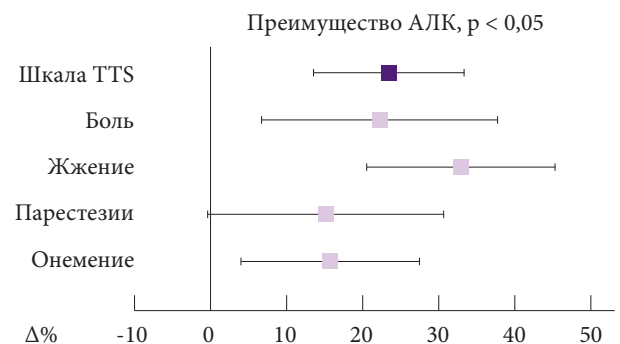


Рис. 2. Метаанализ отдельных невропатических симптомов (различия между АЛК 600 мг/сут в/в и плацебо через 3 недели)

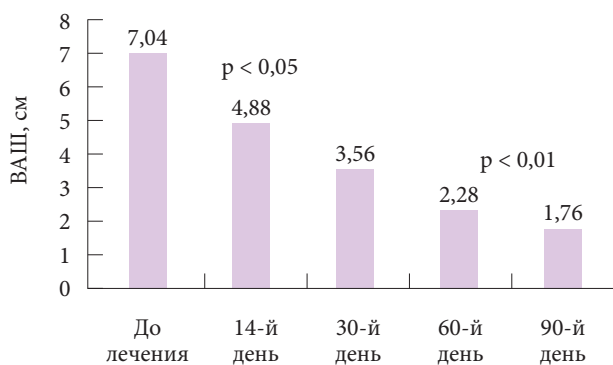


Рис. 3. Динамика боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при лечении Конвалисом пациентов с болевой диабетической полиневропатией

действием на натриевые каналы и дополнительно оказывает стимулирующее влияние на синтез и выделение ГАМК. Побочных эффектов у габапентина немного, и, как показано при изучении 2216 пациентов, к основным относятся сонливость (15,2%), головокружение (10,9%) и атаксия (6,0%), однако тяжесть побочных эффектов незначительна, а их длительность не превышала 2–3 недели даже при продолжении приема препарата [38]. Габапентин не метаболизируется в печени и выводится в виде целой молекулы через почки, поэтому он не взаимодействует с другими препаратами, но должен с осторожностью использоваться у больных с нарушением функции почек. Детальное исследование, проведенное в клинике Мейо с участием 729 больных с поражением почек, получавших габапентин, показало, что токсичность габапентина (накопление избыточного содержания вещества в крови) обнаружена только у 5,6% пациентов с выраженным нарушением фильтрационной способности почек и у 77,8% пациентов, находившихся на диализе, причем клинически повышение дозы препарата проявлялось редко. Таким образом, препарат может назначаться больным с поражением почек, что важно при наличии СД, но при этом необходимо использовать меньшие дозы и по возможности контролировать его содержание в крови. Для уменьшения частоты и выражен-

ности побочных эффектов дозу габапентина титруют.

Применение современных антиконвульсантов нередко ограничено их высокой стоимостью, особенно с учетом того, что препараты приобретаются пациентом за собственные средства. В настоящее время появился препарат габапентина отечественного производства (Конвалис), который выпускается ОАО «Фармстандарт». Прием габапентина (Конвалиса) начинают с дозы 300 мг в день (на ночь), затем дозу увеличивают до 600 мг (один прием днем и один прием вечером) и, наконец, дозу увеличивают до приема 300 мг 3 раза в день. На фоне приема 900 мг в день анализируют динамику болевого синдрома и при отсутствии эффекта дозу повышают до 1800 мг в день (увеличивая по 300 мг в день). Максимальные дозы габапентина в некоторых исследованиях, в которых получали высокую эффективность препарата при лечении невропатической боли, достигали 2700 или 3600 мг. При этом большинство исследователей отмечали уменьшение болевого синдрома при различных вариантах невропатической боли уже на первой неделе лечения габапентином.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании анализировали эффект лечения габапентином невропатической боли у пациентов с ДПН (n = 84) по сравнению с плацебо (n = 81) [39]. Исследование проводилось у амбулаторных больных в 20 различных медицинских центрах. Препарат или плацебо назначался больным в течение 8 недель. Титрование дозы габапентина осуществлялось в течение 4 недель (первая неделя – 900 мг/сут, вторая – 1800 мг/сут, третья – 2400 мг/сут и четвертая – 3600 мг/сут), причем ограничение дозы зависело только от побочных эффектов, но не от исчезновения боли. Интенсивность боли оценивалась по визуально-аналоговой шкале. Уже через 2 недели отмечено достоверное разли-

чие в интенсивности боли между группами, а через 8 дней в группе габапентина боль уменьшилась с 6,4 до 3,9 см, в то время как в группе плацебо – с 6,5 до 5,1 см (p < 0,001).

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по изучению эффективности габапентина при болевой ДПН использованы меньшие дозы препарата – 1200 мг, но в течение 3 месяцев. Из 17 пациентов с болевой формой ДПН боль значительно уменьшилась по интенсивности у 14 человек (82,4%), а при использовании плацебо – только у 2 из 15 пациентов (13,3%) (p < 0,001) [38].

В открытом исследовании эффективности препарата Конвалис (габапентин) у 25 больных СД 2 типа (возраст 25–70 лет) с болевой формой ДПН показано, что лечение препаратом в течение 3 месяцев (начальная доза – 300 мг, максимальная доза – 1800 мг) прогрессирующе уменьшало интенсивность болевого синдрома (рис. 3) [40]. Особо следует отметить выраженность снижения интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале: с $7,04 \pm 1,17$ до $1,76 \pm 0,52$ см. Авторы обращают внимание, что ни у одного больного побочные явления не послужили причиной отмены терапии. Продолжение лечения Конвалисом на втором месяце исследования привело к значительному снижению нежелательных явлений (головокружения – с 25 до 5%, сонливости – с 15 до 5%).

Анализ результатов исследования ЕРИС показал, что принципиально изменились назначения фармакологических препаратов пациентам с невропатической болью. Значительно увеличилось число больных, которым было назначено лечение препаратами первой линии в соответствии с европейскими и отечественными рекомендациями, и уменьшилось число больных, которым были рекомендованы анальгетики. Вместе с тем частота назначения НПВС уменьшилась очень незначительно. Можно было объяснить это тем, что в большинстве случа-

Жить — значит чувствовать

Октолипен®

Тиоктовая кислота

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНТИОКСИДАНТ
ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
НЕЙРОПАТИИ**



Восстанавливает
функцию нерва



Уменьшает симптомы
неврологического дефицита

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

Капсулы 300 мг № 30

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 600 мг № 30

Концентрат для инфузий 300 мг/10мл № 10

NEW



ев невропатическая боль отмечалась при болях в спине, когда наряду с невропатической наблюдается ноцицептивная боль, обусловленная болевой афферентацией от суставов, связок, мышц и других структур скелетно-мышечной системы. Однако анализ назначения лекарственных средств при клинических формах, когда ноцицептивный компонент отсутствует, опроверг это пред-

положение. Анальгетики и НПВС рекомендовались больным с диабетической полиневропатией, то есть в клинической ситуации, когда их назначение совершенно не оправдано. Остается признать, что традиционно назначавшиеся ранее фармакологические препараты по-прежнему остаются во врачебном арсенале при лечении невропатической боли, и требуются значительные усилия, в пер-

вую очередь направленные на повышение уровня знаний врачей, для преодоления этой ситуации. Европейские и международные рекомендации по лечению невропатической боли подчеркивают факт высокой эффективности габапентина при лечении невропатических болевых синдромов и относят его к препаратам первой линии терапии при диабетической полиневропатии [41, 42]. *

Литература

1. Боль. Руководство для студентов и врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 135 с.
3. Bond M.R., Simpson K.H. Pain. Its nature and treatment. London: Churchill Livingstone, 2006. 291 p.
4. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. 2008. № 3. С. 24–32.
5. Torrance N., Smith B.H., Bennett M.I. et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey // J. Pain. 2006. Vol. 17. P. 281–289.
6. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // Pain. 2005. Vol. 114. № 1–2. P. 29–36.
7. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations // Pain. 2007. Vol. 132. № 3. P. 237–251.
8. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
9. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000. Vol. 47. № 2. P. 123–128.
10. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Survey // Pain Med. 2009. Vol. 10. № 2. P. 393–340.
11. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полиневропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вестн. 2001. № 1. С. 35–40.
12. Chan A.W., MacFarlane L., Bowsher D.R. et al. Chronic pain in patients with diabetes mellitus: comparison with non-diabetic population // Pain Clinic. 1990. Vol. 3. P. 147–159.
13. Mayne N. Neuropathy in diabetic and non-diabetic populations // Lancet. 1965. Vol. 2. № 7426. P. 1313–1316.
14. Яхно Н.Н., Дубанова Е.А., Торопина Г.Г. и др. Клинические проявления болевого синдрома при дистальной диабетической полиневропатии // Боль. 2003. № 1. С. 21–25.
15. Romanovsky D., Cruz N.F., Dienel G.A. et al. Mechanical hyperalgesia correlates with insulin deficiency in normoglycemic streptozotocin-treated rats // Neurobiol. Dis. 2006. Vol. 24. № 2. P. 384–394.
16. Hoybergs Y.M., Meert T.F. The effect of low-dose insulin on mechanical sensitivity and allodynia in type I diabetes neuropathy // Neurosci. Lett. 2007. Vol. 417. № 2. P. 149–154.
17. Neuropathic pain / Ed. by D.M. Simpson, J.C. McArthur, R.H. Dworkin. Oxford: Oxford university press, 2012. 529 p.
18. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic. Biol. Med. 1995. Vol. 19. № 2. P. 227–250.
19. Reed L.J. Multienzyme complex // Acc. Chem. Res. 1974. Vol. 7. P. 40–46.
20. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
21. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic. Biol. Med. 1999. Vol. 22. P. 1495–1500.
22. Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al. The effect of alpha-lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // Microvasc. Res. 1999. Vol. 58. P. 28–34.
23. Hofmann M.A., Schiekofler S., Kanitz M. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor-kappa B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 8. P. 1310–1316.
24. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction



- (ISLAND) study // *Circulation*. 2005. Vol. 111. № 3. P. 343–348.
25. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107. № 7. P. 421–430.
 26. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. 1995. Vol. 38. № 12. P. 1425–1433.
 27. Аметов А.С., Лаврова И.Н., Строков И.А. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // *Фарматека*. 2004. Т. 11. № 88. С. 69–73.
 28. Ametov A.S., Varinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
 29. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med*. 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
 30. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли / под ред. Н.Н. Яхно. М.: Изд-во РАМН, 2008. 32 с.
 31. Attal N., Cruccu G., Haampää M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *Eur. J. Neurol*. 2006. Vol. 13. № 11. P. 1153–1169.
 32. Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes // *Pain*. 1997. Vol. 73. № 2. P. 123–139.
 33. Barbano R.L., Herrmann D.N., Hart-Gouleau S. et al. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy // *Arch. Neurol*. 2004. Vol. 61. № 6. P. 914–918.
 34. Jann M.W., Slade J.H. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // *Pharmacotherapy*. 2007. Vol. 27. № 11. P. 1571–1587.
 35. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medication: association with use of tricyclic agents // *Am. J. Med*. 2000. Vol. 108. № 1. P. 2–8.
 36. Borouierdi A., Zeng J., Sharp K. et al. Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states // *Pain*. 2011. Vol. 152. № 3. P. 649–655.
 37. Takemura Y., Yamashita A., Horiuchi H. et al. Effect of gabapentin on brain hyperactivity related to pain and sleep disturbance under a neuropathic pain-like state using fMRI and brain wave analysis // *Synapse*. 2011. Vol. 65. № 7. P. 668–676.
 38. Perez H.E., Sanchez G.F. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain // *Am. J. Med*. 2000. Vol. 108. № 8. P. 689–693.
 39. Backonja M., Beydoun A., Edvards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1998. Vol. 280. № 21. P. 1831–1836.
 40. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии // *Consilium medicum*. 2009. № 2. С. 3–6.
 41. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // *Eur. J. Neurol*. 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–1188.
 42. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update // *Mayo Clin. Proc*. 2010. Vol. 85. № 3. Suppl. P. 3–14.

Pharmacological therapy of painful diabetic polyneuropathy

I.A. Strokov¹, A.S. Fokina², O.O. Drokonova¹

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

¹ Department of Nervous Diseases, ² Department of Endocrinology

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

Therapeutic approaches used for treatment of patients having diabetic polyneuropathy (DPN) with pain syndrome based on pathophysiological mechanisms of its development are discussed. There are two possible options: pathogenetic therapy aimed at improving functional state of peripheral nerves, and symptomatic therapy focused on direct eradication of painful syndrome. It was proved that alpha-lipoic acid as a powerful lipophilic antioxidant was effective in substantially ameliorating pain sensations under DPN. Anticonvulsants, antidepressants and topical anesthetics, were used to carry out symptomatic therapy. According to the international and European recommendations for treatment of neuropathic pain symptoms a new generation anticonvulsant gabapentin is considered as a first-line drug used in therapy of pain syndromes associated with DPN. It is specially emphasized a need to use both highly effective and safe as well as affordable medicinal products.

Key words: diabetic polyneuropathy, pain syndrome, antioxidant therapy, alpha-lipoic acid, analgetics, anticonvulsants, antidepressants, gabapentin

Неврология



Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии

А.Е. Каратеев

Адрес для переписки: Андрей Евгеньевич Каратеев, aekarateev@rambler.ru

Автором проведен анализ результатов исследования эффективности и безопасности кетопрофена лизиновой соли с целью определения зависимости терапевтического потенциала препарата от влияния ряда клинических факторов, а также установления связи между уровнем обезболивания и субъективной оценкой эффективности анальгетика. Было установлено, что пол и возраст пациентов, а также неудачный опыт использования других нестероидных противовоспалительных препаратов не влиял на результат терапии. Подчеркивается, что первоначальное внутримышечное введение лизиновой соли кетопрофена, а также ее комбинация с миорелаксантами ассоциированы с более высокой эффективностью лечения.

Ключевые слова: заболевания опорно-двигательной системы, мышечно-скелетные боли, нестероидные противовоспалительные препараты, лизиновая соль кетопрофена

Эффективное обезболивание относится к числу первоочередных задач медицинской помощи. Боль – самое тягостное проявление основных патологических состояний, по-

этому ее быстрое и максимально полное устранение позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов и завоевать их доверие, что немаловажно, если речь идет о дебюте хроничес-

кого заболевания, требующего длительной патогенетической терапии. Кроме этого, адекватная анальгезия позволяет предотвратить хронизацию острой боли, в свою очередь хроническая боль – это самостоятельный синдром, с которым связывают стойкое нарушение трудоспособности и снижение продолжительности жизни пациентов [1–3]. Центральное место среди анальгетиков, применяемых для купирования боли, возникшей на фоне повреждения или воспаления, занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП оказывают комплексное обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, что обуславливает возможность их использования в купировании болей, связанных с заболеваниями опорно-двигательной системы [1–3]. В настоящее время в практике используется широкий спектр



различных НПВП; их разнообразие предоставляет большие возможности для индивидуального подбора лекарственного средства. Важным вопросом является прогноз эффективности обезболивающей терапии, что в первую очередь связано с определением факторов, которые способны влиять на результат лечения. Эти факторы должны учитываться при планировании обезболивающей терапии, чтобы вероятность достижения терапевтического успеха была как можно выше [4]. В этой связи, планируя назначение того или иного НПВП, лечащий врач должен учитывать фармакологические преимущества препарата. Кроме того, хорошо известно, что «ответ» на лечение НПВП может существенно различаться и зависит не только от свойств конкретного средства, но и от конкретной клинической ситуации и самого пациента [5–7]. Очевидно, что при оценке «ответа» на терапию должны использоваться стандартизированные инструменты оценки выраженности боли и самочувствия. Среди них наиболее простыми представляются визуальная аналоговая шкала (ВАШ), а также балльная оценка удовлетворенности лечением. Однако необходимо понимать, какая динамика этих показателей соответствует мнению больного о низкой или высокой эффективности терапии, а также какое различие между данными параметрами определяется как субъективно значимое. Возможность проведения подобного анализа предоставляется при проведении масштабных клинических испытаний новых (или относительно новых) препаратов – представителей группы НПВП. Так, недавно в России было закончено исследование эффективности и безопасности кетопрофена лизиновой соли (КЛС). Этот препарат представляет собой модифицированный кетопрофен – широко используемый в клинической практике в качестве мощного и быстродействующего анальгетика [8]. Нами была

изучена зависимость терапевтического потенциала КЛС от влияния ряда клинических факторов, а также определена взаимосвязь между уровнем обезболивания и субъективной оценкой эффективности этого препарата.

Материал и методы

Материалом для анализа послужили данные открытого наблюдательного исследования КУЛОН (Кетопрофен: Удовлетворенность Лечением и Оценка Нежелательных явлений). В ходе исследования в реальной клинической практике проводилась оценка эффективности и переносимости КЛС (Артрозилен®) у амбулаторных пациентов с заболеваниями или травмами опорно-двигательного аппарата, испытывающих выраженные мышечно-скелетные боли. Показания и противопоказания для назначения КЛС соответствовали инструкции по применению этого препарата. Период наблюдения составлял 2 недели; при этом лечащий врач, учитывая особенности клинического случая, мог использовать КЛС в виде капсул контролируемого высвобождения, спрея, короткого курса внутримышечных инъекций, ректальных свечей или последовательно сочетать разные формы. Результаты применения КЛС вносились в специальную карту. Учитывались такие параметры, как предшествующая анальгетическая и сопутствующая терапия, выраженность боли и ухудшения самочувствия (по ВАШ) до и после 2-недельного курса лечения, суммарная оценка эффективности препарата по 5-балльной шкале (где «1» – нет эффекта, а «5» – отличный эффект), развитие побочных явлений.

В итоге статистическому анализу были подвергнуты данные по применению КЛС у 4609 амбулаторных больных. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Среди пациентов преобладали женщины среднего и пожилого возраста, а наиболее распространенными

диагнозами были «дорсалгия» и «остеоартроз» (в основном крупных суставов). Около половины больных на момент назначения КЛС получали другие НПВП; существенная часть пациентов (17,6%) использовала миорелаксанты.

Эффективность терапии определялась по динамике выраженности боли и самочувствия, а также удовлетворенности лечением. Был проведен анализ зависимости результата лечения (при этом хорошим результатом считалась удовлетворенность лечением не менее 4 баллов) от ряда факторов, таких как пол, возраст, диагноз, лекарственная форма КЛС, предшествующая терапия НПВП и миорелаксантами, развитие побочных эффектов.

Электронная база данных была создана с помощью программы Microsoft Office Excel 2007, статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 10.0. Приведенные в статье цифровые значения представлены в виде средних величин и ошибок среднего значения ($M \pm m$). Для оценки значимости отличия количественных параметров использован t-тест Стьюдента, для качественных параметров – точный тест Фишера, а также определено соотношение шансов (ОШ), которое представлено вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Большинство врачей (73,8%) предпочитало начинать обезболивающую терапию с в/м введения КЛС, в основном в сочетании с формой для локального применения, а затем переходить на пероральный прием этого лекарства. Реже врачи ограничивались коротким курсом в/м введения КЛС без использования других лекарственных форм. Чуть больше трети врачей (36,2%) назначали только пероральную форму КЛС как в сочетании с гелем или спреем, так и без применения локальных форм (рис. 1).

Лечение оказалось весьма действенным – средний уровень боли



Таблица 1. Характеристика больных, принявших участие в исследовании КУЛОН (n = 4609)

Параметры	Число больных (%)
Пол (женский / мужской)	2968 (64,4%) / 1641 (35,6%)
Средний возраст, лет	50,2 ± 12,8
<i>Диагноз</i>	
Дорсалгия:	
▪ шейный отдел	387 (8,4%)
▪ грудной отдел	69 (1,5%)
▪ поясничный отдел	1608 (34,9%)
▪ всего	2064 (44,8%)
Остеоартроз:	
▪ гонартроз	645 (14,0%)
▪ коксартроз	267 (5,8)
▪ остеоартроз других суставов или полиартроз	585 (12,7%)
▪ всего	1497 (32,5%)
Воспалительные ревматические заболевания (ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит)	207 (4,5%)
Подагра	60 (1,3%)
Травмы	350 (7,6%)
Ревматическое поражение околосуставных мягких тканей	318 (6,9%)
Другие заболевания	113 (2,5%)
<i>Анальгетическая терапия до включения в исследование</i>	
Прием НПВП*	2269 (49,2%)
<i>Сопутствующая терапия</i>	
Миорелаксанты	811 (17,6%)
Медленно действующие симптоматические средства**	372 (8,0%)
Витамины группы В (инъекционная форма)	374 (8,1%)
Пентоксифиллин	150 (3,3%)
Другие средства для лечения остеоартроза (Алфлутоп, гомеопатические препараты)	105 (2,3%)
Базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин)	75 (1,6%)
Антиконвульсанты (габапентин, прегабалин)	32 (0,7%)
Глюкокортикоиды (Метипред, преднизолон)	18 (0,4%)
Генно-инженерные биологические препараты	5 (0,1%)
Антигипертензивные препараты	258 (5,6%)
Низкие дозы аспирина	144 (3,1%)
Гастропротективные препараты (ингибиторы протонной помпы, H ₂ -блокаторы)	222 (4,8%)

* В основном диклофенак (28,7%), нимесулид (25,6%) и мелоксикам (18,6%).

** Неомыляемые соединения авокадо и сои, глюкозамин, хондроитин, их комбинация, диацерин.

по ВАШ снизился с 67,93 ± 15,63 до 15,96 ± 13,48 мм; средняя абсолютная величина динамики болевых ощущений составила 52,2 ± 18,5 мм. Кроме того, улучшилось общее самочувствие (снижение по ВАШ с 57,43 ± 22,05 до 11,93 ± 11,88 мм).

На рисунке 2 показана зависимость динамики боли от диагноза. Как видно, наилучший результат был отмечен у больных подагрой, дорсалгиями и ревматическим поражением околосуставных мягких тканей, менее выраженное снижение боли было выявлено у больных остеоартрозом и пациентов с травмами (различие достоверно, p < 0,001). При этом наихудший результат был зафиксирован у пациентов, страдающих коксартрозом («хороший» или «отличный» результат лишь в 68% случаев), в сравнении со средним результатом по группе или пациентами с остеоартрозом другой локализации (в частности, при гонартрозе «хороший» или «отличный» результат отмечен у 80,1% больных), p < 0,001.

Большинство больных (87,1%) отметили высокую эффективность КЛС (рис. 3). Как видно, подавляющее большинство из них оценило действие этого препарата как «хорошее» или «отличное». Лишь немногие больные – 74 (1,6%) – назвали результат терапии КЛС «неудовлетворительным» (1–2 балла по 5-балльной шкале удовлетворенности).

Отмечалось определенное различие по динамике боли в зависимости от используемых лекарственных форм КЛС и их сочетаний. Так, наибольшее снижение выраженности боли отмечалось при назначении в дебюте в/м инъекций в сочетании со спреем – на 55,4 ± 18,9 мм по ВАШ, по сравнению с пероральным приемом – на 51,3 ± 19,6 мм, комбинацией перорального приема и спрея – на 50,6 ± 19,4 мм, инъекциями с дальнейшим переходом на пероральный прием – на 52,9 ± 17,6 мм, только в/м инъекциями – на 49,7 ± 16,7 и комбинацией всех форм – на 51,5 ± 16,5 мм.

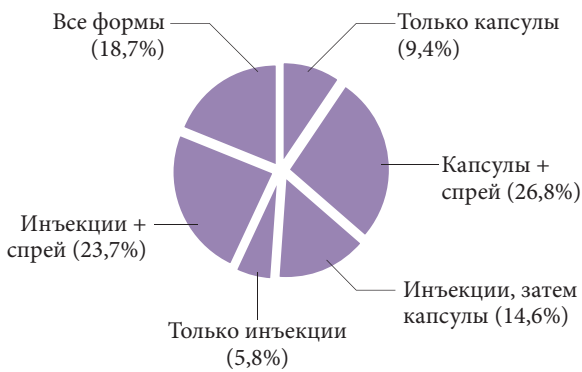


Рис. 1. Различные лекарственные формы КЛС и их сочетания, использованные в исследовании КУЛОН

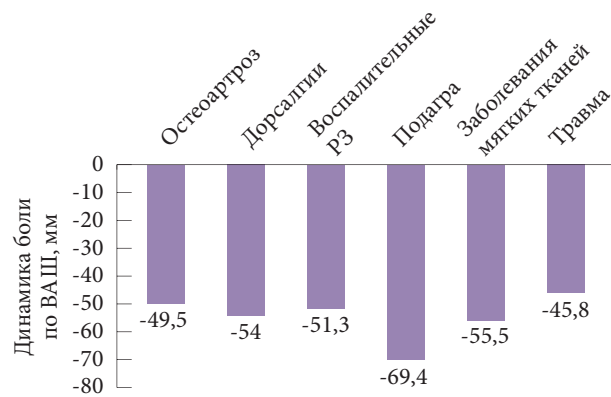


Рис. 2. Динамика выраженности боли при различных заболеваниях (по ВАШ) у пациентов в исследовании КУЛОН

Аналогичной оказалась и оценка удовлетворенности. Так, «хорошо» или «отлично» оценили терапию 93,4%, 82,2%, 87,1%, 78,7%, 87,4% и 88,6% больных соответственно. Отличие эффекта комбинации в/м введения и спрея от эффекта КЛС в целом оказалось достоверным как в отношении динамики боли, так и удовлетворенности лечением ($p < 0,001$).

Нами был проведен анализ зависимости субъективной оценки удовлетворенности от динамики уровня боли. Как оказалось, данная зависимость носила линейный характер (рис. 4). Так, различие снижения уровня болевых ощущений между оценками «1» и «2» составило 14,3 (95% ДИ 2,9–25,7) мм ВАШ, $p = 0,014$; между оценками «2» и «3» – 11,1 (95% ДИ 6,7–15,5) мм, $p < 0,001$; «3» и «4» – 8,5 (95% ДИ 6,9–9,9) мм, $p < 0,001$; «4» и «5» – 14,2 (95% ДИ 13,3–15,3) мм, $p < 0,001$.

Терапия КЛС в большинстве случаев хорошо переносилась. Из нежелательных явлений чаще всего отмечались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, слабые гастралгии, изжога, тошнота, чувство тяжести были выявлены у 530 (11,5%) пациентов; незначительное учащение стула – у 181 (3,9%), запоры – у 63 (1,4%). Побочные эффекты, представляющие определенную угрозу, потребовавшие дополнительных назначений или прерывания терапии, были зарегистрированы лишь у 61 больного (1,3%); у 40 па-

циентов – умеренно выраженные или выраженные гастралгии и/или диспепсии (при этом у одного в ходе эндоскопического исследования была выявлена язва желудка, а у 2 – множественные эрозии), у 1 – выраженный запор, у 16 – дестабилизация артериальной гипертонии, у 5 – головные боли или головокружения, у 2 – боли в месте в/м инъекции.

Нами было оценено влияние ряда клинических факторов на результаты лечения. Как было указано выше, лечение считалось успешным, если его субъективная оценка составляла 4 или 5 баллов по 5-балльной шкале; тем более что такая оценка четко ассоциировалась с весьма значительной положительной динамикой болевых ощущений. В таблице 2 продемонстрировано влияние указанных факторов на вероятность достижения успешного результата. Пол, возраст и предшествующий неэффективный прием НПВП не влияли на результат лечения. Применение в/м инъекций КЛС незначительно (хотя и статистически достоверно) улучшало эффективность терапии. Применение миорелаксантов также ассоциировалось с достоверным повышением уровня обезболивания. В то же время хороший результат лечения существенно реже регистрировался у больных остеоартрозом и у тех лиц, у которых отмечалось развитие серьезных побочных эффектов.

Обсуждение результатов

Полученные данные показали высокую эффективность КЛС. Использование этого препарата позволило добиться значительно уменьшения боли и улучшения самочувствия у подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование. Этот результат представляется еще более значимым, поскольку примерно половина больных до назначения КЛС получали другие НПВП и не отмечали при этом существенного улучшения своего состояния. Следует отметить, что эффективность анальгетиков в открытых исследованиях, подобных КУЛОН, практически всегда оценивается очень высоко; такая оценка во многом отражает значительные ожидания пациентов и их лечащих врачей, связанные с применением нового лекарства. В качестве примера можно привести результаты аналогичных по дизайну масштабных исследований мелоксикама и ацеклофенака, выполненных в разных европейских странах. В этих работах эффективность обезболивания оценивалась как хорошая и отличная у 85–90% участников [9, 10]. Аналогичные результаты были показаны в раннем открытом исследовании эффективности кетопрофена, проведенном в конце 1980-х гг. [11]. Эффективность НПВП в двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях оценивается существенно

Неврология



Таблица 2. Влияние различных факторов на субъективную оценку эффективности аналгетической терапии в исследовании КУЛОН

Факторы		Удовлетворенность лечением 4 и 5 баллов, %	Достоверность отличия, p	ОШ (95% ДИ)
Пол	Муж.	86,9	0,644	0,956 (0,738–1,145)
	Жен.	87,4		
Возраст	< 60 лет	87,3	0,667	1,01 (0,979–1,034)
	≥ 60 лет	86,8		
Диагноз «остеоартроз»	Да	80,1	0,000	0,702 (0,645–0,764)
	Нет	90,7		
Лекарственная форма КЛС	В/м	88,0	0,049	1,12 (1,51–2,77)
	Внутрь	85,9		
Предшествующий прием НПВП	Нет	88,1	0,064	1,021 (0,99–1,04)
	Да	86,3		
Использование миорелаксантов	Да	93,3	0,000	1,1 (1,06–1,11)
	Нет	85,9		
Развитие побочных эффектов	Нет	87,8	0,000	2,05 (1,51–2,77)
	Да	42,9		

ниже. Это четко показано в работе R. Moog и соавт., которые провели метаанализ серии 12-недельных рандомизированных контролируемых исследований (n = 3554) применения этиорикоксиба, целекоксиба, напроксена и ибупрофена при остеоартрозе. Суммарно улучшение ≥ 50% было отмечено менее чем у половины участников этих исследований, при этом использование плацебо давало аналогичный результат примерно у 25% пациентов [12].

Однако кетопрофен, несомненно, является весьма эффективным аналгетиком [8, 13]. Проведенный недавно метаанализ 13 рандомизированных

контролируемых исследований (n = 898) показал, что по своему обезболивающему потенциалу он превосходит такие популярные НПВП, как ибупрофен и диклофенак. КЛС обладает более совершенной фармакодинамикой, чем обычный кетопрофен. Этим объясняется более быстрое облегчение боли и сохранение устойчивого и длительного клинического эффекта после однократного перорального приема КЛС [14].

Следует учесть, что в исследовании КУЛОН использовался дифференцированный подход к назначению КЛС. Пациенты могли получать разные лекарственные формы этого препарата, а также

их комбинации (например, пероральное или в/м введение и локальная форма), что могло улучшить результаты терапии.

Важным результатом нашего анализа следует считать определение взаимосвязи между динамикой выраженности боли и субъективной оценкой удовлетворенности лечением. Величина различий в динамике боли по шкале ВАШ, по субъективной оценке пациентов, составляла от 8,2 до 14,3 мм ВАШ (в среднем 12,0, ДИ 7,9–16,1), то есть 17,6% от исходного уровня боли. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы. Так, была проведена серия работ, в которых оценивался «ми-

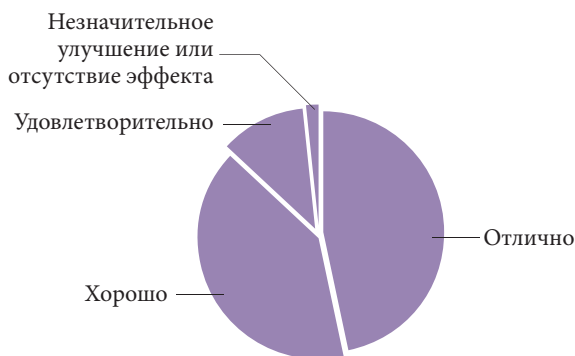


Рис. 3. Субъективная оценка эффективности лечения КЛС в исследовании КУЛОН

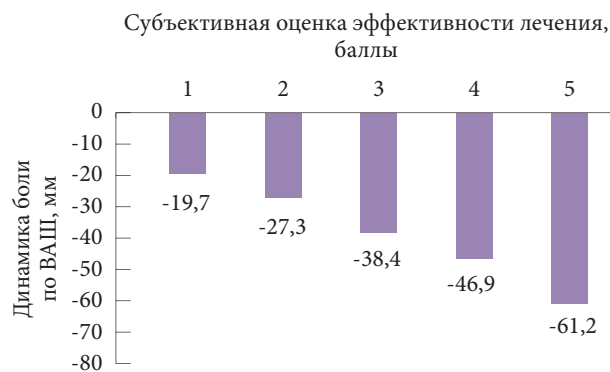


Рис. 4. Зависимость субъективной удовлетворенности лечением (в баллах от 1 до 5) от выраженности динамики боли (по ВАШ) в исследовании КУЛОН

В БОРЬБЕ С БОЛЬЮ и ВОСПАЛЕНИЕМ

Артрозилен[®]

Лизиновая соль кетопрофена

Улучшенная лизином молекула кетопрофена обеспечивает*:

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

СИЛЬНЕЕ
БЫСТРЕЕ
БЕЗОПАСНЕЕ



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

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

Свечи 160 мг

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

Гель 5%

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



Перед применением следует ознакомиться с инструкцией

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



Кетопрофена лизиновая соль обладает более совершенной фармакодинамикой, чем обычный кетопрофен, что объясняет более быстрое облегчение боли, а также сохранение более устойчивого и длительного клинического эффекта после однократного перорального приема препарата.

нимально значимый ответ» на анальгетическую терапию. В этих исследованиях, основанных на изучении динамики боли при ревматических заболеваниях, минимальное улучшение ощущалось пациентами, когда выраженность болевых ощущений снижалась на 15–30% (в среднем 20%) от исходного уровня (по ВАШ эта динамика составляла 10–15 мм) [15–19]. Полученные нами результаты, относящиеся к российской популяции, могут стать основой для проведения более объективной оценки эффекта различных обезболивающих средств как в клинических испытаниях, так и в реальной клинической практике. Нами было изучено влияние ряда факторов на эффективность обезболивающей терапии. Результат применения НПВП не зависел от пола и возраста пациентов, что соответствует данным других авторов [6, 20]. Нами было также установлено, что результат обезболивания при остеоартрозе был ниже в сравнении с результатами применения КЛС у больных с иными заболеваниями опорно-двигательного аппарата,

прежде всего дорсалгиями. Это может объясняться тем, что при дорсалгиях, которые в подавляющем большинстве случаев вызваны функциональными причинами, боль носит острый характер и может быть полностью купирована [21, 22]. В то же время боль при остеоартрозе во многих случаях является хронической, поэтому достичь полного терапевтического успеха в этой ситуации гораздо сложнее. Худшая оценка результатов терапии была отмечена у больных коксартрозом; данный факт уже был установлен ранее. В частности, O. Svensson и соавт. оценивали влияние НПВП на динамику индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) и индекса оценки качества жизни SF-36 (Short Form-36 – Короткая форма опросника-36) у пациентов с гоартрозом и коксартрозом и отметили существенно более низкие результаты лечения у вторых [23]. Интересен тот факт, что использование в дебюте терапии инъекций КЛС обеспечивало небольшое (хотя и статистически значимое) повышение эффективности лечения в сравнении с первоначальным назначением капсул для перорального приема. С одной стороны, это может указывать на хорошую эффективность пероральной формы КЛС, ее быстрый и стойкий эффект. С другой – результаты лечения оценивались спустя 2 недели, когда возможное преимущество в/м инъекций в первые дни применения (возможно, более бы-

строе облегчение боли) уже субъективно не определялось.

Любопытным представляется вывод об отсутствии влияния неудачного использования других НПВП на результаты обезболивающей терапии. Очевидно, что если новый препарат «работает», то результаты лечения будут высокими, несмотря на имеющийся у больных негативный опыт. Видимо, недостаточный эффект определенных представителей НПВП определяется не отсутствием «точки приложения» для этого класса анальгетиков в данной клинической ситуации, а индивидуальными особенностями восприятия больного и фармакологическими свойствами конкретного препарата.

Полученные нами данные подтверждают, что комплексная терапия НПВП и миорелаксантами повышает суммарную эффективность лечения. Очевидно, что такая комбинация является целесообразной и должна широко применяться в клинической практике [24, 25].

Важным фактором, влияющим на результат обезболивающей терапии, является ее переносимость. Не вызывает сомнений, что даже мощный анальгетик, если его использование приведет к серьезным лекарственным осложнениям, не сможет существенно улучшить состояние пациента. Именно поэтому КЛС, которая, согласно полученным данным, относительно редко вызывала серьезные побочные эффекты, может рассматриваться как один из наиболее удачных препаратов для купирования острой боли, связанной с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *

Литература

1. Боль. Практическое руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2012. 512 с.
2. Lee Y.C. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013. Vol. 15. № 1. P. 300.
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012. № 9. С. 54–58.
4. Stamer U.M., Zhang L., Stüber F. Personalized therapy in pain management: where do we stand? // *Pharmacogenomics.* 2010. Vol. 11. № 6. P. 843–864.
5. Pavelka K., Pelisková Z., Stehliková H. et al. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in



- osteoarthritis with diclofenac or tramadol // Clin. Drug Investig. 1998. Vol. 16. № 6. P. 421–429.
6. Simon L.S., Evans C., Katz N. et al. Preliminary development of a responder index for chronic low back pain // J. Rheumatol. 2007. Vol. 34. № 6. P. 1386–1391.
 7. Bingham C.O. 3rd, Bird S.R., Smugar S.S. et al. Responder analysis and correlation of outcome measures: pooled results from two identical studies comparing etoricoxib, celecoxib, and placebo in osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 11. P. 1289–1293.
 8. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? // Reumatismo. 2010. Vol. 62. № 3. P. 172–188.
 9. Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: post-marketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany // J. Clin. Rheumatol. 2002. Vol. 8. № 6. P. 305–315.
 10. Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J. et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice) // Curr. Med. Res. Opin. 2002. Vol. 18. № 3. P. 146–153.
 11. Le Loet X. Safety of ketoprofen in the elderly: a prospective study on 20,000 patients // Scand. J. Rheumatol. Suppl. 1989. Vol. 83. P. 21–27.
 12. Moore R.A., Moore O.A., Derry S. et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 2. P. 374–379.
 13. Veys E. 20 years' experience with ketoprofen // Scand. J. Rheumatol. Suppl. 1991. Vol. 90. Suppl. P. 1–44.
 14. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Efficacy of ketoprofen vs ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis // Clin. Exp. Rheumatol. 2013. Vol. 31. № 5. P. 731–738.
 15. Englbrecht M., Tarner I., van der Heijde D. et al. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review // J. Rheumatol. Suppl. 2012. Vol. 90. P. 3–10.
 16. Ostelo R.W., de Vet H.C. Clinically important outcomes in low back pain // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2005. Vol. 19. № 4. P. 593–607.
 17. Stauffer M.E., Taylor S.D., Watson D.J. et al. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: an analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale // Int. J. Inflam. 2011. Vol. 2011. ID 231926.
 18. Salaffi F., Stancati A., Silvestri C. et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale // Eur. J. Pain. 2004. Vol. 8. № 4. P. 283–291.
 19. Angst F., Aeschlimann A., Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 45. № 4. P. 384–391.
 20. Butcher B.E., Carmody J.J. Sex differences in analgesic response to ibuprofen are influenced by expectancy: a randomized, crossover, balanced placebo-designed study // Eur. J. Pain. 2012. Vol. 16. № 7. P. 1005–1013.
 21. Kuritzky L., Samraj G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain // J. Pain Res. 2012. Vol. 5. P. 579–590.
 22. Roelofs P., Deyo R., Koes B. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 1. CD000396.
 23. Svensson O., Malmenäs M., Fajutrao L. et al. Greater reduction of knee than hip pain in osteoarthritis treated with naproxen, as evaluated by WOMAC and SF-36 // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 6. P. 781–784.
 24. van Tulder M., Touray T., Furlan A.D. et al. Muscle relaxants for non-specific low back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. Vol. 2. CD004252.
 25. 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.

Неврология

Factors influencing efficacy of analgesic therapy

A.Ye. Karateyev

Nasonova Research Institute of Rheumatology' of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Andrey Yevgenyevich Karateyev, aekarateev@rambler.ru

The results of efficacy and safety studies of ketoprofen lysine salt were analyzed to determine the influence of several clinical factors on therapeutic potential of the agent and to estimate the relationship between analgesia level and patients' assessment of the treatment. Therapy results were independent of gender, age and previous use of non-steroidal anti-inflammatory agents. Treatment initiation with intramuscular ketoprofen lysine salt and combination of ketoprofen and myorelaxants were associated with increased efficacy of treatment.

Key words: *musculo-skeletal system disorders, muscular pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ketoprofen lysine salt*



Безопасность и эффективность мелоксикама при лечении ноцицептивных болевых синдромов

О.В. Воробьева

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

В статье рассматриваются причины и клинические проявления хронического болевого синдрома. Подчеркивается, что стратегия фармакотерапии зависит от ведущего патогенетического механизма формирования боли (ноцицептивный, неврологический или смешанный). Базисными препаратами для лечения ноцицептивных болевых синдромов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые блокируют продукцию простагландинов и тем самым способствуют уменьшению боли и воспаления. На примере противовоспалительного средства мелоксикам (препарат Мовалис), который обладает доказанной эффективностью и благоприятным профилем переносимости, рассматриваются преимущества назначения НПВС при болях в области позвоночника и суставов.

Ключевые слова: ноцицептивная боль, невропатическая боль, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам

Введение

Боль – одна из наиболее частых причин, которая побуждает пациентов обращаться за специализированной помощью. Более половины жалоб вызваны хронической болью, которая определяется как:

- боль, персистирующая по меньшей мере 3–6 месяцев;
- боль, сохраняющаяся свыше 1 месяца после окончания острого заболевания или заживления повреждения;
- боль, ассоциированная с хроническим патологическим процессом или рекуррентным патологическим процессом с от-

носителем короткими интервалами между эскалациями.

По результатам большинства исследований, хроническая боль представляет значительные трудности для диагностики и плохо поддается лечению [1]. Согласно данным Американского общества по изучению боли, приблизительно половина больных, имеющих хроническую боль, меняют врача как минимум однократно по следующим причинам: боль персистирует (42%), врач недостаточно осведомлен о причинах боли (31%), врач недостаточно серьезно оценивает боль пациента (29%), врач не

склонен проводить более активное лечение боли (27%) [2]. Пациенты с хронической болью нуждаются в комплексном обезболивании, что требует значительных временных затрат и часто консультации нескольких специалистов.

Многие процессы потенциально могут быть причиной пролонгирования хронической боли. Боль подразделяется на острую или хроническую; ноцицептивную (соматическую или висцеральную (органную)), невропатическую или мультифакториальную/смешанную, включая ноцицептивный тип боли, эволюционировавший в невропатический тип. Крайне важно корректно категоризировать боль, поскольку именно знание базовых механизмов, поддерживающих боль, в каждом конкретном случае позволяет выбрать оптимальное лечение.

Патогенез ноцицептивной и невропатической боли

Ноцицептивная боль (острая или хроническая) опосредована активацией болевых рецепторов в коже, мышечно-скелетной системе, связочных тканях и висцеральных органов. Традиционно ноцицептивная боль рассматривается как последствие активации нейрональных сенсорных (ноцицептивных) путей в ответ на стимулы от поврежденной ткани. В процессе, известном как трансдукция, пов-



реждающий стимул конвертируется в потенциал действия периферических ноцицепторных, сенсорных волокон. Сигнал передается через периферические нервы и спинной мозг в головной мозг, где формируется чувство боли. Болевой опыт невозможен без трансмиссии повреждающего сигнала в мозг.

Ноцицептивная боль может возникнуть в результате травмы (повреждение, ожог), инфекционного воспаления и при различных заболеваниях, включая артриты, онкологические процессы, постоперационные боли, мышечно-скелетные боли в спине и др. Пациенты обычно описывают соматическую боль как хорошо локализуемую, постоянную, ноющую или пульсирующую, сдавливающую или острую (вонзающуюся). Висцеральная боль часто описывается как плохо локализуемая, схваткообразная или сверлящая. В большинстве случаев нервная система возвращается в обычное состояние после излечения воспалительного процесса, и боль редуцируется.

Ноцицептивная боль обеспечивается вовлечением различных нейрхимических агентов и медиаторов, включая эндорфины, разнообразные биогенные амины, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), нейрокинины, интерлейкины, простагландины и др. Все эти субстанции могут рассматриваться как целевые мишени для анальгетического воздействия. В 1971 г. впервые была установлена связь между фармакологической активностью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и продукцией простагландинов [3]. Последующие исследования позволили понять центральную роль ингибиции фермента циклооксигеназы (ЦОГ) в редукции биосинтеза простагландинов и, соответственно, в клинической эффективности и токсичности НПВС.

Простагландины являются важнейшим медиатором периферической сенситизации (активация болевых рецепторов), но в последнее время также активно об-

суждается их роль в центральной сенситизации. Переход от острой к хронической ноцицептивной боли происходит, когда неболевые стимулы воспринимаются как болевые в результате периферической и центральной сенситизации. Блокирование продукции простагландинов (ингибиция фермента ЦОГ-2) приводит к редукции боли. Основным механизмом анальгетического и противовоспалительного эффектов НПВС является ингибиция ЦОГ. По этой причине НПВС рассматриваются как золотой стандарт для лечения ноцицептивного компонента боли.

К основным модуляторам боли относятся эндорфины, однако воздействие на эту медиаторную систему ограничивают побочные эффекты наркотических анальгетиков. Помимо эндорфинов, биологические амины (серотонин и норадреналин) модулируют болевые ощущения, являясь важной составляющей антиноцицептивной системы. Нисходящие системы ингибируют болевую чувствительность на спинальном уровне. Ослабление ингибирующей функции антиноцицептивных систем приводит к снижению порога болевой чувствительности. К целевым препаратам, активирующим ингибирующие боль системы, относятся антидепрессанты. Наиболее высоким анальгетическим рейтингом обладают трициклические антидепрессанты и антидепрессанты двойного действия, которые одновременно усиливают серотониновую и норадреналиновую медиацию. С целью десенситизации ноцицепторов могут быть использованы местные анестетики, в том числе в форме трансдермальных систем.

В отличие от ноцицептивной боли невропатическая боль инициируется поврежденной нервной системой при интактном состоянии периферических рецепторов и может поддерживаться различными механизмами. В случае невропатической боли сигнал спонтанно генерируется поврежденной нервной системой, чрезмерно стимулирует структуру нервной системы,

отвечающие за боль, что влечет за собой появление боли при отсутствии периферического повреждающего фактора и, соответственно, инактивных периферических болевых рецепторах.

В формировании как невропатической боли, так и ноцицептивной боли участвуют одни и те же сенсорные системы и нейротрансмиттеры. Но в отличие от ноцицептивной боли невропатическая боль не несет адаптивной (сигнальной) функции. Невропатическая боль плохо откликается на лечение традиционными анальгетиками, включая НПВС и опиоиды. В то же время антидепрессанты, антиконвульсанты более эффективны в отношении невропатической боли. Очень часто хроническая боль может быть обусловлена вовлечением как ноцицептивных, так и невропатических механизмов, то есть иметь смешанный характер, что, безусловно, является показанием для комбинированного лечения.

Лечение хронической боли

Фармакологическое лечение хронической боли включает использование антидепрессантов, противосудорожных препаратов, опиоидных ненаркотических анальгетиков или их комбинацию. Дополнительные препараты, такие как ингибиторы ЦОГ, мышечные релаксанты, бензодиазепины и другие ГАМКергические препараты, местные анестетики, могут быть использованы при специфических типах хронической боли. Поскольку не все лекарства эффективны в отношении и ноцицептивного, и невропатического компонента боли, при определении стратегии лечения в первую очередь следует оценить ведущий компонент боли, чтобы воздействовать на него.

Среди локализованных болевых синдромов классификация хронической боли в спине наименее разработана, что, безусловно, затрудняет разработку целевых методов лечения. Дегенеративные структурные изменения позвоночного столба традиционно рассматриваются как базис для формирования



боли в спине, хотя прямой зависимости между степенью морфологических изменений и болевой симптоматикой не прослеживается. Структурные и функциональные нарушения двигательного сегмента не всегда возникают одновременно, выраженные морфологические нарушения не у всех индивидуумов приводят к развитию клинических симптомов. В этой связи целевая терапия боли в спине в большей мере основывается на выделении ведущих патогенетических механизмов формирования боли.

Ноцицептивный компонент всегда представлен в болевых синдромах, локализованных в области спины [4], и доминирует при фасеталгиях, дискалгии, миофасциальных болевых синдромах. К смешанным болевым синдромам (относительно равнозначно представлены ноцицептивный и невропатический компоненты) относятся радикулярная боль и боли, ассоциированные с позвоночным стенозом. Именно поэтому основными базисными препаратами для лечения любых болевых синдромов, локализованных в области спины, является НПВС. Эффективность НПВС в лечении боли в спине неоднократно подтверждалась систематическими обзорами независимого Кохрейновского общества врачей [5], что позволяет рассматривать НПВС как «золотой стандарт» лечения боли в спине.

НПВС – это самый популярный класс анальгетиков, который содержит более двадцати различных по химической структуре подклассов. Об успешности НПВС свидетельствует огромное количество дженериковых препаратов и лидирующее положение класса по продажам во всем мире. В начале 1990-х гг. после открытия двух форм ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) стал понятен механизм НПВС-индуцированной гастропатии, появилась возможность ранжировать препараты по степени ингибирования ЦОГ-1 (по степени нарушения синтеза физиологического пула простагландинов) и, соответственно, прогнозировать безопасность НПВС.

ЦОГ-1 катализирует продукцию простагландинов, повышающих защитные свойства слизистой желудочно-кишечного тракта, в то время как ЦОГ-2 ответственна за продукцию простагландинов, связанных с воспалением и болью. Ярким представителем препаратов, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2, является мелоксикам. Мелоксикам в течение уже нескольких лет одобрен и успешно применяется более чем в 100 странах мира, а во многих европейских странах устойчиво удерживает статус самого выписываемого препарата из класса НПВС. Наиболее часто мелоксикам используется для купирования боли, ассоциированной с остеоартритом, ревматоидным артритом, мышечно-скелетными болями в спине.

Мелоксикам – селективный ингибитор ЦОГ-2

В исследованиях *in vitro* с тканями человеческого организма была подтверждена высокая аффинность мелоксикама к ЦОГ-2, тогда как ЦОГ-1 *in vitro* ингибируется только высокими дозами мелоксикама. Мелоксикам отличается как от новых ЦОГ-2-специфических лекарственных молекул (коксибов – целекоксиб, этерококсиб), так и от традиционных НПВС, ингибирующих обе формы фермента ЦОГ (диклофенак, индометацин, ибупрофен, напроксен и пироксикам). Таким образом, мелоксикам занимает промежуточное положение между традиционными НПВС и коксибами.

Биодоступность мелоксикама составляет 89% после приема *per os*. Около 99,4% мелоксикама связывается с белками плазмы. Препарат отличается линейной фармакокинетикой, и период его полужизни составляет 20–24 часа. Фармакокинетика мелоксикама существенно не меняется у пожилых пациентов и у пациентов с мягкой почечной/печеночной недостаточностью. Фармакокинетические особенности мелоксикама позволяют использовать его с частотой один (15 мг) или два раза в день (по 7,5 мг), что является важным фак-

тором улучшения приверженности терапии, особенно при применении его для лечения хронических болевых синдромов.

Достоинством препарата Мовалис (мелоксикам) является наличие различных лекарственных форм, что позволяет клиницисту более гибко выстраивать программу обезболивания. Инъекционная форма мелоксикама (Мовалис) отличается быстрой абсорбцией (время достижения максимальной концентрации составляет 60–96 минут после инъекции) и абсолютной биодоступностью (100%). Средний период полувыведения препарата составляет от 13 до 25 часов. Это данные фармакокинетические характеристики делает инъекционную форму мелоксикама особенно привлекательной для лечения острой ноцицептивной боли.

Недавно линейка препарата пополнилась новой быстрой пероральной формой – суспензией Мовалис, которая является альтернативой другим таблетированным формам НПВС с быстрым эффектом. Суспензия демонстрирует полную биоэквивалентность таблетированной форме Мовалиса для приема внутрь, что позволяет применять ее для курсового лечения у пациентов при остеоартрозе, ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите [6]. Проведенные исследования демонстрируют эквивалентную клиническую эффективность суспензии и таблетированной формы Мовалис на модели остеоартрита. Новая форма также дает возможность более гибко дозировать препарат в зависимости от веса и диагноза пациента. Мовалис в форме суспензии удобен для приема пациентами, которые не могут использовать парентеральные формы или у которых нарушена функция глотания. Есть также предположение, что именно благодаря более быстрой абсорбции суспензия может приводить к более быстрому развитию эффекта по сравнению с твердыми формами [7]. После однократного приема время достижения максимальной концентрации суспен-



зии в плазме составляет 2 часа. Согласно инструкции, суспензию можно применять уже с 2 лет, что говорит о благоприятном профиле безопасности новой формы.

Эффективность мелоксикама в терапии ноцицептивной боли

Эффективность мелоксикама в редукции боли, ассоциированной с ревматоидными и мышечно-скелетными болезнями, оценена в многочисленных сравнительных исследованиях, подразумевавших короткие (2 недели) и длинные (до 12 месяцев) курсы приема препарата 7,5–15 мг/сут в сравнении с плацебо и другими НПВС. В целом эффективность мелоксикама значительно превосходила плацебо и была сравнима с другими НПВС. В то же время по спектру переносимости (частота побочных эффектов, особенно гастроинтестинальных) мелоксикам обладал более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими НПВС.

Инъекционные формы мелоксикама обеспечивают более быстрый обезболивающий эффект у пациентов с суставной и мышечно-скелетной болью. Анальгезия в среднем наступает через 40–45 минут после введения мелоксикама [8]. При острой боли лечение обычно начинают с внутримышечных инъекций (1–3 дня), а затем продолжают приемом таблетированной формой Мовалиса 15 мг. Длительность терапии составляет от 7 до 20 дней. Приблизительно у 80% больных острая боль полностью исчезает или остаются незначительные боли, не лимитирующие обычную физическую активность. При острой радикулярной боли мелоксикам в дозе 15 мг/сут демонстрирует достоверно более высокий эффект по сравнению с плацебо уже после третьего дня лечения [9]. Однако к 7-му и 14-му дню лечения эффективность мелоксикама в дозе 15 мг/сут уже не отличается от 7 мг/сут и диклофенака в дозе 150 мг/сут. В среднем радикулярная боль уменьшается на 50% к 7-му дню лечения и на 75% к 14-му дню лечения.

Кроме редукции боли мелоксикам может использоваться в качестве превентивной терапии постоперационной боли. Назначение мелоксикама 7,5 мг до оперативного вмешательства приводит к редукции боли на 20–40% в постоперационный период (2–24 часа после операции) по сравнению с плацебо [10].

Практически не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между мелоксикамом и другими лекарственными препаратами. Таким образом, фармакокинетический профиль позволяет комбинировать мелоксикам с большинством препаратов, используемых для лечения хронической боли.

Безопасность применения мелоксикама

Гастроинтестинальная безопасность
Основным достоинством селективных ингибиторов ЦОГ-2 является низкий уровень гастроинтестинальных побочных эффектов, характерных для НПВС, при сохранении их терапевтической эффективности. Гастроинтестинальный профиль безопасности мелоксикама, преимущественно ингибирующего ЦОГ-2, оценен в целой серии исследований. В частности, два больших проспективных контролируемых исследования – MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies) – доказали, что мелоксикам обладает меньшей токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта по сравнению с диклофенаком или пироксикамом [11, 12]. Так, в исследовании MELISSA 4635 пациентов получали мелоксикам 7,5 мг/сут и 4688 пациентов получали диклофенак 100 мг/сут. Сравнительный период (период лечения) составил 28 дней. Пациенты, получавшие мелоксикам, имели достоверно меньше гастроинтестинальных побочных эффектов (13% по сравнению с 19% в группе диклофенака, $p < 0,001$). В частности, у пациентов, получавших мелоксикам, реже наблюдались диспепсия, тошнота

и рвота, абдоминалгии и диарея. Одним из важных выводов этих двух широкомасштабных исследований было доказательство безопасности применения мелоксикама у лиц, использующих аспирин. Эти клинические находки были подтверждены в экспериментальном исследовании на здоровых добровольцах, принимавших в течение четырех недель мелоксикам 15 мг/сут, пироксикам 20 мг/сут или плацебо [13]. Макроскопическое повреждение слизистой было обнаружено только у добровольцев, получавших традиционное НПВС (пироксикам).

Несколько метаанализов, включающих от 20 до 100 тысяч пролеченных больных, убедительно подтвердили, что мелоксикам обладает низкой гастротоксичностью и достоверно реже, чем традиционные НПВС, вызывает диспепсию, перфорации, эрозии и кровотечения.

Гепатотоксичность

Назначая НПВС, клиницист должен задумываться не только о возможности развития гастропатии, но и о гепатотоксических реакциях. Атрибутивный для НПВС риск поражения печени составляет приблизительно 5 на 100 000 пациенто-лет [14]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют потенциал повреждения печени ниже, чем обычные НПВС. Практически не описано развития острых лекарственных гепатитов при использовании мелоксикама.

Побочные эффекты со стороны почек

Ренальные побочные эффекты НПВС достаточно разнообразны и включают водно-электролитные нарушения, тубулоинтестинальный нефрит, гломерулярное повреждение и другие. Больше чем у 5% пациентов, получающих НПВС, развиваются ренальные побочные эффекты. В большинстве своем эти побочные эффекты обусловлены НПВС-индуцированной редукцией синтеза простагландинов. Исследования на животных моделях показали, что обе формы фермента ЦОГ экспрессируются

Неврология



в почках и участвуют в регуляции водного обмена. До сих пор остается не до конца разработанным теоретическое обоснование участия селективных ингибиторов ЦОГ-2 в реализации почечных побочных эффектов. Однако клинические наблюдения свидетельствуют, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 как минимум не отличаются по своей потенциальной ренальной токсичности от традиционных НПВС. Однако на практике до настоящего времени не существует убедительных доказательств ухудшения ренальной функции у пациентов, принимающих мелоксикам. По-видимому, фармакокинетический профиль мелоксикама, особенно его низкая аккумуляционная способность, препятствуют развитию почечных осложнений. В этой связи допускается использование препарата у пациентов с незначительными почечными нарушениями.

Кардиоваскулярная безопасность
Ингибция агрегации тромбоцитов неселективных НПВС – это одна из предрасполагающих причин к желудочно-кишечному кровотечению. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не нарушают агрегации тромбоцитов и потому более безопасны. Исследование функции тромбоцитов у здоровых испытуемых, принимавших в течение 7 дней мелоксикам в дозе 15 мг/сут, показало, что препарат не влиял на агрегацию тромбоцитов, несмотря на снижение уровня тромбоксанов в плазме [15]. Дальнейшие исследования у пациентов с болевыми синдромами подтвердили, что мелоксикам не влияет ни на агрегацию тромбоцитов, ни на время свертываемости крови. Биосинтез тромбоксанов в большей мере зависит от активности ЦОГ-1 в тромбоцитах, напротив, ЦОГ-2 преимущественно вовлечена в продукцию эндотелиальных простагландинов.

Этот факт послужил отправной точкой гипотезы, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают протромботическим потенциалом. Однако отчетливых клинических доказательств, что протромботический эффект жестко связан со степенью блокирования ЦОГ-2, нет. Например, метаанализ, включивший свыше 27 000 пациентов, показал, что кардиоваскулярных событий у пациентов, получавших мелоксикам, было не больше, чем у пациентов, принимавших традиционные НПВС [16].

Заключение

Таким образом, клиническая эффективность, благоприятный профиль переносимости и наличие различных лекарственных форм мелоксикама позволили препарату занять лидирующее положение среди лекарственных препаратов для лечения ноцицептивной боли. *

Литература

1. *Haanpää M.L., Backonja M.M., Bennett M.I. et al.* Assessment of neuropathic pain in primary care // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. № 10. Suppl. P. 13–21.
2. Chronic pain in America: roadblocks to relief / American Pain Society, 1999 // www.ampainsoc.org/links/roadblocks.
3. *Vane J.R.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nat. New Biol.* 1971. Vol. 231. № 25. P. 232–235.
4. *Morlion B.* Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 1. P. 11–33.
5. *Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 1. CD000396.
6. *Helmy S.A., El Bedaiwy H.M.* Effect of the formulation on the bioequivalence of meloxicam: tablet and suspension // *Drug Res. (Stuttg.)*. 2013. Vol. 63. № 7. P. 331–337.
7. *Hanft G., Turck D., Scheuerer S. et al.* Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulation // *Inflamm. Res.* 2001. Vol. 50. Suppl. 1. P. 35–37.
8. *Bosch H.C., Sigmund R., Hettich M.* Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam // *Curr. Med. Res. Opin.* 1997. Vol. 14. № 1. P. 29–38.
9. *Dreiser R.L., Le Parc J.M., Velicitat P. et al.* Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac // *Inflamm. Res.* 2001. Vol. 50. Suppl. 1. P. S17–23.
10. *Thompson J.P., Sharpe P., Kiani S. et al.* Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy // *Br. J. Anaesth.* 2000. Vol. 84. № 2. P. 151–154.
11. *Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. № 9. P. 937–945.
12. *Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al.* Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // *Br. J. Rheumatol.* 1998. Vol. 37. № 9. P. 946–951.
13. *Lipscomb G.R., Wallis N., Armstrong G. et al.* Gastrointestinal tolerability of meloxicam and piroxicam: a double-blind placebo-controlled study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998. Vol. 46. № 2. P. 133–137.
14. *Chitturi S., George J.* Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs // *Semin. Liver Dis.* 2002. Vol. 22. № 2. P. 169–183.
15. *De Meijer A., Vollaard H., de Metz M. et al.* Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 66. № 4. P. 425–430.
16. *Singh G.* Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27 039 patients // *European Congress of Rheumatology. Prague, 2001. Abstract SAT0085.*

МОВАЛИС® 15



таблетки 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл



суспензия 7,5 мг/5 мл

Движение без боли



15 лет успеха

Быстрый и мощный эффект ⁽⁸⁾

Возможность ступенчатой длительной терапии ^(2-5; 7)

Отличная общая и местная переносимость ⁽²⁻⁷⁾

Приём один раз в день ⁽¹⁾

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в офис компании **ООО «Берингер Ингельхайм»** 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, строение 3
Тел/Факс: 8 800 700 99 93, www.boehringer-ingenlheim.ru

1. Инструкция по применению

2. Yocum D, et al. Arch Intern Med. 2000 Oct 23;160(19):2947-54

3. van Hecken, Schwartz, et al. J Clin Pharmacol. 2000;40:1109-20.

4. Leese, et al. J Clin Pharm. 2000;40:124-32.

5. Sanchez-Matienzo D. Clinical Therapeutics. 2006; 28:8

6. Vaccarino V, Sirtoni R, Bufalino L. Curr Ther Res 1989;45:1-13

7. Wolfgang C. et al. AJM. 2008; 1092-1098.

8. В.В. Алексеев Второй международный симпозиум. Прага. 2004



**Boehringer
Ingelheim**



Шизофрения: за рамками традиционной стратегии лечения

Благодаря успехам современной нейрофармакологии в последние годы произошли изменения в парадигме лечения шизофрении. Если несколько десятилетий назад основной терапевтической задачей считалось купирование симптомов, то сегодня главной целью лечения является достижение ремиссии и сохранение социального функционирования пациентов. В рамках симпозиума компании «Янссен» обсуждались возможности фармакотерапии шизофрении и преимущества использования эффективных и безопасных длительно действующих инъеционных антипсихотиков.



Профессор
Н.Г. Незнанов

Как отметил д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева Николай Григорьевич НЕЗНАНОВ, за последние 50 лет в лечении психических заболеваний произошел огромный прорыв. Еще в 1950-х гг. первостепенной задачей считалось купирование острой психопатологической симптоматики и сохранение хотя бы минимума социальных навыков. На сегодняшний день стандарты лечения в психиатрии во многом приближены к стандартам соматической медицины и призваны обеспечить полную сохранность социальных

Лечение шизофрении: современные взгляды и подходы, обеспечивающие успех

функций пациента. Впечатляющих результатов удалось достичь благодаря появлению новых классов лекарственных средств, обладающих достаточной эффективностью и безопасностью, сочетанию социореабилитационных и психотерапевтических методик, внедрению новых методов амбулаторного ведения больных (например, психообразовательных программ для пациентов и их родственников).

Своевременное выявление шизофренического процесса, эффективная терапия инициальных этапов заболевания играют важную роль в возможности стабилизации состояния и достижения продолжительной ремиссии. Быстрое достижение ремиссии и сохранение ее на протяжении длительного времени дают пациенту возможность вернуться к нормальному функционированию в семье и на работе или в учебе.

С точки зрения пациента эффективность лечения оценивается, прежде всего, возвращением субъективного чувства благополучия, утраченного из-за болезни. Кроме того, для больных существенны также удобство применения препаратов и возникающие на фоне

их приема побочные эффекты. С точки зрения врача главная цель терапии – восстановление нормального социального функционирования пациента, которое в свою очередь будет способствовать как улучшению социального и материального положения, так и повышению субъективной оценки качества жизни.

Если в ходе проводимой терапии по тем или иным причинам результат не достигнут или лечение прервано, возникает вероятность рецидива. Рецидив может быть обусловлен сложностями с принятием себя в качестве психически больного, а также проблемой социальной адаптации как в семье, так и в коммуникативной и производственной сферах. Однако наиболее распространенной причиной рецидива является отсутствие приверженности пациента лечению. Так, прекращение приема антипсихотических препаратов увеличивает риск развития рецидива в 5 раз.

Готовность больных соблюдать предписания врача после выписки из стационара невысока. Проведенное в Финляндии наблюдательное исследование показало,



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

что за получением лекарственного препарата в течение первых 30 дней после выписки обращаются лишь 58,2% пациентов, а продолжают назначенную терапию на протяжении месяца и более – только 45,7%¹. Кроме того, врачи, говоря о высоком медикаментозном комплаенсе, часто переоценивают свое влияние на пациента. Имеются данные о том, что реальная приверженность больных к лечению может быть в 3,5–4 раза ниже тех цифр, которые называют лечащие врачи, и в 2,5–3 раза ниже данных, получаемых в ходе опросов пациентов.

Полный или частичный отказ от приема препаратов приводит к развитию необратимых изменений в головном мозге: уменьшению объема белого и серого вещества, а также снижению IQ уже на ранних стадиях заболевания. Восстановление психических функций пациента все больше замедляется после каждого следующего рецидива, увеличивается и риск хронизации патологического процесса². С каждым обострением ремиссия развивается медленнее, учащаются госпитализации (вырастает нагрузка на госпитальную сеть), развивается резистентность к терапии. Ответ на лечение пациентов, перенесших множество рецидивов, как правило, хуже ответа после первого эпизода шизофрении. Все труднее становится достичь прежнего уровня функционирования, снижается самооценка пациентов, нарастает социальная отгороженность и т.д.³.

Как можно избежать такого сценария? Одним из вариантов является смена режима приема препаратов с целью повышения приверженности терапии. Результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что профилактика рецидивов в большей степени обеспечивается длительными действующими инъекционными нейролептиками по сравнению с пероральными препаратами. У пациентов, получающих пероральные препараты, рецидивы происходят в 33,3% случаев, а у больных, использующих инъекции длительно действующих антипсихотиков, – только в 21,6%⁴. Это неудивительно, поскольку применение препарата пролонгированного действия естественным образом повышает комплаенс и снижает ассоциированный с неприверженностью терапии риск рецидива.

Сами пациенты пока недостаточно информированы о возможности перехода на длительно действующие инъекционные нейролептики, а врачи неоправданно редко рассказывают об этом больным. Однако те пациенты, которые все-таки получили опыт использования инъекционных длительно действующих препаратов, в дальнейшем, как правило, предпочитают именно их. Так, по результатам опроса амбулаторных пациентов (n = 206) с шизофренией, получавших инъекционные нейролептики длительного дейст-

вия на протяжении более 3 месяцев, 47% предпочли применять их и далее⁵.

Антипсихотические препараты различаются не только по форме выпуска, но и по эффективности. Так, по результатам метаанализа, атипичные нейролептики как класс превосходят типичные нейролептики по достижению контроля симптоматики. Тем не менее между нейролептиками второго поколения существует множество различий, не позволяющих рассматривать их как гомогенную группу, например, по общему влиянию на симптоматику. Некоторые атипичные нейролептики (амисульприд, клозапин, олазалин и рисперидон) эффективнее типичных⁶, они позволяют добиться лучшего контроля над заболеванием и уменьшить риск развития рецидива.

Преимущество длительно действующих атипичных нейролептиков над депонированными формами подтверждено многочисленными исследованиями. В исследовании G. Rubio и соавт. (2006) у пациентов с двойным диагнозом (шизофрения и злоупотребление алкоголем) рисперидон пролонгированного действия (Рисполепт Конста) продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с зуклопентиксолом по шкале, используемой для оценки позитивных, негативных симптомов и общей психопатологии, связанных с шизофренией (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)⁷.

психиатрия

¹ Tiihonen J., Haukka J., Taylor M. et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2011. Vol. 168. № 6. P. 603–609.

² Kane J.M. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. Suppl. 14. P. 27–30.

³ Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 1999. Vol. 56. № 3. P. 241–247.

⁴ Leucht C., Heres S., Kane J.M. et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials // Scizophr. Res. 2011. Vol. 127. № 1–3. P. 83–92.

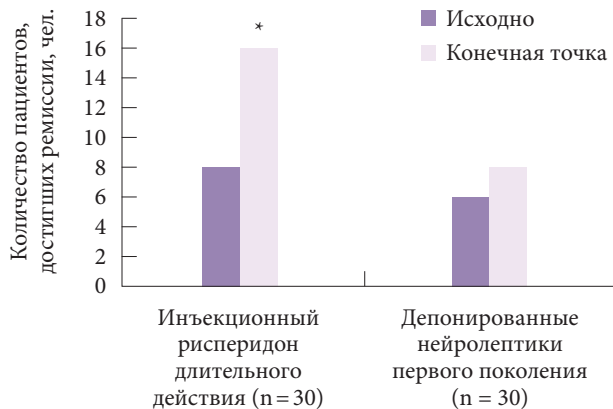
⁵ Caroli F., Raymondet P., Izard I. et al. Opinions of French patients with schizophrenia regarding injectable medication // Patient Prefer. Adherence. 2011. Vol. 21. № 5. P. 165–171.

⁶ Leucht S., Corves C., Arbrecht D. et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9657. P. 31–41.

⁷ Rubio G., Martinez I., Ponce G. et al. Long-acting injectable risperidone compared with zucloпentixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity // Can. J. Psychiatry. 2006. Vol. 51. № 8. P. 531–539.



ВНПК «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии»



* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Рисунок. Сравнительная эффективность терапии инъекционным ризперидоном длительного действия и депонированными формами нейролептиков первого поколения

В другом исследовании R.S. Guil-lena и соавт. сравнивали результаты долговременной терапии Рисполептом Конста и депонированными формами типичных нейролептиков⁸. На фоне терапии ризперидоном длительного действия в течение 54 месяцев были отмечены существенно более высокие по сравнению с депонированными формами нейролептиков первого поколения частота достижения ремиссии и количественные показатели удовлетворенности проводимым лечением. Кроме того, существенно улучшилась собственная оценка пациентов по шкале общего впечатления о клиническом состоянии (Clinical Global Impression) и шкале гло-

бальной оценки активности (Global Activity Evaluation Scale) ($p < 0,05$) (рисунок). Доказана также способность ризперидона длительного действия существенно снижать (по сравнению с другими нейролептиками) частоту госпитализаций⁹.

В заключение профессор Н.Г. Незнанов отметил, что результаты исследований, в которых принимали участие больные шизофренией, а также опыт коллег, работающих в других областях медицины, позволяют утверждать, что инъекционные длительно действующие препараты обладают определенными преимуществами использования в амбулаторной практике.



Профессор С.Н. Мосолов

Достижение и удержание ремиссии как основная цель амбулаторного лечения больных шизофренией

Основными целями лечения многих психических расстройств (в том числе шизофрении) являются достижение ответа на терапию или редукция и стабилизация симптомов, а также наступление состояния ремиссии, в котором симптоматика будет оставаться на стабильно низком уровне, а качество жизни больного – на стабильно высоком. Профессор, д.м.н., руководитель отдела терапии психических заболеваний Московского научно-

исследовательского института психиатрии Сергей Николаевич МОСОЛОВ уточнил, что американские специалисты также выделяют третью (наиболее сложную в достижении) цель терапии – обеспечение состояния функциональной автономии, понимаемого как выздоровление. Конечно, о полном излечении шизофрении в медицинском смысле слова речь пока не идет, но социальное выздоровление вполне достижимо. В этой связи большое значение приобретают критерии оценки эффективности проводимой терапии и ремиссии. Однако единых критериев ремиссии применительно к шизофрении пока не существует. Между тем выработка четкого и однозначного определения ремиссии и критериев ее достижения необходима как для самих пациентов и их родственников, так и для врачей, исследователей и организаторов здравоохранения. Первые смогли бы сформу-

лировать ожидания от терапии, определить для себя понятие «выздоровление» и сформировать адекватное отношение к болезни. Для медицинских работников определение ремиссии означало бы упрощение интерпретации результатов исследований и сравнения результатов различных работ, а также создало определенные преимущества в плане разработки алгоритма лечения и формирования долговременного прогноза. В настоящее время в клинической психиатрии имеются два основных подхода к классификации симптоматики шизофрении. Российская классификация предполагает использование категориального принципа, который позволяет дифференцировать ремиссии в зависимости от стойкости достигнутого терапевтического эффекта и по параметрам тяжести остаточных позитивных расстройств. Среди недостатков такого разделения можно выделить

⁸ Guil-lena R.S., Barquero C.N., Noguera V.J. Long-acting risperidone injection versus conventional depots in chronic psychotic patients: a 54 month study // European Congress of Neuropsychopharmacology. Amsterdam, 2010. Poster P.c.3.032.

⁹ Grimaldi-Bensouda L., Rouillon F., Astruc B. et al. Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS) // Schizophr. Res. 2012. Vol. 134. № 2–3. P. 187–194.



Сателлитный симпозиум компании «Янссен»

высокую степень субъективизма при диагностике, отсутствие характеристики функционирования и четкого временного критерия, игнорирование современных многофакторных моделей симптоматики шизофрении.

На Западе получил распространение-dimensionalный подход к определению ремиссии, который распределяет заболевание на пересекающиеся между собой множества симптомов. На этом подходе базируются международные критерии ремиссии. Они оценивают выраженность психических нарушений по 8 показателям шкалы PANSS: бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинации, необычное содержание мыслей, манерность и позирование, припулненный аффект, социальная отгороженность и нарушение спонтанности и плавности речи. Ремиссией считается состояние, когда каждый из этих симптомов у пациента отсутствует или выражен слабо на протяжении 6 и более месяцев. Эти критерии не учитывают степень социальной дезадаптации и когнитивных нарушений в период ремиссии. Кроме того, они имеют глобальный недифференцированный характер и игнорируют возможность достижения ремиссии при некоторых особых и менее благоприятных клинических формах и типах течения шизофрении.

Выходом из сложившейся ситуации могла бы стать адаптация критериев, в которых бы учитывались отдельные клинические формы и типы течения заболевания с учетом дифференцированной оценки социального функционирования с использованием квантифицированных шкал.

С.Н. Мосоловым и соавт. было проведено исследование, в котором оценивалась возможность применения международных критериев ремиссии в отечественной амбулаторной психиатрической

практике¹⁰. Кроме того, в исследовании апробировались стандартизированные клинико-функциональные критерии ремиссии при шизофрении на основе комбинирования категориального и dimensionalного подходов.

В исследование были включены 203 больных шизофренией и шизоаффективным психозом с двух участков ПНД № 21 г. Москвы. В ходе работы проводились сравнение и валидизация критериев ремиссии на независимой популяции амбулаторных больных шизофренией и шизоаффективным психозом. Хотя отобранные больные были относительно стабильны, по международным критериям в состоянии ремиссии находился лишь 31% пациентов, что указывает на ограниченную применимость данных критериев в российской практике. В ходе работы, однако, были установлены факторы, влияющие на возможность достижения ремиссии по данным критериям. Было обнаружено, что более благоприятный тип течения расстройства, а также более высокий уровень глобального функционирования увеличивали вероятность достижения ремиссии. Наличие психопатологической наследственности уменьшало вероятность симптоматической ремиссии.

Кроме того, в ходе исследования были выделены отдельные симптомы, являющиеся ключевыми для различных клинических вариантов заболевания. Для каждого симптома был определен порог выраженности по шкале PANSS, а для каждой клинической формы – порог уровня социальной адаптации по шкале личного и социального функционирования (Personal and Social Performance scale, PSP). Затем полученную шкалу сравнили с международной. Оказалось, что международная шкала практически не диагностирует ремиссию у больных многими формами ши-

зофрении, например параноидной или резидуальной, в то время как новые критерии этих недостатков оказались лишены. В целом разработанные российскими исследователями критерии оказались более чувствительными и валидными.

Пациенты на одном из участков продолжили получать традиционную антипсихотическую терапию, а стабильные больные на втором – переведены на наиболее адекватную терапию атипичным антипсихотиком пролонгированным рисперидоном (Рисполепт Конста). Через 6 месяцев частота достижения ремиссии по клинико-функциональным критериям была сопоставимой, однако уже через 12 месяцев наблюдения пролонгированный рисперидон показал сравнительно большую эффективность. По сравнению с контрольной группой в группе пролонгированного рисперидона уменьшилась выраженность всех кластеров симптоматики PANSS. В группе пролонгированного рисперидона отмечалось более выраженное улучшение социального и повседневного функционирования. Таким образом, перевод стабильных амбулаторных больных на монотерапию пролонгированным атипичным антипсихотиком ассоциировался с большей редукцией симптоматики и более значимым улучшением социального функционирования по сравнению со стандартной антипсихотической терапией.

В целом валидизация разработанных клинико-функциональных критериев ремиссии показала, что они охватывают больший процент стабильных состояний по сравнению с международными и лучше согласуются с отечественным подходом к определению и типологии ремиссий при шизофрении. Кроме того, стандартизированные клинико-функциональные критерии дифференцированно учитывают возможность достижения ремис-

психиатрия

¹⁰ Мосолов С.Н., Потапов А.В., Дедюрина Ю.М. и др. Валидизация международных критериев на популяции амбулаторных больных // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 5. С. 71–75.



ВНПК «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии»

сии при различных вариантах диагноза по МКБ-10 и являются более строгим интегративным стандартом оценки состояния и эффекта проводимой терапии, акцентируя внимание врачей-психиатров на психопатологической симптоматике, актуальной в этот период заболевания, а также социальном и повседневном функционировании пациентов.

Таким образом, ремиссия при шизофрении – это клинически значимый и достижимый результат терапии, а также новая цель длительной поддерживающей терапии с возможностью дальнейшего улучшения состояния и социального функционирования стабильных пациентов. Однако надо помнить, что чем качественнее ремиссия, тем чаще не соб-

людается режим и тем выше риск рецидива. Повысить приверженность терапии можно путем проведения психообразовательных курсов (например, школ для пациентов), а также подбором наиболее оптимального режима терапии (например, заменой пероральных препаратов для ежедневного приема длительно действующими инъекционными формами).



Профессор
Л.Н. Горобец

Совместный доклад представили руководитель отдела психиатрической эндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии, профессор, д.м.н. Людмила Николаевна ГОРОБЕЦ и научный сотрудник отделения биологической терапии психических больных Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, к.м.н. Дмитрий Николаевич КОСТЕРИН.

Как известно, эффективность психотерапии оценивается по двум основным группам критериев: эффективность (способность препаратов купировать психотическую симптоматику и препятствовать развитию рецидивов, а также симптомоспецифичность) и переносимость (в эту группу симптомов включаются побочные и токсические эффекты препарата, а также его седативное действие). Профессор Л.Н. Горобец напомнила, что оп-

Применение инъекционных пролонгированных антипсихотиков: от теории к практике

тимальный результат лечения может быть достигнут, только если во внимание принимаются показатели и эффективности, и переносимости.

В истории фармакотерапии психических заболеваний можно выделить 4 основных этапа: появление пероральных антипсихотиков первого поколения, разработка их пролонгированных форм, появление пероральных антипсихотиков второго поколения и, наконец, синтез и внедрение пролонгированных форм антипсихотиков второго поколения. Если раньше успехом терапии считалось купирование позитивных симптомов шизофрении и предотвращение обострений заболевания, то сегодня главной задачей лечения является высокая приверженность лечению, а также улучшение социального функционирования и качества жизни пациентов.

Со временем были преодолены и основные недостатки психофармакотерапии. Сначала психиатров в наибольшей степени беспокоила ограниченная эффективность имеющихся препаратов в отношении нейрокогнитивного дефицита, негативных и депрессивных симптомов шизофрении, а также плохая переносимость. Позже, с появлением антипсихотиков второго поколения, на первый план вышла необходимость предупреждения побочных эффектов, в том числе нейроэндокринных дисфункций, вклю-

чающих гиперпролактинемия и метаболические нарушения.

Эффективность антипсихотической терапии со временем повышалась сразу по двум направлениям: появление антипсихотиков второго поколения улучшило переносимость, а разработка пролонгированных форм упростила контроль приема препаратов. При проведении длительной терапии пролонгированные антипсихотики демонстрируют ряд преимуществ перед традиционными препаратами. Так, они обеспечивают непрерывность терапевтического воздействия и более высокую эффективность за счет более стабильной и низкой концентрации препарата в крови, более низкой суммарной дозы и отсутствия эффекта «первого прохождения через печень», характерного для перорального применения. Кроме того, терапия пролонгированными препаратами позволяет осуществлять надежный контроль за их приемом и подразумевает регулярное посещение врача.

Сегодня на территории Российской Федерации зарегистрирован ряд инъекционных антипсихотиков второго поколения, в том числе препараты рисперидона Рисполепт Конста и палиперидона Ксеплион. Благодаря тому что концентрация палиперидона в крови после инъекции ниже, чем в центральной нервной системе, уменьшается частота развития нейроэндокринных дисфункций

Более половины пациентов, страдающих шизофренией, не соблюдают рекомендуемый режим терапии¹



По сравнению с пероральными препаратами лечение пролонгированными инъекционными антипсихотиками позволяет:

- пациентам дольше оставаться на терапии²
- улучшить показатели социального функционирования²
- снизить частоту госпитализаций²



Ксеплион - новый пролонгированный, инъекционный препарат для введения **1 раз в месяц**³ – помогает контролировать основные симптомы заболевания⁴⁻⁶, снижает риск рецидива⁴ и дает Вашим пациентам шанс сохранить свое будущее

Перед назначением внимательно прочитайте инструкцию по применению препарата Ксеплион



Профилактика рецидивов, основа для будущего



ВНПК «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии»



К.м.н.
Д.Н. Костерин

на фоне применения препарата. Это не избавляет врача от необходимости контроля пролактинемии, но повышает безопасность лечения, в том числе снижая риск увеличения массы тела.

Эффективность и безопасность антипсихотического препарата определяется, разумеется, не только лекарственной формой, но и химической формулой действующего вещества, а также фармакокинетическими особенностями препарата. На примере палиперидона пальмитата (Ксеплион) Д.Н. Костерин рассмотрел необходимость строгого соблюдения инструкции по применению препарата, поскольку более половины случаев неэффективности терапии связано с ее неадекватным применением.

Палиперидона пальмитат является практически нерастворимым

эфиром пальмитиновой кислоты и палиперидона. В процессе диспергирования палиперидона пальмитата в жидкости образуются наночастицы с увеличенной площадью поверхности. После введения палиперидона пальмитата изотонический водный буфер легко проникает в мышечную ткань, и нерастворимые частицы палиперидона пальмитата локализуются в месте инъекции в виде агломерата. Частицы палиперидона пальмитата очень медленно растворяются в межклеточной жидкости, перед тем как подвергаются гидролизу эстеразами мышечной ткани до пальмитиновой кислоты и действующего вещества палиперидона. Следует подчеркнуть, что палиперидон расщепляется только в мышечной ткани, поэтому недопустимо его введение в жировую ткань. В этой связи пальмитат назначается в виде однократной инъекции в дельтовидную или в верхний наружный квадрат ягодичной мышцы. Для того чтобы избежать введения палиперидона пальмитата в жировой слой дельтовидной мышцы, следует использовать иглу с поправкой на массу тела (короткая игла для пациентов весом < 90 кг, длинная игла для пациентов весом ≥ 90 кг). Предлагается несколько схем лечения новым антипсихотиком Ксеплионом. Так, полный единовременный отказ от приема предшествующего нейролептика

и обычное титрование дозы нового препарата могут использоваться у пациентов с низким риском обострения психоза или суицида. Стабильным амбулаторным пациентам рекомендовано постепенное снижение дозы предшествующего нейролептика одновременно с наращиванием дозы нового антипсихотика («перекрест» может продолжаться от 1 до 4 недель). Наконец, амбулаторным пациентам с высоким риском обострения и госпитализированным пациентам с коротким периодом стабилизации состояния, нуждающимся в смене терапии из-за побочных эффектов, назначается двойная терапия, затем доза предшествующего нейролептика постепенно уменьшается. Выбирая схему перехода на новый препарат, следует учитывать также, какой антипсихотик пациент получал ранее, поскольку резкая отмена некоторых нейролептиков может привести к развитию рикошетного психоза. Таким образом, на российском рынке существуют современные эффективные и безопасные антипсихотики для применения в амбулаторной клинической практике, обеспечивающие приверженность терапии и высокое качество жизни. По сравнению с традиционной антипсихотической терапией использование длительно действующих препаратов, при условии их адекватного применения, обеспечивает достижение и поддержание ремиссии.

Заключение

Современный этап развития психиатрии ознаменован появлением нового поколения психотропных средств, обладающих качественно более высокой эффективностью и переносимостью. Отказ от традиционных антипсихотических средств в пользу современных атипичных антипсихотиков пролонгированного действия во многих случаях позволяет достичь

состояния ремиссии и продлить период полноценного социального функционирования пациентов с шизофренией и отсрочить или предотвратить их инвалидизацию. Кроме того, длительно действующие препараты позволяют повысить приверженность терапии, тем самым снижая риск рецидива заболевания. Увеличение числа пациентов в ремиссии естественным образом снижает число больных,

нуждающихся в госпитализации, что уменьшает общие расходы на лечение шизофрении.

В России сегодня зарегистрированы современные длительно действующие антипсихотические препараты Рисполепт Конста и Ксеплион, выпускаемые компанией «Янссен», признанным лидером на рынке психотропных лекарственных средств. Использование этих препаратов позволяет во многих случаях достичь состояния ремиссии при минимуме нежелательных эффектов от применения. *

18-20 НОЯБРЯ 2013
ГК «РЭДИССОН
СЛАВЯНСКАЯ»
МОСКВА



**ВСЕРОССИЙСКИЙ
ФОРУМ
РУКОВОДИТЕЛЕЙ
УЧРЕЖДЕНИЙ
СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Здесь получают знания
для эффективного управления

Организатор



Открытый Диалог
Знания для эффективного управления

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

Партнеры

eventvision



forum-zdrav.ru



Памяти профессора Валерия Владимировича АЛЕКСЕЕВА

27 августа 2013 г. на 64-м году жизни скоропостижно скончался доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Валерий Владимирович Алексеев.

Свой профессиональный путь Валерий Владимирович начал еще в студенческие годы, работая фельдшером в системе скорой медицинской помощи. Тогда же на последних курсах института в лаборатории патологии вегетативной нервной системы Первого МОЛМИ им. И.М. Сеченова под руководством А.М. Вейна он выполнил первую самостоятельную научную работу, посвященную нарушениям памяти при неврозах.

После окончания института в 1974 г. Валерий Владимирович пришел, теперь уже в качестве научного сотрудника, в ту же лабораторию, где и проработал, в течение 7 лет. Областью его исследований были нейро-психосоматические взаимоотношения при гипертонической болезни в цикле «бодрствование – сон». В 1980 г. под руководством А.М. Вейна он защитил кандидатскую диссертацию «Церебральные механизмы начальных стадий гипертонической болезни».

В 1981 г. Валерий Владимирович перешел на работу в Центральный научно-исследовательский институт рефлексотерапии. Здесь он продолжил исследования, касающиеся неврогенной регуляции сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии и нейроциркуляторной дистонии, а также изучал механизмы действия акупунктуры при этих расстройствах.

С 1985 по 1988 г. Валерий Владимирович работал неврологом в Алжире в госпитале в г. Скигда. После возвращения в Москву он продолжил клиническую работу в качестве заведующего невро-

логическим отделением ЦКБ Академии наук СССР.

Таланты клинициста, исследователя, педагога в полной мере проявились, когда Валерий Владимирович в 1994 г. вернулся в свою alma mater – на кафедру нервных болезней лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова. Здесь он прошел путь от ассистента кафедры до одного из ведущих ее профессоров, курируя созданное тогда в клинике отделение боли и заболеваний периферической нервной системы. Этому способствовало его отличное владение нелекарственными методами лечения – иглорефлексотерапией, мануальной диагностикой и терапией, а также знание медицинской психологии и психофизиологии.

С этого времени клиническая, исследовательская и образовательная деятельность Валерия Владимировича была посвящена проблеме боли. В 2006 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Хронические головные боли. Клиника, патогенез, диагностика». Им были изучены клинические особенности и патофизиология различных первичных и вторичных головных болей – мигрени, головных болей напряжения, цервикогенных, сосудистых, посттравматических цефалгий. Была показана роль тригемино-васкулярной и тригемино-цервикальной систем в их патологиях.

Валерий Владимирович предложил новый взгляд на роль артериального и венозного компонентов внутричерепной сосудистой системы в патогенезе

хронических головных болей. В дальнейшем вместе со своими аспирантами он развил эти патофизиологические концепции.

Валерий Владимирович занимался также вопросами клиники, патогенеза, лечения скелетно-мышечных болей при патологии позвоночника и суставов, невропатических болей, в частности при комплексном регионарном болевом синдроме. Его отличала оригинальность подходов к научным проблемам и трактовке трудных клинических ситуаций. Валерий Владимирович – автор более 250 научных публикаций, в том числе коллективной монографии «Головная боль». Он был одним из инициаторов и соавтором первого в нашей стране руководства для врачей и студентов «Боль». Это руководство родилось из элективного курса для студентов «Неврогенные болевые синдромы», который он курировал.

Валерий Владимирович был искусным педагогом, умел увлечь студентов нашей трудной специальностью. Немало его учеников выбрали неврологию своей врачебной профессией, некоторые стали кандидатами и докторами наук. Он был одним из организаторов Российского общества по изучению боли, членом редколлегии «Российского журнала боли» и других журналов.

В памяти его друзей и коллег Валерий Владимирович остался как веселый, добрый, творчески одаренный человек, талантливый врач и исследователь, много сделавший, но, к несчастью, многого не успевший сделать.

*Николай Николаевич ЯХНО,
академик РАМН, заслуженный деятель
науки РФ, доктор медицинских наук,
профессор кафедры нервных болезней
лечебного факультета, директор
научно-образовательного клинического
центра неврологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова*



MANAGE PAIN УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

4-я Международная междисциплинарная конференция



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

22-23 НОЯБРЯ 2013 г.

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

managepain.ru



ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ





КОНВАЛИС

габапентин

капсулы 300 мг № 50



Рег. уд. ЛС-001576

-  *Подтверждённая эффективность**
-  *Доступная стоимость курсового лечения*
-  *Благоприятный профиль безопасности*
-  *Наличие анксиолитического действия*

* Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., «Российский медицинский журнал», 2009г.