



НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

№ 22, 2014





НЕ СТОИТ БОЛЬШЕ ЖДАТЬ!

снижение на
↓ 61%

относительного риска развития
обострений рассеянного склероза
в год по сравнению с интерфероном
бета-1а в/м¹

Краткое описание ГИЛЕНИЯ®

Лекарственная форма. Финголимод. Капсулы 0,5 мг. **Показания.** Ремиттирующий рассеянный склероз (РС) – для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности. **Дозы и способ применения.** Одна капсула 0,5 мг внутрь 1 раз в сутки. Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов с нарушенными функциями почек, у больных с легкими и умеренными нарушениями функции печени. **Противопоказания:** Выявленный иммунодефицитный синдром. Повышенный риск оппортунистических инфекций, в том числе у иммунокомпрометированных пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию в настоящее время или в прошлом. Активные фазы тяжелых инфекций, хронических инфекций (гепатиты, туберкулез). Выявленные злокачественные новообразования в активной фазе, за исключением базально-клеточной карциномы. Тяжелые поражения печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Гиперчувствительность к финголимоду или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Эффективность и безопасность применения препарата Гиления® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. **Предосторожности.** Необходимо проводить ЭКГ исследование перед приемом первой дозы препарата и в конце 6-часового периода наблюдения после приема первой дозы. Необходимо измерять АД и ЧСС каждый час в течение 6-часового периода наблюдения. При возобновлении терапии препаратом после перерыва более 2 недель после первого месяца лечения необходимо проведение мониторинга сердечно-сосудистой деятельности, как после приема первой дозы. В течение первых 2 недель терапии после перерыва в 1 день и более рекомендуется проводить процедуры, характерные для первой дозы. Если перерыв в терапии составил более 7 дней, то подобные процедуры рекомендованы в течение 3-4 недель после возобновления терапии. В случае возникновения симптомов брадикардии или атриовентрикулярной блокады 2 степени и выше или если через 6 часов после окончания введения препарата ЧСС соответствует самому низкому значению в течение всего периода наблюдения или ЧСС <45 ударов в минуту, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением, пока симптомы не исчезнут или не будут устранены надлежащими мерами. Следует обеспечить мониторинг в течение ночи если через 6 часов после окончания введения препарата интервал QTc ≥500 мс. Пациенту, которому требуется дополнительное медикаментозное вмешательство после введения первой дозы, показан мониторинг до следующего утра. После приема второй дозы препарата стратегия контроля состояния может быть такой, как описано выше. Препарат Гиления® не должен применяться у пациентов с атрио-вентрикулярной блокадой второй и выше степени, у пациентов с синдромом слабости синусового узла, сино-атриальной блокадой из-за риска развития угрожающих жизни нарушений сердечного ритма. Препарат Гиления® также не рекомендован к применению у пациентов с подтвержденной ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда или остротой сердца в анамнезе, а также у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, цереbroваскулярными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, тяжелым нелеченным синдромом апноэ во сне, так как выраженная брадикардия опасна для таких пациентов. Поскольку применение препарата Гиления® приводит к снижению частоты сердечных сокращений и, таким образом, к удлинению интервала QT, препарат Гиления® не следует применять у пациентов с существующим удлинением интервала QT (QTc >470 мс (женщины) или >450 мс (мужчины)). При необходимости применения препарата у данной категории пациентов необходима консультация кардиолога перед началом терапии для выбора оптимального мониторинга сердечной деятельности возможно до утра следующего дня. Не рекомендуется применять препарат Гиления® у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, кальциевые блокаторы, снижающие ЧСС, а также другие средства, снижающие ЧСС. У таких пациентов перед назначением препарата Гиления® необходима консультация кардиолога и требуется подобрать терапию, не снижающую ЧСС. При отсутствии такой возможности необходимо тщательный мониторинг. После приема первой дозы, уменьшение частоты сердечных сокращений начинается в течение часа с максимальным снижением через 6 часов. Сердечный ритм возвращается к исходному уровню спустя

1 месяц

регулярного приема препарата. Учитывал возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, следует соблюдать осторожность при применении финголимода вместе с противовирусными средствами, иммунодепрессантами (в т.ч. глюкокортикостероидами) или иммуномодуляторами. Продолжительность лечения глюкокортикостероидами и их дозу при одновременном применении с финголимодом следует корректировать, основываясь на клинических данных. При применении препарата Гиления® возможно применение краткосрочных курсов глюкокортикостероидов (5 дней). Пациенты, не имеющих в анамнезе документально подтвержденных данных о перенесенной ветряной оспе или вакцинации против Varicella zoster (VZV), до начала терапии обследуются для выявления антител к VZV. При отсутствии антител вакцинация проводится за 1 месяц до начала терапии во избежание поствакцинальных осложнений. На фоне терапии и 2 месяца после ее окончания отмечается снижение числа лимфоцитов, что приводит к повышению риска развития инфекций. Необходимо соблюдать предосторожность у пациентов ≥65 лет (опыт применения ограничен). Требуется особое наблюдение за пациентами с развивающимися симптомами инфекционного заболевания, при необходимости следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии. Для возобновления терапии оценивается соотношение «польза/риск». На фоне терапии препаратом Гиления® возможно развитие отека макулы, особенно у пациентов с наличием увеита в анамнезе и сопутствующим сахарным диабетом. Рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до лечения, в первые 3-4 месяца, затем регулярно у пациентов из группы риска. В случае развития отека макулы лечение препаратом следует прекратить. С осторожностью используется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. При развитии выраженного поражения печени терапия прекращается. Необходимо соблюдать осторожность при переводе пациента с натализумаба на финголимод из-за длительного периода полувыведения натализумаба. **Взаимодействие.** Не рекомендуется совместное применение препарата Гиления® с антиаритмическими препаратами Ia класса (например, хинидин, прокаинамид) или II класса (например, амиодарон, соталол). Не рекомендуется начинать терапию финголимодом на фоне лечения кальциевыми блокаторами, снижающими сердечный ритм (верапамил, дилтиазем, извабрдин и др.), а также другими препаратами, способствующими снижению ЧСС (например, дигоксин). С осторожностью использовать с противовирусными, иммуносупрессивными или иммуномодулирующими во время и спустя 2 месяца после окончания терапии. С осторожностью при смене терапии у пациентов, ранее получавших лекарственные препараты, подавляющие иммунную систему, такие как катализумаб или микомонитор. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами. Во время терапии препаратом, а также в течение 2х месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной. **Побочное действие.** Очень часто (>10%): инфекции, вызванные вирусом гриппа, синусит, головная боль, диарея, боль в спине, повышение активности «печеночных» ферментов, кашель. Часто (1-10%): бронхит, опоясывающий лишай, отрубевидный лишай, грибковая инфекция, брадикардия, головноекружение, мигрень, астеня, экзема, кожный зуд, увеличение концентрации триглицеридов в плазме крови, одышка, нечеткость зрения, повышение артериального давления, лейкопения, лимфопения. Нечасто (<1%): пневмония, макулярный отек. Редко (0,01-0,1%): синдром обратимой задней энцефалопатии. **Пост-маркетинговые наблюдения:** изолированные случаи полной АВ-блокады, спонтанно разрешающейся, наблюдались в течение 6 часов после приема препарата. **Форма выпуска.** Капсулы 0,5 мг, по 7 или 14 капсул в блистер из ПВХ/ПВДХ. По 2 или 7 блистеров по 14 капсул (календарная упаковка), по 1 блистеру по 7 капсул (перфорированный блистер) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ / NOVARTIS PHARMA AG, SWITZERLAND, MANUFACTURED BY NOVARTIS PHARMA STEIN AG, SWITZERLAND.

1. E. Havrdova et al. Clinical and magnetic imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing -remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. ECTRIMS 2011, p473. <http://www.postersview.com/ECTRIMS2011/view.php?nu=386>

Глубокоуважаемые коллеги!

Долгие годы основным двигателем прогресса в клинической неврологии была нейровизуализация, позволившая поднять на чрезвычайно высокий уровень диагностику заболеваний нервной системы, мониторировать их течение и эффективность проводимого лечения, предсказывать исходы, вырабатывать меры профилактики. На рубеже веков казалось, что этот локомотив будет определять дальнейшее развитие неврологии еще не одно десятилетие. Но появились геномные и постгеномные, а также клеточные технологии, а затем и современные методы нейрореабилитации. Последние, развиваясь на основе новейших достижений научно-технического прогресса, сделали возможным коренным образом изменить традиционные взгляды на восстановление нарушенных в результате сосудистых и иных катастроф двигательных и когнитивных функций мозга, расширили наши представления о пределах пластичности головного мозга, дали надежду на возвращение в общество миллионам больных.



В предлагаемом Вам номере «РМЖ», посвященном актуальным вопросам неврологии, представлены самые современные технологии в области нейрореабилитации, в частности транскраниальная магнитная стимуляция и роботизированная терапия с использованием экзоскелетов. Их эффективность уже доказана данными метаанализов и результатами мультицентровых плацебо-контролируемых исследований, что позволяет рекомендовать активное внедрение данных технологий в практику. Роботизированные методы реабилитации двигательных нарушений помогают решить одну из главных проблем – осуществление многократного однотипного повторения паттерна движений, приближенных к физиологическим, что практически невозможно выполнить в ходе рутинных занятий лечебной гимнастикой. Транскраниальная магнитная стимуляция дает уникальную возможность проводить неинвазивную стимуляцию головного мозга, и тем самым модулировать процессы нейропластичности, т. е. активно вмешиваться в восстановительный процесс, направляя его в нужное русло.

Особого внимания заслуживает также метод зеркальной терапии, основанный на теории активизации нейронов коры головного мозга при иллюзии движений в паретичных конечностях, создаваемой с помощью зеркала. Интересно, что зеркальная терапия, изначально изобретенная для лечения фантомных болей, показала свою эффективность и при таком плохо поддающемся лечению состоянии, как постинсультный болевой синдром, что также позволяет рекомендовать данный метод кинезотерапии для широкой клинической практики, учитывая, прежде всего, его невысокую себестоимость и возможность выполнения пациентом самостоятельно в домашних условиях.

Нет сомнений в том, что нейрореабилитация будет развиваться и дальше. Одними из самых перспективных направлений являются транскраниальная магнитная стимуляция и другие методы неинвазивной стимуляции мозга, позволяющие проникнуть вглубь процессов, происходящих в больном мозге, с целью последующей его ревитализации.

Сегодня мы стоим перед приоткрытой в будущее дверью, за которой находится малоисследованное пока явление – мозг здорового и больного человека, понять и эффективно лечить который является нашей сверхзадачей.

***И.о. директора НЦН РАМН, чл. -корр. РАН,
д.м.н., профессор М.А. Пирадов***

Содержание:

Главный редактор номера – чл.-корр. РАН, профессор М.А. Пирадов

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

Вступительное слово М.А. Пирадов	1561	Применение цитиколина в остром периоде ишемического инсульта: от доказательной медицины к реальной клинической практике М.А. Домашенко, М.А. Пирадов, Д.В. Сергеев, М.Ю. Максимова	1609
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		Фармакотерапия когнитивных нарушений различного генеза: современное состояние и перспективные направления Е.А. Ушкалова, А.В. Ушкалова	1613
Зеркальная терапия в нейрореабилитации М.А. Назарова, М.А. Пирадов	1563	Хондропротекторы в лечении болевого синдрома С.В. Прокопенко, Е.Г. Шанина, М.М. Петрова	1619
МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА		Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения в терапии расстройств сна Г.Н. Бельская, С.Б. Степанова	1622
Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, Ю.Е. Коржова, Н.А. Супонева, Л.А. Черникова, М.А. Пирадов	1567	КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА		Опыт применения леветирацетама в комбинированной терапии фокальной эпилепсии Г.Г. Авакян, М.А. Богомазова, И.И. Журавлева, А.М. Исмаилов, Е.Г. Комелькова, Л.Н. Лесинкер, Ю.И. Логвинов, О.В. Отческая, С.В. Петров, Ю.В. Рублева, Ю.В. Соломатин, А.М. Теплышева, Т.Н. Удовиченко, Е.А. Хромых, Р.К. Шихкеримов, М.М. Шомахова	1628
Головная боль напряжения: современное состояние проблемы А.В. Сергеев	1573	Боль в нижней части спины – новые патогенетические подходы к терапии А.Н. Бойко, А.В. Лебедева, И.А. Щукин, А.В. Болотов, С.Р. Зейналова, А.М. Исмаилов, С.В. Петров, Р.К. Шихкеримов	1633
К вопросу о профилактике церебрального инсульта С.В. Котов, Е.В. Исакова, В.В. Козьякин, Ю.А. Белова	1582	СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕВРОЛОГИИ	
Туннельные синдромы А.С. Котов, Ю.В. Елисеев	1586	Кардионеврологические аспекты медикаментозной профилактики ишемического инсульта А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина	1639
Роботизированные и механотерапевтические устройства для восстановления функции руки после инсульта А.С. Клочков, Л.А. Черникова	1589	Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики С.С. Вялов	1644
Принципы лечения болей в спине. Роль витаминов группы В В.А. Балязин	1593	ДИАГНОСТИКА	
Ребаунд-феномен и восстановление активности рассеянного склероза при прекращении терапии финголимодом С.В. Котов, Т.И. Якушина, В.Ю. Лиждвой	1596	Традиционные и перспективные методы оценки риска инсульта Е.А. Широков	1649
Профилактика ишемического инсульта у больных с атеротромбозом М.М. Танащян, О.В. Лагода	1600	Клинические тесты и задачи	1654
ФАРМАКОТЕРАПИЯ			
Комплаентность и качество терапии болезни Альцгеймера при приеме Мемантала В.А. Куташов, А.С. Самсонов	1603		
Роль миорелаксантов в лечении спастичности А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова	1605		

Зеркальная терапия в нейрореабилитации

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

М.А. Назарова, чл.-корр. РАН, профессор М.А. Пирадов

Введение

По данным ВОЗ, инсульт является одной из основных причин инвалидности в России, странах Европы и США (WHO, 2008). Наиболее частыми и актуальными после инсульта являются двигательные нарушения: так, гемипарез встречается примерно у 85% больных, переживших инсульт [1], до 75% пациентов продолжают испытывать трудности при использовании руки через 1 год после инсульта [2], а среди пациентов с нарушением двигательной функции ноги к независимой ходьбе после реабилитации может вернуться только половина больных [2]. Важными проблемами, затрудняющими двигательную реабилитацию после инсульта, являются: 1) болевой синдром – до 50% пациентов испытывают боли в руке в первый год после инсульта, наиболее часто встречается боль в области плеча и комплексный региональный болевой синдром (КРБС) 1-го типа; 2) синдром одностороннего сенсорного игнорирования (неглект) – около 40% пациентов после инсульта в правом полушарии и около 20% больных после инсульта в левом полушарии страдают односторонним неглектом в остром периоде [2].

В последние годы постоянно появляются новые методики, способствующие восстановлению движения после инсульта. Однако большинство современных методов двигательной реабилитации являются дорогостоящими и/или требуют постоянного участия инструктора на протяжении многих недель и поэтому малодоступны для использования пациентами в домашних условиях. Четкой доказательной базы, свидетельствующей о преимуществах одних подходов двигательной реабилитации над другими, до сих пор нет, однако известно, что основными принципами двигательной реабилитации должны быть: высокая интенсивность и повторяемость цель-ориентированных заданий в сочетании с обратной связью [3].

В качестве средства обратной связи, которое помогает пациенту увидеть свою позу во время занятий, при двигательной реабилитации давно и активно используется зеркало. Однако зеркальная обратная связь может быть использована и как самостоятельный метод лечения.

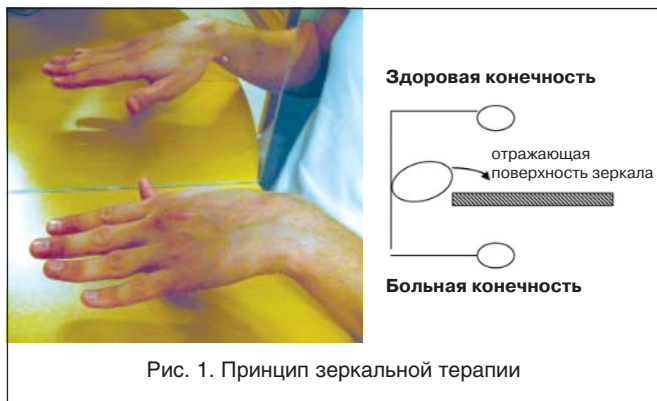


Рис. 1. Принцип зеркальной терапии

Зеркальная терапия (ЗТ) – это новый доступный метод восстановления движения, а также лечения болевых синдромов путем создания искусственной зрительной обратной связи. Принцип ЗТ весьма прост: перед пациентом с односторонними двигательными/сенсорными нарушениями ставится зеркало с отражающей поверхностью в сторону здоровой руки или ноги (рис. 1).

Пациент смотрит в зеркало в сторону своей больной конечности и видит в нем отражение здоровой. При выполнении двигательных и сенсорных заданий здоровой конечностью ее зеркальное отражение чаще всего воспринимается как сама больная конечность, и у пациента возникает ощущение, что больная рука/нога работает как здоровая. Основными условиями использования ЗТ являются односторонность нарушения, возможность видеть в зеркале движение здоровой конечности и достаточная сохранность когнитивных функций (способность больного удерживать внимание на отражении в зеркале). Очевидные плюсы ЗТ заключаются в простоте использования и доступности данной реабилитационной технологии, которая может самостоятельно применяться пациентом в домашних условиях [4].

История открытия

Метод зеркальной зрительной обратной связи был предложен в начале 90-х гг. XX в. проф. В. Рамачандраном для лечения фантомных болей (рис. 2) [5]. Его исследовательской группой через несколько лет было описано использование метода ЗТ для двигательной реабилитации больных после инсульта [6].

Методика зеркальной терапии

Общим правилом для проведения процедуры ЗТ является условие, что ничто не должно визуально отвлекать больного (например, на отражающейся в зеркале руке не должно быть браслетов, часов и колец). Зеркало

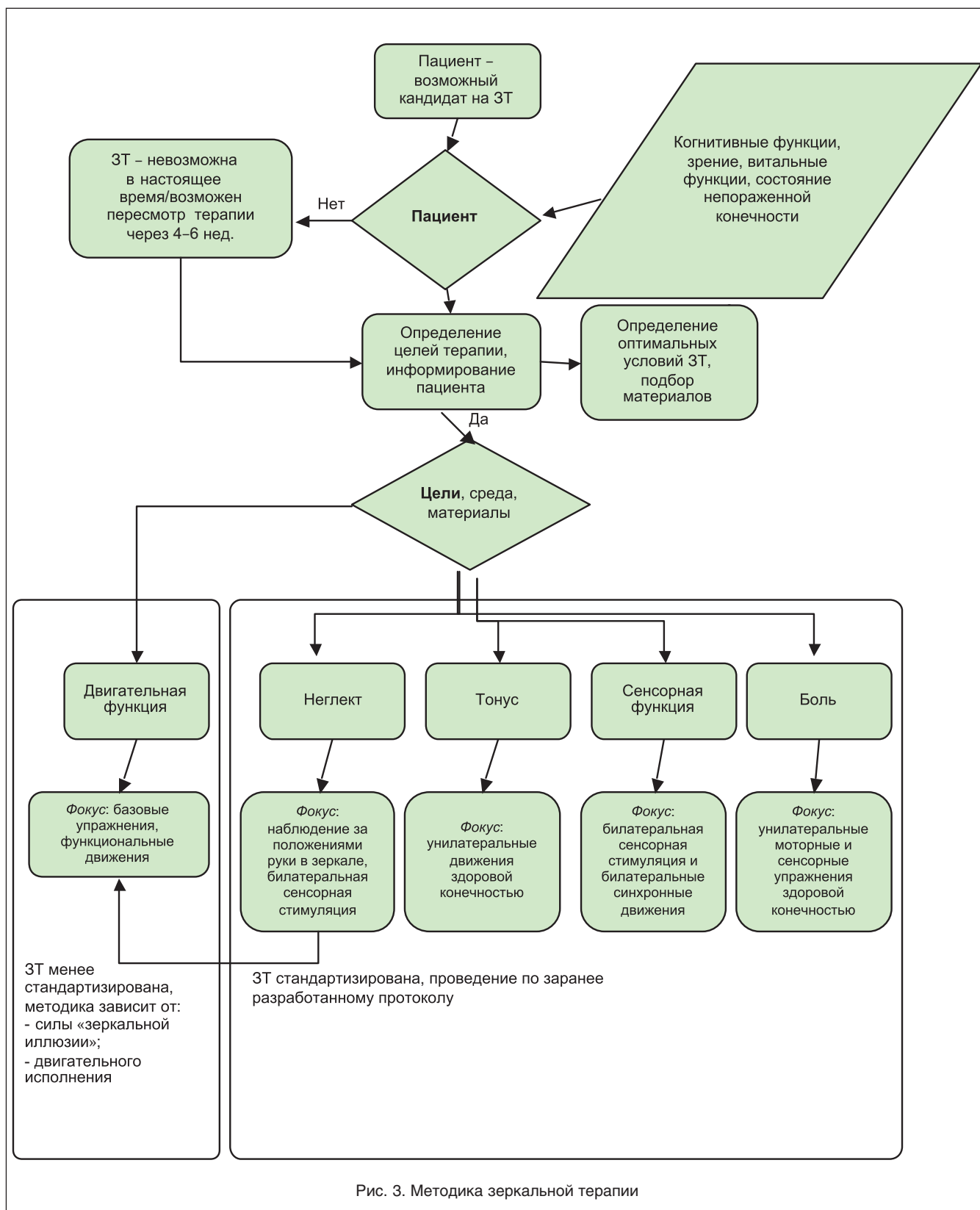


Рис. 2. Открытие метода зеркальной терапии

должно быть достаточно большим, чтобы в нем полностью отражалась здоровая конечность, а пораженная конечность была бы полностью скрыта. В настоящее время существует много вариантов методики проведения ЗТ. В некоторых исследованиях пациентов просили двигать только здоровой конечностью, в других – обеими конечностями синхронно, насколько возможно, и представлять движение больной конечности в полном

объеме, в некоторых случаях инструктор помогал движению больной конечности [2, 3, 6, 9].

Четких данных, позволяющих точно определить наиболее успешный вариант проведения ЗТ у конкретного больного, на настоящее время нет. Для практического использования в зависимости от целей терапии была разработана схема выбора варианта ЗТ (рис. 3) [3].



Длительность проведения ЗТ также варьируется. По некоторым данным, наиболее успешным вариантом является длительное (несколько месяцев) проведение коротких сессий ЗТ несколько раз в день (каждая процедура проводится не дольше периода времени, при котором пациенту удается испытывать ощущение (иллюзию) движения больной конечностью как здоровой). В большей части исследований эффективности ЗТ проводилась в режиме: 30-минутный сеанс 1–2 р./сут 5 дней в неделю [4].

Возможные механизмы

Принципы действия ЗТ ясны не до конца. В настоящее время рассматривается ряд возможных механизмов действия технологии ЗТ для лечения болевых синдромов и восстановления движений после инсульта.

Предполагается, что с помощью зеркальной обратной связи создаются условия несоответствия между сигналами проприоцептивной и зрительной сенсорных систем. О важности конфликта между информацией от разных анализаторов известно еще с 60-х гг. XX в. из работ гештальт-психологов [7]. Особенность человеческого восприятия состоит в том, что зрительная информация важнее, нежели проприоцепция и тактильная чувствительность [7]. Таким образом, используя наиболее важную для мозга визуальную связь, удастся соединить посылаемый эфферентный стимул с положительным зрительным подкреплением («конечность двигается», «конечность двигается без боли», «прикосновение к конечности не вызывает боли») [7].

Первый возможный механизм действия ЗТ в восстановлении движений – это участие в растормаживании структурно сохраненных, но функционально неактивных областей пораженного полушария. Хорошо известно, что в первые дни и недели после инсульта объем поражения кортикофугальных волокон за счет отека белого вещества больше, чем истинный размер очага, что может приводить к развитию «заученного» паралича (в англ. *learned paralysis*), даже после исчезновения отека. Многие исследования, посвященные изучению механизмов действия зеркальной обратной связи, базируются на гипотезе, что зеркальная иллюзия должна повышать возбудимость или активацию «зеркальной» первичной моторной коры, ипсилатеральной по отношению к движущейся руке [4, 11–13]. На здоровых добровольцах было показано, что зеркальная иллюзия приводит к возникновению в сенсомоторной коре «зеркального» полушария осцилляций, характерных исключительно для проприоцептивного контроля реального движения [14]. В Научном центре неврологии РАМН совместно с МЭГ-центром МГППУ в настоящее время проводится исследование этого феномена у больных с гемипарезом после инсульта, получающих ЗТ.

Вторым возможным механизмом ЗТ является активация так называемых «зеркальных нейронов», активирующихся как при выполнении действия, так и при наблюдении за данным действием. Зеркальные нейроны были впервые обнаружены в вентральной премоторной коре у макака в начале 90-х гг. группой Rizzolatti [15]. Зеркальные нейроны участвуют во взаимодействии различных модальностей: зрения, проприоцепции, слуха и моторных команд, что дает возможность предполагать их возможную роль в механизме действия ЗТ у больных после инсульта.

Третьим вероятным механизмом ЗТ является стимуляция моторного воображения с помощью визуальной обратной связи. При ЗТ визуальная положительная обратная связь добавляется к воображению. К настояще-

му времени эффективность моторного воображения (мысленного выполнения) движения для формирования двигательных навыков, как у здоровых людей, так и при патологии, уже была показана в ряде работ [16, 17]. ЗТ является способом обучения моторному воображению больных и может быть использована самостоятельно, а может применяться в комплексе с другими технологиями, основанными на воображении движения, такими как, например, реабилитационная технология мозг-компьютер интерфейс.

Область применения зеркальной терапии

Изучение эффективности ЗТ ведется уже около 20 лет. К настоящему времени эффективность ЗТ показана для двигательной реабилитации больных с гемипарезом после инсульта и при кинезофобии после хирургических вмешательств на руке, для лечения болевых синдромов, таких как фантомные боли или КРБС 1-го и 2-го типов, а также для уменьшения одностороннего неглекта. Изучается эффективность ЗТ при таких состояниях, как фокальная дистония и таламические боли после инсульта, остеоартрит, односторонние тригеминальные боли, односторонние проявления болезни Паркинсона [7]. Первые работы, описывающие принципы и возможность клинического применения ЗТ, были опубликованы группой В. Рамачандрана в 1990-х гг. [5–7]. В последние 10 лет интерес к реабилитационной технологии ЗТ резко возрос и ее эффективность в клинике, так же как и механизмы ее действия, стали изучаться многими исследовательскими группами [4, 7].

Зеркальная терапия в реабилитации после инсульта

В 1999 г. было проведено первое плацебо-контролируемое пилотное исследование эффективности ЗТ у больных после инсульта [6]. В настоящее время во всемирной базе данных клинических испытаний (<http://clinicaltrials.gov>) зарегистрировано 23 исследования, посвященных изучению эффективности ЗТ, и более половины из них посвящены применению ЗТ для двигательной реабилитации больных после инсульта. Результаты применения ЗТ у больных с гемипарезом после инсульта, обобщенные в Кокрановском обзоре от 2012 г. [2], свидетельствуют о значительной эффективности ЗТ для восстановления движения в верхней и нижней конечностях, позитивном эффекте ЗТ относительно постинсультного болевого синдрома и синдрома одностороннего неглекта и продолжительности этих эффектов при повторной оценке через 6 мес. [2].

В НЦН РАМН совместно с МЭГ-центром МГППУ в настоящее время проводится исследование ЗТ у больных с гемипарезом в руке после инсульта, направленное на определение группы пациентов, для которой ЗТ является наиболее эффективной. Изучение предикторов успешного применения ЗТ у больных проводится с использованием картирования моторных карт руки с помощью МРТ-навигабельной транскраниальной магнитной стимуляции и оценки осцилляцией, обнаруженных при зеркальной иллюзии у здоровых лиц при проведении зеркального тренинга [14].

Зеркальная терапия при фантомной боли

По данным разных авторов, от 50% до 80% лиц, перенесших ампутацию конечности, страдают мучительными болями в области фантома [7]. Фантомные боли (ФБ) – это часто встречающийся и серьезный болевой синдром. Пациенты после потери конечности – это, в первую очередь, люди, потерявшие конечность в зонах военных конфликтов, пациенты после дорожно-транс-

портных происшествий, а также больные, страдающие сахарным диабетом, перенесшие ампутацию в связи с трофическими нарушениями. В США частота ампутации конечностей на 2005 г. составляла 1,6 млн человек и, по оценкам, должна достигнуть 3,6 млн к 2050 г.

Причины возникновения ФБ малоизучены и включают как минимум следующие пункты [7]:

- раздражение нервных окончаний (невромы) и ткани шрама в области культы;
- перестройка сенсомоторной коры представительства потерянной конечности;
- несоответствие посылаемой моторной команды и «ожидаемого», но отсутствующего зрительного и проприоцептивного входа;
- «запоминание» острой или хронической боли в конечности, предшествующей ампутации.

Для лечения ФБ применяется множество методов, включая хирургические, ни один из которых не является эффективным для всех пациентов [7]. Патогенетическая направленность применяемых методов также противоречива. Так, невромы считаются наименее значимой причиной возникновения ФБ, но именно они остаются главной мишенью для удаления хирургами [7]. ЗТ впервые успешно была применена именно для лечения ФБ. На настоящее время эффективность ЗТ при ФБ показана в ряде исследований, в первую очередь с дизайном «серия случаев» [7]. В то же время результаты двух рандомизированных исследований эффективности ЗТ при ФБ противоречивы, что в первую очередь связывается с расхождениями относительно проведения методики ЗТ [18]. В настоящее время на базе Национального института психического здоровья США (англ. National Institute of Mental Health) проводится крупное исследование ЗТ у больных с фантомными болями (<http://clinicaltrials.gov>).

Зеркальная терапия при КРБС

КРБС, или по старой терминологии «рефлекторная симпатическая дистрофия», или «каузалгия», – еще один болевой синдром с загадочной этиологией. КРБС проявляется хронической болью в конечности в сочетании с локальными вегетативно-трофическими нарушениями. Впервые эффективность ЗТ для лечения КРБС у больных с неосложненным переломом костей запястья и разрывом плечевого сплетения была продемонстрирована в двух рандомизированных исследованиях в середине 2000-х гг. [7]. Позднее в одном из плацебо-контролируемых исследований эффективность ЗТ по сравнению с плацебо была показана в начале развития КРБС (менее 8 нед.), но не в отношении хронического КРБС (более года) [19]. Интересно отметить, что в этом исследовании в качестве объективного коррелята уменьшения боли вследствие ЗТ оценивалось снижение температуры пораженной конечности. Позднее эффективность ЗТ для снижения выраженности КРБС у пациентов после инсульта была показана, как уже было сказано, в ряде плацебо-контролируемых исследований [2].

Заключение

Эффективность метода ЗТ для лечения болевых синдромов и восстановления движений после инсульта уже доказана в ряде исследований. ЗТ активно применяется в составе комплексной реабилитации после инсульта во многих странах. В нашей стране технология ЗТ только начинает использоваться. Важно еще раз под-

черкнуть, что ввиду простоты, доступности и безопасности данной методики нет никаких причин, по которым она не могла бы быть введена как рутинная процедура в комплекс других методов двигательной нейрореабилитации после инсульта.

Для лечения болевых синдромов, в первую очередь фантомных болей, ЗТ является уникальной доступной неинвазивной технологией, поэтому, несмотря на неполноту доказательной базы относительно эффективности ЗТ при фантомных болях и других односторонних болевых синдромах, представляется необходимым знакомство с технологией ЗТ широкого круга специалистов, работающих с такими пациентами.

Литература

1. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O., Olsen T.S. Recovery of walking function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1995. Vol. 76(1). P. 27–32.
2. Thieme H., Mehrholz J., Pohl M. et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;CD008449. March 14, 2012.
3. Rothgangel A.S., Braun S.M. 2013. Mirror therapy: Practical protocol for stroke rehabilitation. Munich: Pflaum Verlag. doi: 10.12855/ar.sb.mirrortherapy.e2013.
4. Назарова М.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Зрительная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012. Т. 6. С. 36–41.
5. Ramachandran V.S., Rogers-Ramachandran D., Cobb S. Touching the phantom limb // *Nature*. 1995. Vol. 377. P. 489–490.
6. Altschuler E.L., Wisdom S.B., Stone L. et al. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 2035–2036.
7. Ramachandran V.S., Altschuler E.L. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function // *Brain*. 2009. Vol. 132. P. 1693–1710.
8. Brodie E. E., Whyte A., Niven, C.A. Analgesia through the looking-glass? A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a 'virtual' limb upon phantom limb pain, sensation and movement // *Eur. J. Pain*. 2007. Vol. 11(4). P. 428–436.
9. Sutbeyaz S., Yavuzer G., Sezer N. et al. Mirror therapy enhances lower-extremity motor recovery and motor functioning after stroke: a randomized controlled trial // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007. Vol. 88. P. 555–559.
10. Garry M.I., Loftus A., Summers J.J. Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability // *Exp. Brain Res*. 2005. Vol. 163. P. 118–122.
11. Tominaga W., Matsubayashi J., Deguchi Y. et al. A mirror reflection of a hand modulates stimulus-induced 20-Hz activity // *Neuroimage*. 2009. Vol. 46. P. 500–504.
12. Touzalin-Chretien P., Dufour A. Motor cortex activation induced by a mirror: evidence from lateralized readiness potentials // *J. Neurophysiol.* 2008. Vol. 100. P. 19–23.
13. Matthys K., Smits M., Van der Geest J.N. et al. Mirror-induced visual illusion of hand movements: a functional magnetic resonance imaging study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2009. Vol. 90. P. 675–681.
14. Butorina A., Prokofyev A., Nazarova M. et al. Mirror illusion triggers high gamma oscillations in the absence of movement - poster at 20th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2014.
15. di Pellegrino G., Fadiga L., Fogassi L. et al. Understanding motor events: a neurophysiological study // *Exp. Brain Res*. 1992. Vol. 91. P. 176–180.
16. Meister I.G., Krings T., Foltys H. et al. Playing piano in the mind – an fMRI study on music imagery and performance in pianists // *Brain Res. Cogn. Brain Res*. 2004. Vol. 19. P. 219–228.
17. Stevens J.A., Stoykov M.E. Using motor imagery in the rehabilitation of hemiparesis // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003. Vol. 84. P. 1090–1092.
18. Kiabi F.H., Habibi M.R., Soleimani A., Zeydi A.E. Mirror Therapy as an Alternative Treatment for Phantom Limb Pain: A Short Literature Review // *Korean J. Pain*. 2013. Vol. 26(3). P. 309–311.
19. McCabe C.S., Haigh R.C., Ring E.F. et al. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1) // *Rheumatol. (Oxford)* 2003. Vol. 42. P. 97–101.

Современные терапевтические возможности ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в лечении заболеваний нервной системы

К.м.н. А.В. Червяков, А.Г. Пойдашева, Ю.Е. Коржова, д.м.н. Н.А. Супонева,
профессор Л.А. Черникова, чл.-корр. РАН, профессор М.А. Пирадов

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Современная нейрореабилитация занимает особое место в неврологии. В связи с внушительным процентом некурабельных заболеваний неврологического профиля и высокой степенью инвалидизации после перенесенных состояний (инсульт, травма и др.) крайне актуальным является решение вопроса восстановления утраченных функций. В последние годы, помимо усовершенствования имеющегося в нейрореабилитации арсенала методов (ЛФК, роботизированная терапия, массаж, виртуальная реальность, физиотерапия), появляются новые методики, способные улучшить восстановление пациента.

Целительное действие неинвазивной стимуляции мозга было известно еще до нашей эры. Интересен тот факт, что древние римляне и греки использовали для облегчения боли скаотов, обеспечивающих электрический разряд напряжением до 650 вольт, силой тока 1–2 ампер. К этому способу регулярно прибегал император Тиберий для снятия приступов мигрени и подагры.

В современной медицине все более широкое распространение приобретает транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – метод неинвазивной стимуляции мозга, основанный на принципе электромагнитной индукции. Суть данного метода заключается в том, что под воздействием сильного магнитного поля происходит деполяризация мембраны нервных клеток коры головного мозга.

В последние 10–20 лет в клиническую практику вошла новая технология – ритмическая ТМС (рТМС). Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция – вид ТМС, при котором генерируется сразу серия импульсов частотой от 1 до 100 Гц. Разделяют два основных режима рТМС: низкочастотная и высокочастотная (рис. 1). При низкочастотной магнитной стимуляции происходит снижение возбудимости нейронов коры головного мозга, а при высокочастотной – повышение [Chen et al., 1999].

Низкочастотная стимуляция (<1 Гц) ингибирует (снижает) активность зон головного мозга, на которые оказывается воздействие, а высокочастотная стимуляция (>5 Гц), наоборот, их активирует [34]. Физиологический (терапевтический) эффект рТМС и длительное (до 3 мес.) ее последствие традиционно связываются с измене-

нием синаптической пластичности и метапластичности [4]. Общий вид процедуры ТМС показан на рисунке 2.

В литературе увеличивается число публикаций, связанных с использованием рТМС в неврологии. Целью данного обзора является освещение основных протоколов неинвазивной стимуляции мозга с помощью рТМС, обладающих наибольшей степенью доказанности. При написании использовались данные метаанализов по применению рТМС при заболеваниях нервной системы, протоколы крупных рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований и Европейские руководства по безопасности и эффективности использования рТМС в неврологии [67, 99].

Депрессия

Исторически сложилось так, что рТМС впервые начала применяться на пациентах с психиатрической патологией, в частности с депрессией, как аналог электротерапии, имеющей большое число побочных эффектов.

К настоящему времени в базе данных PubMed при поиске по ключевым словам rTMS/TBS AND depression определяется 786 публикаций, включая 61 плацебо-

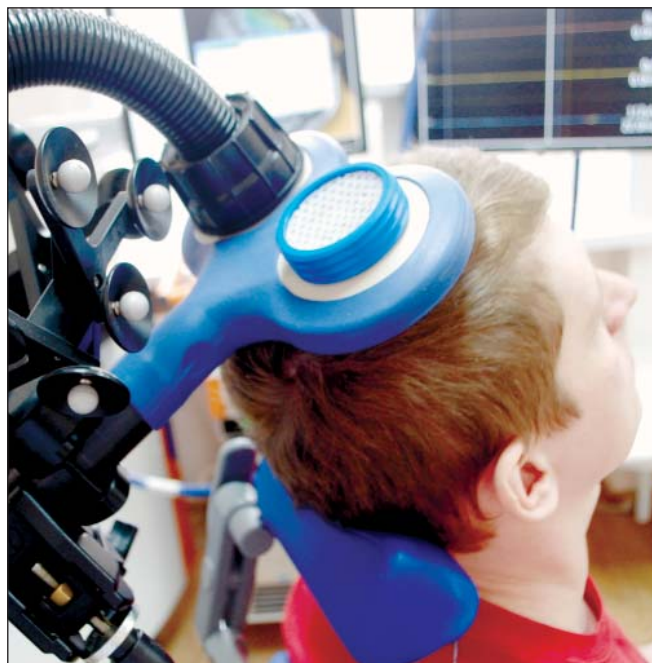
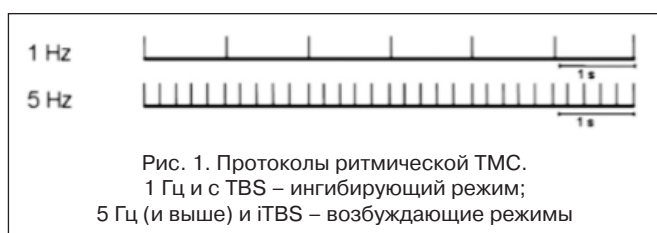


Рис. 2. Общий вид процедуры ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

контролируемое исследование. Общий охват пациентов – 3682 человека.

В 1997 г. на группе из 12 пациентов с фармакорезистентной депрессией была показана эффективность рТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры по сравнению с имитацией стимуляции [36]. В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором принимал участие 301 пациент с резистентной депрессией без поддерживающей фармакотерапии во время стимуляции. Была показана эффективность длительной (20–30 сеансов в течение 4–6 нед.) высокочастотной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) по сравнению с имитацией стимуляции [90, 91].

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) зарегистрировало использование данного протокола в лечении униполярного депрессивного расстройства у взрослых при отсутствии эффекта или недостаточной эффективности использования одного антидепрессанта в минимальной (или выше) терапевтической дозе и длительности в течение данного депрессивного эпизода. В России также проводились исследования по эффективности применения рТМС дорсолатеральной префронтальной коры при депрессивных расстройствах [1], в которых показана ее высокая эффективность.

В 2009 г. был опубликован метаанализ, посвященный оценке эффективности высокочастотной стимуляции левой DLPFC в лечении депрессивных расстройств [103]. В данный анализ были включены 30 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. В эти исследования вошли 1184 пациента. Было показано, что рТМС достоверно превосходит имитацию стимуляции в лечении депрессии.

В качестве альтернативы высокочастотной рТМС некоторыми исследователями предлагалось использовать другой протокол – низкочастотную стимуляцию правой DLPFC [101]. Однако результаты проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований оказались противоречивыми. Если в исследованиях W.M. Stern и соавт. [111] и S. Pallanti и соавт. [92] была показана эффективность низкочастотной рТМС правой DLPFC, то исследования J. Норрнер и соавт. [43] и C.D. Kauffmann и соавт. [53] не продемонстрировали достоверных различий по сравнению с имитацией стимуляции. Наиболее вероятно, причиной таких различий послужила недостаточная мощность проведенных исследований [80].

В 2010 г. D.J. Shutter провел метаанализ исследований эффективности низкочастотной стимуляции правой DLPFC в лечении депрессии, в котором показал, что в группе активной стимуляции наблюдается достоверное снижение баллов по классическим шкалам оценки депрессивного расстройства. В 2013 г. опубликован другой метаанализ исследований эффективности рТМС правой DLPFC [14], по данным которого показана эффективность данного вида стимуляции, сравнимая с использованием антидепрессантов и высокочастотной рТМС левой DLPFC.

На основании проведенных Европейской группой экспертов исследований установлен максимальный уровень доказательности – А – для высокочастотной стимуляции левой DLPFC и уровень В – для низкочастотной стимуляции правой DLPFC, что позволяет в настоящее время широко применять рТМС при депрессии в клинической практике.

Нейрореабилитация после нарушений мозгового кровообращения

Теоретическое обоснование использования неинвазивной стимуляции мозга при реабилитации после ин-

сульта заключается в возможности данной методики изменять возбудимость отдельных регионов коры и функциональное взаимоотношение этих регионов. Как известно, после нарушений мозгового кровообращения (НМК) в значительной мере меняется взаимоотношение первичной моторной коры (M1), премоторной коры (PMC) и дополнительной моторной коры (SMA) двух полушарий. Изменяя возбудимость этих областей коры, можно влиять на протекание нейропластических процессов, происходящих после НМК.

В литературе обсуждается влияние неинвазивной стимуляции мозга на 3 основных симптома: моторный дефицит (гемипарез), афазия и пространственное игнорирование (неглект-синдром). Основной стратегией является увеличение возбудимости пораженного полушария и (или) снижение возбудимости непораженного полушария.

Моторный дефицит

В базе данных PubMed насчитывается порядка 174 публикаций по изучению влияния рТМС на моторные функции после инсульта, в т. ч. 19 плацебо-контролируемых исследований и 3 метаанализа [40, 45, 66], с общим охватом около 500 пациентов. Основные режимы, применяемые в данных работах: низкочастотная стимуляция непораженного полушария и высокочастотная – пораженного.

Одна из первых серьезных работ, показавших терапевтическую эффективность низкочастотной рТМС для моторной функции, была проведена в 2005 г. [78]. Позднее появилось большое число исследований, доказывающих эффективность низкочастотной рТМС в восстановлении моторных функций [29, 38, 86].

Некоторые исследования доказали эффективность высокочастотной стимуляции пораженного полушария при восстановлении моторных функций в острой и подострой стадиях инсульта [54, 56–58, 60]. Дополнительные исследования показали, что рТМС имеет наилучший эффект при локализации очага ишемии в подкорковых образованиях, по сравнению с корковыми очагами [6, 33].

В одном исследовании была показана эффективность двусторонней стимуляции (1 Гц – непораженное полушарие; 10 Гц – пораженное полушарие) у пациентов в хронической стадии НМК. Продемонстрировано достоверное улучшение моторных функций и снижение спастичности [122]. Стоит отметить, что в Научном центре неврологии РАМН в настоящее время проводится открытое слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности ритмической стимуляции мозга у пациентов после инсульта. Согласно предварительным данным, высокочастотная стимуляция пораженного полушария более предпочтительна для снижения спастичности у пациентов, перенесших инсульт; низкочастотная стимуляция достоверно улучшает моторные функции по шкале Fugl-Meyer, а стимуляция обоих полушарий приводит к увеличению повседневной жизненной активности по индексу Бартеля [24, 25, 96].

Как уже отмечалось, многие из описанных выше исследований были включены в 3 метаанализа, проведенных для уточнения характера эффекта ТМС на пациентах с НМК.

В метаанализе, опубликованном в журнале Stroke [45] и включившем 34 публикации (392 пациента), была показана достоверная эффективность рТМС в восстановлении двигательных функций верхних конечностей у пациентов с инсультом. При этом низкочастотная стимуляция здорового полушария оказалась более эффективной, чем высокочастотная непораженного. Наилучший эффект рТМС достигался у пациентов с подкорковым инсультом, по сравнению с локализацией в коре.

Напротив, метаанализ 2013 г. [40], опубликованный в Кохрановской базе данных, свидетельствует об отсутствии достоверного эффекта как низкочастотной, так и высокочастотной стимуляции. Отсутствие эффекта выявлено по показателям индекса повседневной активности Бартеля и шкале ARAT (моторный дефицит). Обзор включил в свой состав 19 триалов с общим числом пациентов 588 человек.

В последнем по этой тематике метаанализе 2014 г., включившем 8 исследований с охватом 273 пациентов, показано, что рТМС (как высокочастотная, так и низкочастотная) достоверно улучшает функции руки и движения пальцев. Однако при этом не происходит достоверных нейрофизиологических изменений (амплитуда вызванного моторного ответа и величина активного моторного порога).

Совокупность данных публикаций и обзоров позволила группе Европейских экспертов присвоить применению низкочастотной стимуляции зоны М1 непораженного полушария у пациентов в хронической фазе инсульта (после 6 мес.) класс доказательности В и уровень С – высокочастотной стимуляции зоны М1 пораженного полушария для пациентов в острой и подострой стадиях инсульта.

Афазия

При поиске в PubMed по ключевым словам rTMS AND aphasia найдено 75 работ, большинство из которых относятся к классу IV (клинические случаи и серии случаев), а также несколько работ III класса (плацебо-контролируемые исследования). Большинство работ используют низкочастотную стимуляцию гомолога зоны Брока в правом полушарии в 45 поле по Бродману, нижней лобной извилины.

Первое контролируемое исследование 2011 г. включало 10 пациентов с различными формами афазии в подострой стадии инсульта [121]. Было показано достоверное улучшение речевых функций при низкочастотной стимуляции нижней лобной извилины правого полушария по сравнению с группой пациентов, у которых проводилась стимуляция вертекса. Позднее этой же группой исследователей данные были подтверждены и доказана глобальная эффективность описанного протокола вне зависимости от формы афазии [42, 117]. В данных исследованиях сеансы стимуляции сочетались с логопедическими занятиями.

Также существует несколько работ об использовании возбуждающих режимов стимуляции на пораженное полушарие. Szaflarski и соавт. (2011) на 8 пациентах с хронической постинсультной афазией показали рТМС с приложением к зоне Брока пораженного полушария. Стимуляция нижних лобных извилин двух полушарий: низкочастотная – правого и высокочастотная – левого у пациентов с хронической постинсультной афазией также показала свою эффективность в улучшении речевых функций [55, 120].

Таким образом, по заключению Европейского совета экспертов, в настоящее время недостаточно данных и крупных исследований для однозначного утверждения об эффективности рТМС в речевой реабилитации после инсульта. Необходимо проведение дополнительных клинических триалов.

Неглект-синдром

Одностороннее пространственное игнорирование (неглект-синдром) встречается у 30% пациентов, перенесших инсульт, и в значительной мере ограничивает их реабилитацию. Большинство работ посвящено использованию ингибирующих режимов рТМС. 4 исследования оценивали эффективность 10-дневного курса низкочастотной стимуляции левой теменной коры [17, 75, 106,

109]. Во всех исследованиях отмечен положительный эффект, но ни одно из них не включало группу имитации стимуляции. Только одно плацебо-контролируемое исследование было проведено в 2013 г. Оно показало высокую эффективность высокочастотной стимуляции правой теменной коры в сравнении с низкочастотной стимуляцией и имитацией стимуляции у пациентов в остром периоде инсульта [62]. Отдельная группа работ посвящена особому ингибирующему режиму – продолженная стимуляция тета-вспышками (сТBS) на противоположное очагу полушарие [20, 64, 87]. Все 3 работы отвечают III классу исследований (рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые) и показывают эффективность сТBS на левую заднюю теменную область в терапии неглект-синдрома. Данный эффект длится в течение периода до 3 нед. после прекращения стимуляции. Описанные исследования позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности С (возможно эффективные) режиму сТBS на левую заднюю теменную область в терапии неглект-синдрома.

Болезнь Паркинсона

В базе данных PubMed найдено 159 публикаций по теме применения рТМС в качестве средства уменьшения симптомов Болезни Паркинсона (БП). Из них 15 контролируемых исследований, включающих 454 пациента с БП, и 1 метаанализ 2009 г., объединяющий 10 исследований и 275 пациентов с БП.

В упомянутом выше метаанализе делается вывод, что высокочастотная стимуляция зон М1 и РМС является эффективным методом улучшения моторных функций при БП по сравнению с низкочастотной стимуляцией [32]. Опираясь на эти данные, Европейская группа экспертов не рекомендует к применению низкочастотную стимуляцию моторных зон при БП.

Что касается высокочастотной стимуляции при БП, первая работа была опубликована Pascual-Leone и соавт. в 1994 г., в ней на 6 пациентах с БП было показано достоверное улучшение движений после подпороговой стимуляции М1 с частотой 5 Гц. После этого данный эффект был подтвержден в 25 независимых исследованиях, доказывающих эффективность высокочастотной рТМС на зону М1 у пациентов с БП. Основной шкалой для оценки терапевтической эффективности является часть III шкалы UPDRS, в которой, в частности, оцениваются скорость движений и ходьбы.

Данные эффекты могут достигаться как при стимуляции одного полушария [15, 31, 63, 71, 107, 108], так и при стимуляции с двух сторон [37, 59, 61]. Наряду с позитивными результатами об использовании высокочастотной рТМС при БП есть ряд работ, показавших негативные результаты [12, 13, 100]. Наличие отрицательных данных не позволило Европейской группе экспертов сделать заключение об однозначной эффективности высокочастотной односторонней стимуляции при БП с применением 8-образной катушки [67].

В этой связи особый интерес представляют работы, касающиеся стимуляции обоих полушарий и с применением катушек индуктивности, стимулирующих большую зону мозга, но менее локально. В работе 2013 г. показано, что двусторонняя высокочастотная стимуляция М1 представительства нижних конечностей достоверно увеличивает скорость ходьбы [Maruo et al., 2013]. В исследовании 2014 г. показано достоверное улучшение моторных функций по шкале UPDRS-III (среднее снижение на 11 баллов) у 27 пациентов с БП после 12 сессий высокочастотной (10 Гц) рТМС с двух сторон с применением Н-койла на зоны М1 и DLPFC [110].

На основании проанализированных публикаций можно сделать заключение, что возможный антипаркинсонический эффект показан для высокочастотной рТМС зоны М1, предпочтительнее с двух сторон, и койлами с увеличенной зоной стимуляции (круглые, Н-койлы). Тем не менее, с учетом противоречивых данных, для присвоения класса доказательности необходимо проведение дополнительных крупных исследований с хорошим дизайном.

Болевые синдромы

Хронические болевые синдромы – достаточно распространенная проблема в мировом здравоохранении. Согласно статистическим данным, до половины всего взрослого населения когда-либо испытывали болевой синдром длительностью более 3 мес., при этом от 10 до 20% пациентов страдают от клинически значимой боли. Хроническая боль с элементами нейропатической встречается у 6–8% взрослого населения [16, 118]. Только у 30–40% больных проводимая фармакотерапия позволяет достичь достаточного обезболивающего эффекта (снижение выраженности болевого синдрома не менее чем на 50% по ВАШ) [27].

рТМС в лечении хронической нейропатической боли

С 2001 г. было проведено 20 исследований с общим числом пациентов 501, в которых оценивалась эффективность высокочастотной рТМС в терапии хронических болевых синдромов различного генеза. Была показана эффективность высокочастотной рТМС по сравнению с имитацией стимуляции. При этом в некоторых работах проводился только один сеанс рТМС и оценка обезболивающего действия осуществлялась непосредственно после стимуляции [8, 10, 49, 68, 70–72]. Однако более важной является оценка долговременных эффектов рТМС, возникающих после проведения нескольких сеансов. В данных исследованиях был продемонстрирован долговременный обезболивающий эффект при хронических нейропатических болях различной этиологии [44, 56, 60], а также при фантомных болях [5].

Опубликовано несколько системных обзоров и метаанализов исследований эффективности рТМС в лечении хронического болевого синдрома [26, 68, 73, 74, 88, 89]. В них подтверждается неэффективность низкочастотной рТМС и эффективность высокочастотной рТМС (уменьшение боли на 1/3 у 46–62% пациентов и более чем в 1,5 раза – у 29% пациентов), возможность получения умеренного долговременного эффекта при использовании протоколов с несколькими сеансами рТМС. В метаанализ [74] вошли данные 5 исследований, общее число пациентов – 149. Исследовалась эффективность рТМС при невралгии тройничного нерва, центральном постинсультном болевом синдроме, травме спинного мозга, повреждении нервного корешка или периферических нервов. В качестве оценки эффективности терапии использовалось снижение интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Как при оценке в целом, так и при разделении на группы в зависимости от этиологии болевого синдрома отмечено достоверное снижение болевого синдрома у пациентов, получавших рТМС по сравнению с имитацией стимуляции. При этом наибольший анальгетический эффект отмечался у пациентов с невралгией тройничного нерва (28,8%), далее – у пациентов с центральным постинсультным болевым синдромом (16,7%), травмой спинного мозга (14,7%), повреждением нервного корешка (10,0%) и периферического нерва (1,5%).

Таким образом, согласно приведенным публикациям и мнению Европейского совета экспертов, высокочастотная рТМС первичной моторной коры (М1) конт-

ралатеральной области боли полушария может быть рекомендована как эффективный метод терапии (уровень доказательности А).

Комплексный регионарный синдром 1-го типа

Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) объединяет чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические расстройства, которые ранее описывались под названием «рефлекторная симпатическая дистрофия» и «каузалгия». КРБС 1-го типа обычно развивается после микротравмы или воздействия в форме длительной иммобилизации (наложение лонгеты, гипса, ушиба, травма мягких тканей конечности и др.). Болевой синдром при КРБС по своей природе является нейропатической болью. В этой связи при данном состоянии рТМС может рассматриваться как эффективный метод терапии.

В рамках данной патологии проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования эффективности рТМС первичной моторной коры в лечении КРБС 1-го типа [95, 97]. В исследовании вошли 32 пациента. В обоих исследованиях показано достоверное уменьшение болевого синдрома непосредственно после сеанса рТМС, однако большая вариабельность длительности долговременного эффекта. Учитывая результаты приведенных выше исследований, высокочастотная рТМС М1 может быть рекомендована как возможная терапия КРБС 1-го типа (уровень доказательности С).

Мигрень

Исследования, посвященные использованию рТМС в лечении мигрени, не так многочисленны и имеют меньшую степень доказательности. Одним из наиболее значительных является слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности рТМС зоны руки первичной моторной коры слева в лечении мигрени 2013 г. [82]. В исследование включены 100 пациентов, проводилось 3 сеанса рТМС с частотой 10 Гц, интенсивностью 70% моторного порога покоя. В группе активной стимуляции показано уменьшение частоты, интенсивности болей, степени инвалидизации пациентов. Клиническое улучшение связывалось с повышением уровня β-эндорфина в плазме крови. Кроме того, проводилось исследование эффективности низкочастотной рТМС вертекса с использованием круглой катушки, показана неэффективность данного протокола. Однако, учитывая отсутствие воспроизводимых контролируемых исследований с большим числом пациентов, ни один из вышеуказанных протоколов не может быть рекомендован как эффективный в лечении мигрени.

Отдельно хочется отметить исследование Lipton и соавт., 2010, которое показало эффективность ТМС затылочных долей одиночными стимулами для купирования мигренозного приступа, сопровождающегося зрительной аурой. На этой основе было разработано портативное устройство, одобренное для клинического применения FDA в 2014 г.

Эпилепсия

Как это ни странно, но стимуляция головного мозга, в некоторых случаях способная вызвать судорожный приступ, может являться и методом лечения эпилепсии. Речь идет, в первую очередь, о фармакорезистентных формах эпилепсии, которых насчитывается порядка 20% среди первично генерализованных форм и до 60% – среди фокальных форм [94].

В базе данных PubMed найдено 102 публикации по применению рТМС при эпилепсии, из них 5 плацебо-контролируемых исследований и 1 метаанализ 2011 г.

Общее число пациентов – 165. Проведенные исследования в своей массе дали противоречивые результаты, включали небольшое число пациентов и были неоднородны по формам эпилепсии. Из пяти упомянутых исследований с группой плацебо [19, 35, 112, 114, 116] только в двух получены достоверные данные о снижении частоты приступов по сравнению с группой плацебо [35, 112].

В метаанализе 2011 г. [46], включившем 11 контролируемых исследований с общим охватом 164 пациента, был сделан вывод о достоверном снижении частоты приступов при низкочастотной стимуляции эпилептического фокуса, при неокортикальных эпилепсиях и корковых дисплазиях.

Опубликованные в настоящее время данные, с учетом всех ограничений, позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности С (вероятно эффективный) низкочастотному режиму стимуляции эпилептического фокуса при его расположении в коре или непосредственной близости от корковой дисплазии.

В завершении этого раздела стоит напомнить, что одним из принципов лечения эпилепсии является непрерывность, и в случае с медикаментозной терапией нерегулярный прием препаратов может вызвать ухудшение течения заболевания, даже эпилептический статус. В случае с рТМС кратность сеансов стимуляции всегда ограничена, а долговременные эффекты рТМС, как правило, не длятся дольше 3 мес. Таким образом, следует с осторожностью применять рТМС при эпилепсии и проводить лечение под контролем эпилептолога.

Тиннит

Тиннит (шум в ухе) – это ощущение звука любой частоты в ухе или в голове в отсутствие внешнего звукового стимула. Этот шум субъективен, т. е. воспринимается только пациентом. Распространенность тиннита достаточно велика и составляет около 10–15% во взрослой популяции [30, 57]. При этом 1,6% пациентов описывают шум в ушах как тяжелый, 2,8% – как умеренный, однако только 0,5% – как оказывающий сильное влияние на привычный образ жизни. Распространенность тиннита не зависит от пола [30].

Было проведено несколько исследований эффективности рТМС в лечении тиннита. В базе данных PubMed найдено 111 статей, включающих 20 плацебо-контролируемых исследований. Общий охват – 601 пациент.

В исследовании M. Anders, 2010 [7] проводилась низкочастотная (1 Гц) стимуляция первичной слуховой коры у 42 пациентов с фармакорезистентным тиннитом. В группе активной стимуляции отмечалось достоверное уменьшение баллов по опроснику тиннита (Tinnitus questionnaire) через 2, 6 и 14 нед. после стимуляции, тогда как в группе имитации стимуляции подобные изменения регистрировались только через 2 нед. В исследовании R.A. Marcondes и соавт., 2010 [79] также показана эффективность низкочастотной рТМС верхней височной коры в терапии тиннита по сравнению с имитацией стимуляции, причем длительность эффекта составляла, как минимум, 6 мес.

В систематическом обзоре Z. Meng и соавт. (2011) проанализировано 5 крупных исследований, в которые вошли 233 пациента. Только в одном исследовании показана эффективность низкочастотной рТМС по сравнению с имитацией стимуляции в улучшении качества жизни пациентов с тиннитом, в других исследованиях статистически достоверных различий получено не было. В двух исследованиях показано достоверное снижение громкости шума, однако суммарное число пациентов в этих исследованиях было невелико. Ни в одном из перечисленных исследований не сообщалось о выраженных побочных эффектах стимуляции.

Таким образом, исследования подтверждают безопасность рТМС для лечения тиннита на протяжении короткого периода наблюдения. Согласно мнению Европейской группы экспертов, низкочастотная рТМС первичной слуховой коры может быть использована в качестве альтернативной терапии шума в ушах (терапия 2-й линии) (уровень доказательности С), однако требуется проведение новых крупных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для разработки более четких критериев отбора пациентов в целях повышения эффективности лечения.

Спастичность

Общепринятое определение спастичности дано Ланцем в 1980 г. (Lance J.W., 1980) – «двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростью-зависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения».

В базе данных PubMed найдено 16 опубликованных исследований по изучению влияния ТМС на спастичность.

ТМС для лечения постинсультной (церебральной) спастичности

Barros Galvão в 2013 г. провел рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности низкочастотной стимуляции зоны М1 (1 Hz) непораженного полушария. После проведения 10 сессий стимуляции и курса лечебной физкультуры (ЛФК) у 90% пациентов после окончания курса стимуляции и у 55,5% во время 4-недельного периода наблюдения отмечалось снижение показателей модифицированной шкалы Ашфорта (МАШ) ≥ 1 балл.

В Научном центре неврологии РАМН в настоящее время проводятся работы по изучению ТМС в нейрореабилитации, о которых мы говорили выше. Нами было отмечено, что снижение спастичности возникает при высокочастотной стимуляции пораженного полушария [24, 25].

На основании разнонаправленных данных в настоящее время нет убедительных доказательств о влиянии рТМС на симптомы церебральной спастичности. Требуется проведение дополнительных исследований.

ТМС для лечения спинальной спастичности

Спинальная спастичность – это синдром спастичности, возникший при наличии повреждения на уровне спинного мозга.

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного Jorgen F. Nielsen в 1996 г., отмечалось снижение уровня спастичности после высокочастотной (25Hz) стимуляции зоны М1 на 18%. Стимуляция проводилась 2 раза в день на протяжении 7 дней.

F. Mori в 2011 г. провел двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с изучением эффективности особого возбуждающего режима стимуляции – iTBS – моторной области ноги и ЛФК на снижение спастичности у пациентов с рассеянным склерозом. В результате авторы отметили снижение уровня спастичности при проведении iTBS или комбинации ТВС и ЛФК.

В результате исследования, проведенного D. Septonze в 2007 г., было получено снижение уровня спастичности после 10 сессий высокочастотной (5Hz) стимуляции моторного представительства ноги.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Natice Kumru в 2010 г., было показано снижение уровня спа-

стичности после высокочастотной стимуляции (20Hz). Стимуляция проводилась 1 раз в день на протяжении 5 последовательных дней.

Полученные данные свидетельствуют о предположительной эффективности высокочастотной стимуляции зоны М1 при наличии очага поражения на уровне спинного мозга (класс С). Тем не менее, Европейская группа экспертов считает необходимым проведение дополнительных крупных исследований для подтверждения уровня доказательности.

Обобщение

В таблице 1 и на рисунке 3 мы суммировали терапевтические протоколы рТМС, доказавшие свою эффективность в терапии и реабилитации заболеваний нервной системы, а также указали уровень доказанности этих эффектов (по состоянию на 2014 г.). Несомненно, результаты новых крупных исследований в дальнейшем позволят изменить степень доказательности для применения рТМС при перечисленных в таблице 1 нозологиях.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день однозначно установлена эффективность рТМС при депрессии и нейропатической боли (уровень доказательности А); низкочастотная рТМС, вероятно, эффективна в нейро-реабилитации инсульта для снижения моторного дефицита (уровень доказательности В); рТМС, возможно, эффективна при БП, лечении неглект-синдрома, КРБС 1-го типа, эпилепсии, шума в ушах, спинальной спастичности (уровень доказательности С). Эти данные позволяют рекомендовать врачам использовать рТМС при данных состояниях в своей практике.

Однако, хотя эффекты рТМС и доказаны во многих исследованиях, но они являются достаточно вариabельными и имеют ограниченную продолжительность. Эти особенности метода, на наш взгляд, стоит модифицировать подходом, который сотрудниками Научного центра неврологии

РАМН был обозначен как «персонализация ТМС-терапии».

Индивидуальная клиническая картина заболевания складывается из структуры самого заболевания (стадии, формы, причины), ответной реакции организма на болезнь (генетическая предрасположенность, защитные механизмы, адаптация) и других внешних условий среды. В этом ключе метод ТМС может выступать как инструмент локального индивидуального модулятора зон коры (активации или ингибирования) в режиме, необходимом данному конкретному пациенту. Такой подход, безусловно, невозможен без применения новых навигационных систем ТМС, которые уже появились на рынке, в т. ч. и в России. Основными особенностями навигационных ТМС является возможность точно локализовать место стимуляции на МРТ конкретного пациента и с точностью до 2 мм поверять место стимула каждый день в течении терапии, а также совмещать данные ТМС, ЭЭГ и фМРТ конкретного пациента. Этот метод уже доказал свою эффективность по сравнению с классической ТМС в ряде работ. Подробнее о навигационной ТМС можно прочитать в нашем обзоре [3].

Применение подхода «персонализация ТМС-терапии», на наш взгляд, может способствовать увеличению эффективности метода и расширению показаний для его применения.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

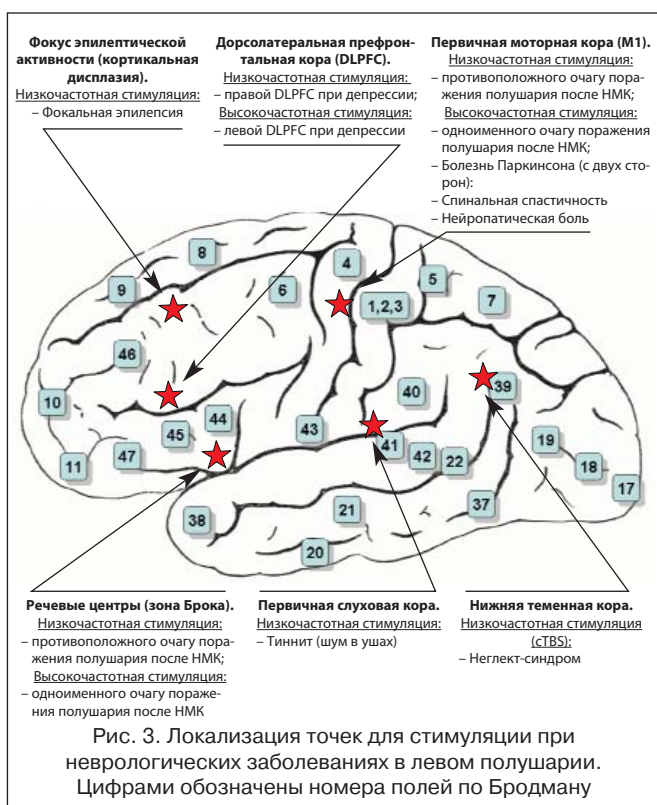


Таблица 1. Основные протоколы терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции

Заболевание / состояние	Протокол стимуляции с наибольшей степенью доказанной эффективности
Моторный дефицит после инсульта	Низкочастотная стимуляция зоны М1 контралатерального очагу поражения полушария в остром и подостром периоде
	Низкочастотная стимуляция зоны М1 контралатерального очагу поражения полушария в хроническом периоде
Постинсультная афазия	Низкочастотная стимуляция правой нижней лобной извилины
	Высокочастотная стимуляция левой нижней лобной извилины
Постинсультный неглект-синдром	Режим сТBS (низкочастотная стимуляция) левой (контралатеральной) нижней теменной коры
Болезнь Паркинсона	Высокочастотная стимуляция зон М1 обоих полушарий
Нейропатическая боль	Высокочастотная стимуляция М1, противоположная стороне боли
Комплексный регионарный синдром 1-го типа	Высокочастотная стимуляция М1, противоположная стороне боли
Эпилепсия	Низкочастотная стимуляция эпилептического фокуса
Тиннит	Низкочастотная стимуляция контралатеральной к шуму в ушах (или левой) височно-теменной коры
Спинальная спастичность	Высокочастотная стимуляция зон М1
Депрессия	Высокочастотная стимуляция левой DLPFC
	Низкочастотная стимуляция правой DLPFC

Головная боль напряжения: современное состояние проблемы

К.м.н. А.В. Сергеев

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Головная боль напряжения (tension-type headache, ГБН) является наиболее распространенным вариантом цефалгий в общей популяции и приводит к существенным социально-экономическим затратам как для пациента, так и для общества в целом [1]. Несмотря на высокую распространенность и социальную значимость, количество исследований, посвященных данной проблеме, по-прежнему ограничено. В отличие от мигрени ГБН зачастую игнорируется неврологами и специалистами по головной боли. Отчасти это связано с предположением, что ГБН – это полностью психологическая и мышечная проблема. До появления в 1988 г. первой международной классификации головных болей (МКГБ) ГБН была известна как головная боль (ГБ) мышечного напряжения, психогенная или психомиогенная, стрессовая ГБ. Во-вторых, длительное время не было согласованного понимания патофизиологии ГБН, что особенно важно для выработки эффективных стратегий терапии и профилактики. Данные последних 10 лет значительно расширили наше представление о механизмах развития и хронизации ГБН и позволили сформировать эффективные подходы к лечению данного расстройства. В настоящее время убедительно показано, что дисфункция центральных ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов играет ключевую роль в развитии, особенно хронической формы, ГБН [2–4].

Клинический анализ симптомов и данных неврологического осмотра является «золотым стандартом» диагностики ГБН [5]. Однако для ГБН характерны наименее специфические клинические проявления (двухсторонняя сжимающая, непальсирующая ГБ легкой или средней интенсивности) среди всех первичных ГБ, что на практике приводит к выраженным трудностям, ошибочной постановке диагноза и назначению необоснованной терапии. Учитывая, что под маской ГБН могут скрываться заболевания, требующие неотложного и активного медицинского вмешательства (нейроинфекции, опухоли, воспалительная ЛОР-патология, глаукома, острые нарушения мозгового кровообращения, патология височно-нижнечелюстного сустава), своевременная и правильная диагностика имеет первостепенное значение.

Классификация

Согласно международной классификации головных болей III пересмотра (МКГБ-III, 2013), выделяют 3 основных подтипа ГБН [5].

1. Нечастая эпизодическая ГБН (НЭГБН) – менее 1 дня в месяц.
2. Частая эпизодическая ГБН (ЧЭГБН) – от 1 до 14 дней в месяц.
3. Хроническая ГБН (ХГБН) – с частотой более 15 дней в месяц.

Подобное разделение ГБН связано с отличиями в патофизиологии, в степени влияния на качество жизни и с различными подходами к терапии. При эпизодической

ГБН (ЭГБН) ведущее значение имеют периферические механизмы боли, для хронической формы заболевания характерна дисфункция центральных звеньев ноцицепции. Соответственно, у пациентов с ЭГБН используются только симптоматические средства, купирующие ГБ, в то время как при частой и ХГБН необходимо назначение профилактической терапии. Это еще раз подтверждает важность правильного сбора анамнеза и оценки характеристик ГБ для постановки диагноза, соответствующего МКГБ-III, и подбора оптимальной терапии.

Каждая форма ГБН подразделяется на два подтипа:

1. С вовлечением перикраниальной мускулатуры.
2. Без вовлечения перикраниальной мускулатуры.

При этом нет убедительных данных, указывающих на различия в нейробиологических механизмах или эффективности терапии между этими двумя подтипами ГБН [5].

Основы патогенеза ГБН

Современные данные указывают на сложный мультимодальный патогенез ГБН с преимущественным вовлечением центральных ноцицептивных механизмов [6]. При этом внешние факторы, реакция мышечного напряжения в ответ на психоэмоциональный стресс, периферическая активация и сенситизация могут играть основную роль в развитии ЭГБН, в то время как нейробиологической основой хронизации ГБН является развитие центральной и периферической сенситизации, дисфункции ноци- и антиноцицептивных систем на фоне избыточной и длительной миофасциальной периферической стимуляции/активации и генетической предрасположенности [4, 7, 8]. В результате при ХГБН стимулы от перикраниальной мускулатуры, которые в норме не воспринимались как болевые, ошибочно интерпретируются как ноцицептивные. На основании широкого разнообразия частоты и интенсивности эпизодов ГБН не только у различных лиц, но и у одного и того же пациента можно предположить, что механизмы боли, значимость периферических и центральных звеньев динамичны и меняются от приступа к приступу. Продолжительный и избыточный сигнал от перикраниальной миофасциальной ткани постепенно приводит к пластическим изменениям на уровне нейронов заднего рога (С2–3) и ядра тройничного нерва (V). В результате усиливается ноцицептивная стимуляция супрасегментарных структур и снижается эффективность ингибирующего контроля, что на фоне дисфункции лимбической системы и добавочной моторной коры приводит к дополнительной активации мотонейронов и еще большему мышечному спазму [3, 6].

Оценка болевых порогов показала наличие распространенной гипералгезии и снижение активности системы диффузного болевого ингибирующего контроля у пациентов с ХГБН. В исследовании с применением МР-морфометрии выявлено снижение серого вещества

в структурах, участвующих в центральном болевом контроле, у пациентов с ХГБН, с прямой корреляцией от длительности заболевания [9, 10].

Данные клинических исследований указывают, что трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и ингибиторы оксида азота (NO-синтазы) вызывают регресс центральной сенситизации и эффективны при ХГБН. Кроме того, низкочастотная электрическая стимуляция также приводит к быстрому регрессу изменений, характерных для центральной сенситизации, и в настоящее время рассматривается как новый перспективный метод лечения ХГБН и других хронических болевых расстройств [3].

Таким образом, повышение чувствительности с развитием сенситизации как центральных, так, возможно, и периферических ноцицептивных звеньев играет ключевую роль в патогенезе ГБН.

Эпидемиологические аспекты ГБН

ГБ – одна из наиболее распространенных причин обращения к неврологу, при этом ГБН является самой частой формой среди всех первичных ГБ [11]. По данным Датского популяционного исследования, годовая распространенность ГБН в возрасте от 12 лет до 41 года составила 86% [12]. Некоторые авторы отмечают рост встречаемости ГБН среди населения [13].

Несмотря на общий высокий уровень распространенности ГБН, в большинстве случаев встречается НЭГБН, т. е. с частотой менее 1 раз в месяц. На основании критериев МКГБ-II (2004) установлена годовая встречаемость различных форм ГБН: НЭГБН – 63,5%, ЧЭГБН – 21,6% и ХГБН – 0,9% [12]. В более раннем североамериканском исследовании показана распространенность ЭГБН и ХГБН 38,3% и 2,2% соответственно [14].

При анализе гендерных отличий показано, что ГБН, особенно частыми эпизодическими и хроническими формами, чаще страдают женщины. По данным одного из наиболее обширных эпидемиологических исследований, распространенность ЭГБН в течение жизни у мужчин и женщин составляет 69% и 88% соответственно [15]. Статистически достоверно мужчины или не страдают ГБН, или имеют НЭГБН, в то время как женщины чаще подвержены ЧЭГБН и ХГБН [16].

Немногочисленны и противоречивы данные по зависимости распространенности ГБН от возраста. В одном популяционном исследовании показано, что наибольшая встречаемость ЭГБН отмечается на 4-м десятилетии жизни [14]. Датские специалисты установили, что частота ГБН с возрастом снижается [15]. Однако другие авторы отмечают сохранение высокой распространенности ГБН (от 20 до 30%) у лиц старше 60 лет [14, 17].

За счет широкой распространенности общее социально-экономическое бремя, вызванное ГБН, даже выше, чем мигрени [11]. В одном из популяционных исследований установлено, что пациенты с ЭГБН в среднем 9 дней в году не выходят на работу по причине ГБ и еще в течение 5 дней имеют выраженное снижение работоспособности, в то время как для ХГБН эти показатели достигают: 27 дней пропуска работы и 20 дней со сниженной эффективностью [14]. Особенно выраженное нарушение активности отмечается у пациентов с ЧЭГБН и ХГБН и коморбидными нарушениями: депрессия, нарушения сна, тревожные и соматизированные расстройства [18].

Несмотря на высокую распространенность, только малая часть пациентов, преимущественно с ЧЭГБН и

ХГБН, обращаются за медицинской помощью. В первую очередь это связано с тем, что большинство лиц имеют НЭГБН с частотой реже 1 раза в месяц, низкой интенсивностью, самостоятельным регрессом ГБ или высокой эффективностью простых безрецептурных анальгетиков и незначительным влиянием на качество жизни. Часть экспертов не рассматривают НЭГБН как заболевание и полагают, что это нормальная реакция организма на внешние факторы, не требующая специального медицинского внимания [19].

Клинические характеристики ГБН

Типичным клиническим проявлением ГБН является двухсторонняя легкая или умеренная ГБ лобно-височной локализации, сжимающего, неппульсирующего характера без сопутствующих симптомов. Как правило, пациенты описывают ГБН образно и неопределенно: «тупая», «ноющая», «тяжесть в голове», «сжимает как тесная шапка», «сдавливает обручем» или «что-то тяжелое давит на голову, шею и плечи». Диагностические критерии ГБН, согласно МКГБ-III, представлены в таблице 1.

В клинической практике следует учитывать, что достаточно редко ГБН может иметь одностороннюю локализацию или пульсирующий характер. Согласно данным популяционного исследования, пульсирующий компонент при ГБН никогда не отмечался у 86% пациентов [15]. В 10% случаев болевой синдром при ГБН мог быть односторонней локализации [20].

Данные дополнительных методов исследований, включая лабораторную, функциональную диагностику, нейровизуализацию, не выявляют каких-либо изменений при ГБН и при классической клинической картине не показаны для проведения.

На практике при осмотре пациента с ГБН обязательным является выявление повышенного напряжения перикраниальной и шейной мускулатуры с помощью пальпации. Как правило, при ГБН отмечается болезненность при пальпации перикраниальных мышц и выявляются триггерные миофасциальные точки. Известна взаимосвязь между напряжением и болезненностью при пальпации мышц скальпа, шейно-воротниковой зоны и частотой и интенсивностью эпизодов ГБН с типичным усилением проявлений в болевой период (рис. 1) [21, 22].

Методика пальпации достаточно проста, осуществляется 2-м или 3-м пальцем с оказанием устойчивого давления на мышцу с вращательным компонентом. Обычно проводят двухстороннюю пальпацию лобных,

Таблица 1. Диагностические критерии ГБН

А. Продолжительность головной боли от 30 мин до 7 дней (при эпизодических формах ГБН), или ГБ может носить постоянный характер (при ХГБН).
Б. Головная боль имеет, как минимум, две из следующих характеристик:
1. двусторонняя локализация;
2. сжимающий / давящий (непульсирующий) характер;
3. интенсивность боли от легкой до умеренной;
4. головная боль не усиливается от обычной физической нагрузки (например, ходьба, подъем по лестнице).
В. Оба симптома из нижеперечисленных:
1. отсутствие тошноты или рвоты (возможно снижение аппетита) или легкая тошнота (только при ХГБН);
2. только один из двух симптомов: фотофобия или фонофобия.
Г. Не связана с другими причинами (нарушениями)

височных, жевательных, крылонебных, грудино-ключично-сосцевидных, подзатылочных, ременных и трапециевидных мышц.

Несмотря на логичность и простоту связи мышечного напряжения и болевого синдрома при ГБН, многочисленные данные указывают на незначительную роль периферического механизма в развитии и поддержании ГБН. Исследования, проведенные *in vivo*, показывают, что мышечный уровень воспалительных медиаторов и метаболитов при ХГБН соответствует норме как в покое, так и при статической нагрузке [23]. Концепция первоначального изменения болевых мышечных порогов как фактора риска развития ГБН также не нашла подтверждения. Интересны данные популяционного проспективного исследования с 12-летним периодом наблюдения пациентов с ГБН. В группе пациентов, у которых за период наблюдения развилась ЧЭГБН, отмечался нормальный уровень мышечного напряжения в начале исследования и достоверное его повышение в конце при отсутствии достоверных изменений уровня болевых порогов [24]. Это указывает, что повышение мышечной болевой чувствительности является следствием частоты эпизодов ГБ, а не каких-либо предрасполагающих факторов, включая генетические, что еще раз подтверждает современную концепцию о ведущей роли центральной сенситизации в развитии и поддержании частых и хронических форм ГБН.

Как известно, стресс и психоэмоциональное напряжение являются основными провоцирующими факторами при ГБН. Однако эти факторы имеют абсолютно схожую распространенность и значение при мигрени [25]. В одном исследовании установлено, что движения головой и в шейном отделе имеют достоверное значение для эпизодической ГБН, а пищевые триггеры, голод, резкие запахи более значимы для пациентов с мигренью [26]. Популяционные исследования показывают, что клинические признаки ГБН схожи у пациентов с мигренью и без, однако частота ГБН достоверно выше у лиц с мигренью [27].

Диагностика ГБН

Диагностика ГБН полностью основана на клиническом осмотре, детальном анализе анамнеза, жалоб пациента и клинических характеристик ГБ. Нет каких-либо дополнительных методов обследования или специфических тестов, подтверждающих диагноз ГБН. При постановке диагноза крайне важно полное соответствие клинических проявлений ГБН критериям МКГБ-III (табл. 1) и отсутствие изменений в неврологическом статусе [5]. Обычно при осмотре выявляются миофасциальные триггерные точки, повышенное напряжение и болезненность при пальпации перикраниальной и шейной мускулатуры. Однако эти проявления неспецифичны для ГБН и могут

отмечаться при различных первичных и вторичных ГБ [28]. При наличии у пациента цефалгии, клинически схожей с ГБН, крайне важно уделить внимание временному параметру болевого синдрома. Нарастание частоты и интенсивности ГБ, хронический прогрессирующий паттерн ГБ требуют особого внимания врача для исключения вторичных причин симптомов.

Критерии диагностики МКГБ-III были разработаны для определения четких и понятных отличий между первичными ГБ: мигрень, ГБН, кластерная ГБ. Можно утверждать, что ни один из видов ауры и вегетативных краниальных проявлений не характерен для ГБН и, соответственно, наличие подобных симптомов у пациента является критерием исключения диагноза. Такие сопутствующие симптомы мигрени, как тошнота или рвота, повышенная чувствительность к свету, звукам и запахам в большинстве случаев не встречаются у пациентов с ЭГБН. Клинические сложности заключаются в том, что фото- или фонофобия (только один из двух симптомов) не исключает диагноз ГБН, а при хронической форме ГБН может отмечаться легкая тошнота. Все это может приводить к значительным трудностям при проведении дифференциального диагноза между легкими приступами мигрени и ГБН.

Как уже говорилось, при стабильном паттерне ГБ в течение 6 и более мес. и нормальных данных неврологического статуса нет показаний для проведения дополнительных методов обследования, включая нейровизуализацию (МРТ и КТ головного мозга). Однако следует помнить основные клинические признаки, указывающие на необходимость детального диагностического поиска при неострых ГБ:

1. Необъяснимые отклонения в неврологическом статусе.

2. Атипичное течение ГБ, особенно прогрессирующий паттерн цефалгии.

Именно МРТ головного мозга с/без контрастного усиления и МР-ангиография показаны для проведения нейровизуализации у пациентов с подозрением на вторичный характер цефалгии. Выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) показано только в экстренной ситуации для исключения субарахноидального кровоизлияния в первые 3 дня заболевания.

В клинической практике основные диагностические сложности возникают, когда мы сталкиваемся с неполным симптомокомплексом ГБН, атипичными чертами заболевания или в случае сочетания признаков различных типов ГБ. Необходимо учитывать высокую значимость активного расспроса, т. к. зачастую при сборе только активных жалоб пациенты с ГБ сообщают не все симптомы.

Дифференциальная диагностика

В клинической практике полезно использовать алгоритм, согласно которому эпизодическая приступообразная ГБ, значительно затрудняющая повседневную активность, с типичной для пациента клинической картиной без отклонений в неврологическом статусе, рассматривается как мигрень. Эта гипотеза нашла подтверждение в исследовании Landmark, в ходе которого было обследовано 1203 пациента с жалобами на периодические ГБ, которые заполняли подробные диагностические дневники для 6 эпизодов цефалгии [29]. Все полученные данные были проанализированы с использованием диагностических критериев МКГБ, установлено, что у 94% пациентов отмечались приступы мигрени (76% – мигрень, 18% – вероятная мигрень), и только 3% соответствовали критериям ГБН.



Рис. 1. Основные источники отраженной мышечной боли при ГБН

Ведение диагностических дневников имеет колоссальную ценность на практике, особенно учитывая, что большинство пациентов с мигренью не полностью описывают симптомы ГБ или затрудняются с ответами на вопросы во время первичного осмотра. По данным исследования Spectrumy, 32% пациентов с ЭГБН диагноз был пересмотрен в пользу мигрени после анализа данных дневников и повторных осмотров [30]. При этом большинство из данной группы впоследствии положительно откликнулись на терапию триптанами.

Зачастую достаточно сложно дифференцировать эпизод ГБН и легкий приступ мигрени без ауры. Например, пациент предъявляет жалобы на одностороннюю, средней и выраженной интенсивности (до 7 баллов по визуально-аналоговой шкале – ВАШ) ГБ давящего, непугсирующего характера, без сопутствующих симптомов, которая не усиливается при обычной физической нагрузке. Согласно критериям МКГБ-III, правомочно установить диагноз как вероятной ЭГБН, так и мигрени. В таких случаях необходимо учитывать всю дополнительную информацию, которую мы можем получить при опросе и осмотре пациента: возраст, пол, дебют заболевания, вероятные триггеры, связь с менструальным циклом, семейный анамнез, эффективность лекарственных препаратов и т. д. По причине недостаточно подробного расспроса пациента часто отмечается гипердиагностика ЭГБН, что еще раз указывает на важность использования дневников ГБ с проспективным анализом клинической картины нескольких приступов.

Дифференциальный диагноз ХГБН обычно проводится с другими формами хронической ежедневной головной боли (ХЕГБ): хронической мигренью, новой ежедневной персистирующей головной болью (НЕПГБ), гемикранией континуа (ГК), а также вторичными цефалгиями [31].

Единственным клиническим отличием между ХГБН и НЕПГБ является дебют заболевания. В обоих случаях ГБ описывается как двухсторонняя, легкой или умеренной интенсивности, сжимающего/давящего, непугсирующего характера, может сопровождаться одним из перечисленных симптомов: фото-, фонофобия или легкая тошнота, не усиливающаяся при обычной физической нагрузке. Однако при НЕПГБ ежедневный характер боли устанавливается сразу с момента дебюта заболевания или в течение первых 3-х дней. Если подобный хронический паттерн ГБ формировался постепенно, то выставляется диагноз ХГБН [5].

При ГК цефалгический синдром носит постоянный односторонний характер, что легко позволяет отличить данное расстройство от ГБН.

Иногда достаточно сложно дифференцировать ХГБН и хроническую мигрень. В этом случае крайне важно предельно точно использовать критерии МКГБ-III. **В практике рекомендуется использовать 3 основные рекомендации:**

1. При ХЕГБ с 8 и более приступами мигрени в месяц выставляется диагноз «хроническая мигрень».
2. Диагностика ХГБН возможна только при условии, что все эпизоды ГБ полностью соответствуют диагностическим критериям.
3. Диагноз сочетанной ХГБН и эпизодической мигрени устанавливается при наличии менее чем 8 мигренозных атак в месяц.

Проведение дифференциального диагноза с вторичными ГБ может быть необходимо как при эпизодической, так и ХГБН.

Одной из важнейших клинических ситуаций является проведение дифференциального диагноза между

ГБН и ГБ при опухолях головного мозга. Болевой синдром при объемных образованиях головного мозга значительно чаще имитирует ГБН, чем мигрень или другие первичные цефалгии. Клинические характеристики ГБ при опухолях в большинстве случаев неспецифичны и зависят от локализации объемного образования, размеров и скорости роста. Примерно у трети пациентов ГБ возникает на ранней стадии опухоли и является одним из первых симптомов заболевания [5]. В то же время сравнительно редко опухоль мозга проявляется только ГБ. При осмотре у большинства пациентов выявляются очаговые неврологические синдромы (афазия, атаксия, парез, нейропсихологические расстройства и др.) и/или развивается судорожный синдром [32, 33]. В тех случаях, когда ГБ вызвана повышением внутричерепного давления, она возникает утром или ночью, может сопровождаться тошнотой и рвотой, ослабевает в течение дня. ГБ может усиливаться при кашле, физическом напряжении, изменении положения головы.

С учетом критической значимости ранней диагностики объемных образований головного мозга онкологическая настороженность должна присутствовать у каждого специалиста, осматривающего пациента с ГБ.

Головная боль при ЛОР-патологии. При синуситах ГБ отличается рядом особенностей [34]. Для нее характерна периодичность с максимальной выраженностью болевого синдрома к середине дня. При фронтитах ГБ локализуется в лобной области, а максимальная выраженность боли приходится на область переносицы. Боль постоянная, в большинстве случаев достаточно интенсивная, особенно при затруднении оттока отделяемого. ГБ усиливается при давлении или постукивании по передней стенке лобной пазухи, при физическом напряжении, кашле, чихании, при поворотах головы, в положении лежа на животе и др. Также важно помнить, что хроническое воспаление в клиновидной пазухе может давать ГБ, крайне схожую с ГБН, но устойчивую к обычной терапии. Диагноз подтверждается при проведении КТ и/или МРТ околоносовых пазух.

Цервикогенная головная боль (ЦГБ). Клиническая диагностика ЦГБ в неврологической практике представляет определенные трудности. Боли в шейном отделе, а также мышечное напряжение являются частыми симптомами во время приступа мигрени и ГБН. В исследовании J. Vlau и соавт. [35] указывается, что 67% пациентов с мигренью испытывают боль и/или напряжение в шее, при этом у 31% данные симптомы отмечаются в продромальном периоде, у 93% – в период атаки и в 31% случаев – в постдромальной фазе. Миофасциальный синдром одинаково часто встречается при мигрени и ГБН, что затрудняет дифференциальную диагностику ГБ. Однако в настоящее время группой экспертов выделены важные отличительные признаки ЦГБ, представленные в таблице 2 [36].

В пересмотренных диагностических критериях особо подчеркивается важность наличия признаков вовлечения шейного отдела, приступов ГБ, вызываемых механическим воздействием, а также облигатного положительного эффекта от блокады анестетиком.

Из редких причин, имитирующих ХГБН, следует помнить о синдроме внутричерепной гипотензии и хроническом менингите, которые могут проявляться клинически схожей ГБ.

Зачастую ХГБН сочетается с избыточным приемом анальгетиков и развитием лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ). Установление факта и уровня злоупотребления анальгетиками является критически важным для проведения эффективной терапии. При

ЛИГБ необходима обязательная отмена препарата из бытового приема, т. к. только после этого возможно ожидать эффекта от проводимой профилактической терапии.

Планирование и составление стратегии эффективной терапии ГБН

Основные подходы к планированию терапии ГБН можно суммировать следующим образом:

1. Постановка правильного диагноза.
2. Выявление соматических и психиатрических коморбидных расстройств.
3. Оценка степени страдания от ГБ.
4. Выявление и контроль триггеров ГБ.
5. Использование дневника ГБ для уточнения клинических характеристик боли, сопутствующих симптомов и триггеров.
6. Формирование реалистичных целей и прогнозов терапии.
7. Оценка эффективности и безопасности использования нефармакологических и/или фармакологических методов терапии, а также выбор длительности лечения.
8. Коррекция психоэмоциональных расстройств как ведущей причины учащения ГБН.
9. Нормализация образа жизни: достаточный сон, рациональный режим работы и отдыха, регулярное питание, достаточное потребление жидкости, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка.
10. Проведение образовательных программ для пациентов с хроническими формами ГБН.

В настоящее время комплексный мультимодальный подход к терапии ГБН является «золотым стандартом» и включает 3 основных направления:

- 1) нелекарственные методы терапии;
- 2) фармакотерапия эпизодов ГБ;
- 3) профилактическое лечение частых и хронических форм ГБН.

Первым шагом является выявление клинического паттерна ГБН. Как часто отмечается ГБ? Какова локали-

зация и продолжительность болевого синдрома? Какие симптомы сопровождают боль? Имеется ли сезонная вариабельность ГБ? Какие основные провокаторы ГБ? Сколько и какие лекарственные препараты пациент получает по причине ГБ в течение недели или месяца? Основные сопутствующие психологические и соматические расстройства? Значительную помощь для точного ответа на данные вопросы оказывает ведение дневника ГБ. Анализ данных дневников ГБ позволяет не только уточнить клинические признаки цефалгии, но и выявить предрасполагающие и провоцирующие факторы с последующей коррекцией в ходе терапии.

Вторым шагом в определении тактики терапии является уточнение степени нарушения повседневной активности ГБ. Важно получить ответы на вопросы: как часто пациент пропускает рабочие дни по причине ГБ, как часто и на сколько снижена его работоспособность и повседневная активность из-за ГБ? Для объективизации полученных данных и контроля за эффективностью терапии рекомендовано использовать специально разработанные анкеты и шкалы. Одним из наиболее удобных на практике является опросник HIT-6 (оценка влияния ГБ на повседневную активность). Степень влияния ГБ на качество жизни является обязательным критерием для выбора адекватной терапевтической стратегии [37].

Когнитивная поведенческая терапия на начальном этапе является одной из важнейших составляющих лечения пациентов с частыми и хроническими вариантами ГБН. Уже на первичном осмотре необходимо объяснить пациенту доброкачественный характер заболевания, его причины, основные провоцирующие факторы, роль психоэмоционального напряжения и стресса, основные цели лечения, а также важность нормализации образа жизни (соблюдение режима сна, регулярное питание и достаточный объем потребления жидкости, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка).

Основные подходы к симптоматической терапии болевого синдрома при ГБН

В большинстве случаев врачи общей практики и неврологи сталкиваются с частыми или хроническими формами ГБН. Нечастая эпизодическая ГБН, как правило, не вызывает нарушений повседневной активности у пациентов и не приводит к обращению за медицинской помощью. Отдельные эпизоды ГБН могут быть кратковременными (30–120 мин) и купироваться самостоятельно на фоне отдыха, использования релаксационных методов, сна. Определение необходимости использования анальгетиков при ГБН зависит преимущественно от степени влияния болевого синдрома на повседневную активность и качество жизни. При длительных эпизодах ГБН необходимо как можно быстрее купировать болевой синдром с целью снижения рисков хронизации ГБ и как можно скорейшего полного восстановления активности пациента.

При ГБН пациенты в основном используют безрецептурные препараты из групп простых (НПВП, ацетаминофен) и комбинированных анальгетиков, руководствуясь собственным или чужим опытом, мнением фармацевта в аптеке, но без каких-либо врачебных консультаций.

Основные рекомендации по симптоматической терапии ГБН [38]:

1. Использовать анальгетики эффективнее в начале эпизода ГБН. Увеличение интенсивности ГБ может приводить к снижению обезболивающего эффекта препаратов и приему большей дозировки.

Таблица 2. Клинические характеристики ЦГБ
Односторонняя головная или лицевая боль без смены стороны или иногда двусторонняя головная боль
Локализация боли в затылочной, лобной, височной или орбитальной области
Головная боль умеренной или высокой интенсивности
Интермиттирующее течение головной боли; боль постоянная или постоянная с эпизодами усиления, продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток
Головная боль преимущественно глубокого давящего характера, непугливающая; пульсирующий компонент цефалгии возможен при сочетании с приступом мигрени
Головная боль провоцируется движениями в шейном отделе позвоночника, при кашле/чиханье, проведении пробы Вальсальвы, а также пальпацией в зоне выхода С ₂ , С ₃ , С ₄ или БЗН
Ограничение объема активных и пассивных движений в шейном отделе
Ассоциированные симптомы, схожие с типичными появлениями приступа мигрени:
<ul style="list-style-type: none"> • тошнота, фото-/фонофобия, головокружение, ипсилатеральные нарушения зрения, • ипсилатеральный отек, преимущественно периокулярной области, слезотечение, инъекция конъюнктивы, иррадиация боли в ипсилатеральную руку

2. Индивидуальный подбор эффективной дозировки анальгетика. В большинстве случаев рекомендуется использование максимальных начальных дозировок с целью предотвращения рецидива болевого синдрома и повторного использования препарата. У некоторых пациентов могут быть эффективны низкие дозы анальгетиков, в таком случае дозировка увеличивается только в случае снижения эффективности обезболивания.

3. Высокий уровень эффективности и снижение общих дозировок анальгетиков обеспечивает применение специальных их быстродействующих форм (например, быстродействующая форма ибупрофена – **Нурофен Экспресс**).

4. С нарастанием частоты ГБ, а также при ХГБН в сочетании с коморбидными психоэмоциональными расстройствами отмечается тенденция к снижению эффективности обезболивающих препаратов. В такой ситуации рекомендовано назначение профилактической терапии. Кроме того, с целью профилактики ЛИГБ необходимо четко ограничить количество употребляемых анальгетиков: содержащих барбитураты – до 3–4 раз в месяц, триптанов – до 9 раз в месяц, простых анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – до 15 доз в течение месяца.

С целью оценки эффективности анальгетиков при ГБН применяются следующие модифицированные критерии:

1. Отсутствие ГБ через 2 ч (максимум 4 ч) после приема препарата.

2. Пролонгированный эффект, отсутствие рецидива ГБ.

3. Полное восстановление повседневной активности пациента в день приема анальгетика.

4. Хорошая переносимость лечения, отсутствие нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Лечение признается неэффективным, если 2 и более из данных критериев не выполняются [39].

Препаратами первого выбора для купирования эпизода ГБН являются простые анальгетики (парацетамол, ацетилсалициловая кислота), а также НПВП (ибупрофен (Нурофен), кетопрофен, напроксен) [38]. Изначально, согласно данным клинических исследований, предполагалась схожая эффективность парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и ибупрофена. Однако большая часть контролируемых исследований указывает на более высокую эффективность ибупрофена при ГБН. В одном из первых рандомизированных исследований был показан высокий анальгетический эффект 400 мг ибупрофена у пациентов с ЭГБН [40]. В ходе двойного слепого плацебо-контролируемого исследования был установлен достоверно более выраженный в сравнении с плацебо обезболивающий эффект 400 и 800 мг ибупрофена у пациентов с ГБН [41]. Сравнительные клинические исследования при ГБН выявили, что ибупрофен в дозе 400 мг достоверно эффективнее по отношению к 1000 мг парацетамола и 500 мг ацетилсалициловой кислоты [42, 43].

Значительный прорыв в обезболивании и купировании ГБ связан с созданием быстродействующих форм НПВП, в частности ибупрофена.

В. Раскман и соавт. установили, что быстродействующий ибупрофен в дозировке 400 мг начинал действовать достоверно раньше парацетамола 1000 мг ($p < 0,001$). При этом через 3 ч от начала приема у 75% пациентов, принявших ибупрофен, по сравнению с 32% на фоне парацетамола, ГБ полностью отсутствовала (рис. 2) [44].

По данным системного обзора, быстроабсорбирующиеся соли ибупрофена действуют достоверно бы-

стрее, имеют более выраженный и пролонгированный анальгетический эффект (рис. 3) [45]. При этом возможно снижение общей дозировки активного вещества, т. к. установлена схожая эффективность 200 мг быстродействующего ибупрофена и 400 мг стандартной формы. Применение быстродействующих форм приводит к достоверно меньшему количеству повторных приемов препарата.

Согласно современным рекомендациям Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS), ибупрофен (дозировка от 200 до 800 мг в зависимости от формы) входит в число препаратов с наивысшим доказательным уровнем А для купирования ГБН [38]. В данную группу также входят парацетамол, ацетилсалициловая кислота, кетопрофен, напроксен и диклофенак. Однако с учетом доказательной эффективности и низкой частоты развития НЛР ибупрофен относится к препаратам первого выбора, особенно его быстродействующие формы.

К препаратам второго ряда относятся комбинированные кофеинсодержащие анальгетики, их использование при ГБН эффективно, но ограничивается высоким риском развития ЛИГБ. По этой же причине не рекомендовано применять при ГБН лекарственные средства (ЛС), содержащие кодеин и барбитураты.

В настоящее время данные проведенных исследований достоверно не показывают эффективности миорелаксантов при ГБН. Соответственно, эти препараты не показаны для купирования ГБН.

Основные причины неэффективности терапии:

1. Диагноз ГБН установлен ошибочно. В данной ситуации возможны как минимум две причины:

1.1. Наиболее часто диагноз ГБН ошибочно выставляется пациентам с мигренью без ауры. Неправильная диагностика в основном связана с поверхностным опросом пациента.

1.2. Значительно реже под маской ГБН протекает вторичная ГБ, что требует проведения тщательного обследования с целью уточнения истинной причины цефалгии.

2. Неправильный подбор фармакотерапии: низкие дозы, поздний прием ЛС в момент наивысшей интенсивности ГБ, индивидуальная непереносимость ЛС.

3. Низкая эффективность анальгетиков при ГБН может быть связана с хроническим характером ГБН и формированием ЛИГБ. В таких ситуациях в первую очередь



**НУРОФЕН® ЭКСПРЕСС - ПРЕПАРАТ
С БЫСТРОЙ АБСОРБЦИЕЙ,
ВЫРАЖЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ И
ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ
БЕЗОПАСНОСТИ ***



В 2 РАЗА **▶ БЫСТРЕЕ****
ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

*Moore RA et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. PAIN (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.08.013>

**По сравнению с таблетками Нурофен 200 мг

Реклама. НПВП. Рег. уд. П N014560/01. Номер материала: 000257 Дата выхода: август 2014 г.
Информация предназначена для медицинских работников

необходимо отменить препарат злоупотребления и начать профилактическое лечение.

4. Нереалистичные ожидания пациентов (например, купирование ГБ в течение 5 мин от начала приема препарата), выраженные сопутствующие психиатрические расстройства (депрессия, тревожные расстройства).

Профилактическая терапия

Профилактическое лечение при ГБН подразделяется на два основных направления: нелекарственная терапия и фармакотерапия. Показанием для назначения профилактической терапии является высокая частота и длительные эпизоды ГБН, а также уровень нарушения качества жизни пациента. При ЧЭГБН и ХГБН обычно требуется использование различных превентивных подходов, особенно в случаях с выраженным нарушением повседневной активности, при сочетании с мигренью и коморбидными психоэмоциональными расстройствами [38].

Основными целями превентивного лечения являются:

1. Снижение частоты, длительности, интенсивности ГБ.
2. Улучшение эффективности симптоматической обезболивающей терапии.
3. Восстановление повседневной активности и качества жизни пациента.

Нелекарственные подходы к лечению ГБН

В ходе лечения ГБН нельзя недооценивать важность немедикаментозных подходов. У большинства пациентов с ГБН отмечается улучшение на фоне применения основных нелекарственных методов: гигиена сна, регулярная оздоровительная спортивная нагрузка, соблюдение режима питания и исключение провокаторов, методы релаксации, биологическая обратная связь (БОС) и когнитивно-поведенческая терапия (табл. 3).

Соблюдение режима сна является неотъемлемой частью профилактики частых эпизодов ГБН. Беспорядочный режим сна, позднее пробуждение и дневной сон в выходные дни, ранний подъем в понедельник зачастую приводят к нарастанию частоты не только мигрени, но и ГБН. Сложно однозначно предположить, что первично: учащение эпизодов ГБН приводит к инсомническим расстройствам или нарушения сна являются причиной частых приступов ГБ. Вероятно, данные изменения взаи-

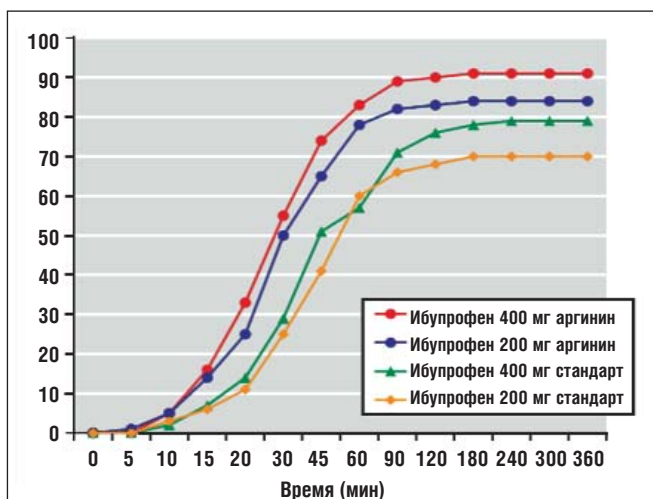


Рис. 3. Число пациентов со значимым снижением боли в зависимости от формы ибупрофена

мосвязаны. На основании клинической практики сформированы рекомендации, согласно которым при наличии частых повторяющихся ГБ обязательной является нормализация сна.

Известно, что регулярная оздоровительная спортивная (преимущественно аэробная) нагрузка положительно влияет на течение ГБН. В исследовании K. Koseoglu и соавт. показано достоверное повышение уровня эндорфинов в плазме крови у пациентов с ГБ при регулярной спортивной нагрузке и улучшение состояния по всем клиническим параметрам [46].

Следует обратить внимание пациентов на потребление кофе и кофеин + тауринсодержащих (включая «энергетики») напитков. Злоупотребление кофеином не только является самостоятельным провокатором ГБ, но и причиной расстройств сна и поведения, тем самым приводя к учащению приступов ГБ. Более того, при отказе от кофе после его регулярного приема возможно развитие ГБ, связанной с отменой кофеина, которая возникает в течение 1–2 дней и может продолжаться до 7 сут [38].

По клиническим наблюдениям и данным контролируемых исследований доказана эффективность использования при ГБН методик БОС. Экспериментальные работы указывают на активацию антиноцицептивных систем с увеличением уровня β-эндорфинов в плазме крови на фоне применения БОС. Показана эффективность теплового и миографического методов БОС при ГБН [47].

Значительный положительный эффект при частых ГБ отмечается при использовании психологической и психотерапевтической коррекции. Доказана эффективность прогрессирующей мышечной релаксации, самогипноза, дыхательно-релаксационного тренинга, аутогенной тренировки, когнитивно-поведенческой терапии, а также ИРТ [48, 49].

Профилактическая фармакотерапия

Прежде чем приступить к профилактической фармакотерапии ГБН, необходимо убедиться в недостаточной эффективности нелекарственных методов лечения. Это имеет важное значение, т. к., по данным сравнительных клинических исследований, поведенческая терапия, дыхательно-релаксационный тренинг, психологическая коррекция, и в особенности БОС, зачастую имеют эффективность, сопоставимую с курсом антидепрессантов [49].

Таблица 3. Нелекарственные методы, рекомендуемые для профилактики и лечения ГБН

1. Гигиена сна
2. Регулярная оздоровительная спортивная нагрузка (предпочтение аэробной нагрузке по 20–30 мин в день)
3. Регулярный режим питания (избегать пропуска приема пищи, полноценный завтрак)
4. Ограничение приема кофеина и стимуляторов
5. Выявление и элиминация триггеров
6. Поведенческая терапия, психотерапевтическая коррекция: <ul style="list-style-type: none"> • биологическая обратная связь (БОС) (ЭМГ, тепловая); • релаксационные методы (прогрессирующая мышечная релаксация, самогипноз, дыхательно-релаксационный тренинг, аутогенная тренировка); • когнитивно-поведенческая терапия
7. Альтернативные подходы (иглорефлексотерапия (ИРТ), фитотерапия, ароматерапия, китайская традиционная терапия)

Учитывая частое сочетание ГБН с тревожными, личностными расстройствами и депрессией, выбор профилактического лечения должен учитывать коморбидную патологию. Препаратами первого выбора являются антидепрессанты (амитриптилин, мirtазапин, венлафаксин), значительно меньше доказательная база у антиконвульсантов (топирамат, габапентин), мышечных релаксантов (tizанидин) и ботулинического токсина типа А [38]. При этом топирамат (100 мг/сут в 2 приема), габапентин (1600–2400 мг/сут), тизанидин (4–12 мг/сут) могут быть рекомендованы как препараты резерва для превентивного лечения ГБН в случае неэффективности или непереносимости антидепрессантов. В то же время использование препаратов ботулинического токсина типа А в настоящее время не одобрено для профилактической терапии ГБН [50].

Наибольшая эффективность при ХГБН отмечается на фоне применения амитриптилина. Рекомендуется использовать минимально эффективные дозировки (30–75 мг/сут), подобранные индивидуально для каждого пациента. Согласно рекомендациям EFNS, препаратами второго ряда являются мirtазапин (30 мг) и венлафаксин (150 мг) [38]. Практический опыт и имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на неэффективность использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с ХГБН [51]. Однако препараты данной группы могут быть использованы с целью лечения коморбидных расстройств у пациентов с ГБН.

Нередко мы сталкиваемся с неэффективностью терапии ХГБН, что зачастую связано с неправильно проводимой фармакотерапией, использованием неактивных доз, короткими курсами лечения, быстрым увеличением дозы. Данные ошибки приводят к отсутствию терапевтического эффекта, развитию НЛР и отмене лечения. Поэтому для эффективного и безопасного использования антидепрессантов требуется тщательное соблюдение определенных принципов:

1. Начало терапии с минимальных дозировок, постепенное повышение дозы до получения клинического улучшения, индивидуальный подбор препарата до минимально эффективных дозировок (например, начальная дозировка амитриптилина – 10–12,5 мг вечером перед сном, плавное увеличение на 10–12,5 мг в течение каждых 2–3 нед. до получения значимого клинического улучшения).

2. Соблюдение длительности терапии, как правило, не менее 6 мес. Следует помнить, что терапевтическое улучшение может наступить только после 4–6 нед. приема препарата и нарастать в течение 3-х мес.

3. При наличии ЛИГБ – полная отмена препарата злоупотребления, общее ограничение приема анальгетиков, в противном случае профилактическая терапия будет неэффективной.

4. Для оценки терапии и динамического наблюдения обязательно использование дневников ГБ.

5. Постепенная отмена терапии.

Заключение

Таким образом, диагностика и лечение ГБН является сложной мультидисциплинарной задачей, сопряженной с определенными сложностями и требующей формирования стратегий коррекции повседневной активности, межличностных взаимоотношений, психологической коррекции. Высокую значимость имеют профилактические нелекарственные методы терапии. Для симптоматической терапии ГБН в случае дезадаптации пациента рекомендован ранний прием анальгетиков, из ко-

торых препаратом первого выбора является **ибупрофен**. Оптимальным считается использование быстродействующих форм анальгетиков, в частности ибупрофена (**Нурофен Экспресс**), доказавших свою быструю и высокую эффективность. Комплексный подход к терапии является ключом к снижению частоты, интенсивности ГБ и нормализации повседневной активности. Важно учитывать индивидуальные особенности пациентов при составлении программы лечения: вес, возраст, пол, особенности обмена, сопутствующую соматическую и эндокринную патологию, коморбидные расстройства, абузусный фактор, особенности межличностных взаимоотношений. Динамическое наблюдение необходимо всем пациентам из групп риска: ХГБН, ЛИГБ, ЧЭГБН с наличием отчетливых коморбидных расстройств. Подход к лечению ГБН должен быть основан на степени нарушения качества жизни с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Литература

1. Schwartz B.S., Stewart W.F., Lipton R.B. Lost work-days and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace // *J. Occup. Environ. Med.* 1997. Vol. 39. P. 320–327.
2. Jensen R. Pathophysiological mechanisms of tension-type headache: a review of epidemiological and experimental studies // *Cephalalgia*. 1999. Vol. 19. P. 602–621.
3. Bendtsen L., Schoenen J. Synthesis of tension-type headache mechanisms // J. Olesen, P.J. Goadsby, N. Ramadan et al. (Eds.). *The Headaches*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P. 677–681.
4. Ashina S., Bendtsen L., Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache // *Curr. Pain Headache Rep.* 2005. Vol. 9. P. 415–422.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)* // *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33. P. 629.
6. Jensen R. Peripheral and central mechanisms in tension-type headache: an update // *Cephalalgia*. 2003. Vol. 23 (Suppl. 1). P. 49.
7. Ulrich V., Gervil M., Olesen J. The relative influence of environment and genes in episodic tension-type headache // *Neurology*. 2004. Vol. 62. P. 2065.
8. Russell M.B., Ostergaard S., Bendtsen L., Olesen J. Familial occurrence of chronic tension-type headache // *Cephalalgia*. 1999. Vol. 19. P. 207.
9. Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Straube A. et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache // *Neurology*. 2005. Vol. 65. P. 1483.
10. Schoenen J., Bottin D., Hardy F., Gerard P. Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache // *Pain*. 1991. Vol. 47. P. 145.
11. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide // *Cephalalgia*. 2007. Vol. 27. P. 193.
12. Russell M.B., Levi N., Saltyte-Benth J., Fenger K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins // *Eur. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 21. P. 153.
13. Lyngberg A.C., Rasmussen B.K., Jørgensen T., Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish. Population survey // *Eur. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 20. P. 243.
14. Schwartz B.S., Stewart W.F., Simon D., Lipton R.B. Epidemiology of tension-type headache // *JAMA*. 1998. Vol. 279. P. 381.
15. Rasmussen B.K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study // *J. Clin. Epidemiol.* 1991. Vol. 44. P. 1147.
16. Russell M.B. Tension-type headache in 40-year-olds: a Danish population-based sample of 4000 // *J. Headache Pain*. 2005. Vol. 6. P. 441.
17. Couch J.R. The long-term prognosis of tension-type headache // *Curr. Pain Headache Rep.* 2005. Vol. 9. P. 436.
18. Jensen R., Stovner L.J. Epidemiology and comorbidity of headache // *Lancet. Neurol.* 2008. Vol. 7. P. 354.
19. Bendtsen L., Jensen R. Tension-type headache: the most common, but also the most neglected, headache disorder // *Curr. Opin. Neurol.* 2006. Vol. 19. P. 305.
20. Jensen R., Rasmussen B.K., Pedersen B., Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study // *Pain*. 1993. Vol. 52. P. 193.
21. Sandrini G., Antonaci F., Pucci E. et al. Comparative study with EMG, pressure algometry and manual palpation in tension-type headache and migraine // *Cephalalgia*. 1994. Vol. 14. P. 451.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

К вопросу о профилактике церебрального инсульта

Профессор С.В. Котов, профессор Е.В. Исакова, В.В. Козьякин, Ю.А. Белова

ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Нарушения мозгового кровообращения представляют собой важнейшую медико-социальную проблему, можно сказать, глобальную эпидемию, угрожающую жизни и здоровью населения. Ежегодно церебральный инсульт поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней. Ежегодная смертность от инсульта в Российской Федерации – одна из наиболее высоких в мире, она составляет 175 на 100 тыс. населения. Вместе с этим инсульт наносит огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. Стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая пребывание в стационаре, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет 127 тыс. руб. в год, т. е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 450 тыс. случаев в год) составляет 57,51 млрд рублей [1, 4].

Обоснованным считается мнение, что предупредить инсульт легче, чем добиться полного восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Мероприятия, направленные на первичную профилактику инсульта, базируются на массовой стратегии и стратегии высокого риска.

Стратегия высокого риска заключается в выявлении лиц с факторами риска с последующей коррекцией этих факторов. Эффективность проведения стратегии заключается в достижении целевых уровней основных показателей и дальнейшем их поддержании. Например, уровня АД менее 140/90 мм рт. ст., общего холестерина – менее 5 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – менее 3 ммоль/л, глюкозы – менее 6,1 ммоль/л, окружности талии у мужчин – менее 102 см, у женщин – менее 88 см.

Профилактика инсульта должна быть индивидуализированной и включать немедикаментозные мероприятия и целенаправленное медикаментозное лечение. Для того чтобы принять меры по предотвращению развития инсульта, необходимо выявить факторы риска его развития. Научной основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является концепция факторов риска, которая широко используется во всем мире при проведении профилактических мероприятий.

Все факторы риска первого инсульта принято классифицировать в соответствии с возможностью их модификации на модифицируемые и немодифицируемые, с учетом степени доказанности (хорошо документированные, недостаточно документированные).

К немодифицируемым факторам относят пол, возраст, расовую принадлежность, наследственную предрасположенность. Хорошо документированные и модифицируемые факторы риска включают артериальную гипертензию, воздействие сигаретного дыма, сахарный диабет (СД), фибрилляцию предсердий и другую патологию сердца, дислипидемию, стеноз сонной артерии, серповидно-клеточную анемию, гормональную терапию после менопаузы, несбалансированное питание, отсут-

ствии физической активности, ожирение, особенно его абдоминальный подтип.

Менее хорошо документированные или потенциально модифицируемые факторы риска – это метаболический синдром, чрезмерное потребление алкоголя, использование оральных контрацептивов, апноэ во сне, мигрень, гипергомоцистеинемия, повышенная концентрация липопротеина(а), гиперкоагуляция и др. [9].

Профилактика повторного инсульта является не менее важной задачей, чем предотвращение первого острого церебрального эпизода. К сожалению, частота развития повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) составляет около 25–30% от общего числа всех новых случаев. Риск повторного инсульта наиболее высок в первые несколько недель от момента его развития, риск повторной транзиторной ишемической атаки (ТИА) – в течение первых 3-х дней.

Вторичная профилактика основывается, равно как и первичная, на коррекции факторов риска. Профилактика повторного инсульта должна начинаться как можно раньше после перенесенного первого или ТИА. Показано, что индивидуализированная вторичная профилактика инсульта уменьшает риск развития повторного нарушения мозгового кровообращения на 28–30% [4]. Наибольшего результата можно добиться при использовании комплекса профилактических мероприятий. Позиции профилактического направления, как и при первичной профилактике, включают модификацию образа жизни, а именно – отказ от курения, прекращение злоупотребления алкоголем, рациональное питание, ограничение приема поваренной соли, снижение избыточного веса, лечение СД. Немаловажное значение имеет повышение физической нагрузки, однако, в отличие от предписаний первичной профилактики, рекомендуется постепенное достижение того уровня физической активности, который отмечался у пациента до развития церебрального инсульта и его, также постепенное, разумное последующее увеличение, критерием которого служит в первую очередь безопасность состояния пациента [2, 3].

Каждый пациент, перенесший инсульт или ТИА, помимо немедикаментозного воздействия на основные факторы риска инсульта должен получать медикаментозную терапию.

Вторичная медикаментозная профилактика включает проведение антигипертензивной и антитромботической терапии, прием статинов, коррекцию нарушений углеводного обмена. Весьма важное направление вторичной профилактики представляют собой хирургические методы восстановления адекватного церебрального кровотока при стенозирующем атеросклеротическом поражении каротидных артерий.

Программа индивидуализированной вторичной профилактики инсульта разрабатывается в условиях стационара уже в первые сутки заболевания. Сроки начала проведения отдельных направлений профилактических мероприятий определяются характером инсульта

та, особенностями его течения и тяжестью состояния пациента, наличием стойкого неврологического дефицита или ТИА.

Если вторичная профилактика не была начата в стационаре, то подбор терапии осуществляется на этапе амбулаторно-поликлинической помощи неврологом совместно с терапевтом, кардиологом, эндокринологом на основании результатов обследования, обязательно включающего оценку показателей системной и церебральной гемодинамики, изучение липидного спектра крови, выявление и коррекцию ранних нарушений углеводного обмена (нарушения толерантности к глюкозе и/или нарушения гликемии натощак) и СД.

Одним из ведущих направлений вторичной профилактики является антитромботическая терапия.

С целью профилактики повторного ишемического инсульта используются антитромботические препараты, включающие антитромбоцитарные средства и оральные антикоагулянты. В качестве антитромботической терапии после кардиоэмболического инсульта препаратами выбора являются непрямые антикоагулянты, после перенесенного некардиоэмболического инсульта рекомендуются антитромбоцитарные средства.

Повышенная агрегационная способность тромбоцитов представляется значимым условием, предрасполагающим к развитию ОНМК. Несмотря на то, что первые попытки использования тромболитиков и антикоагулянтов в лечении инсульта в начале 60-х гг. прошлого столетия привели к увеличению смертности, в настоящее время существующая доказательная база многоцентровых клинических рандомизированных исследований подтвердила правомочность их использования для эффективного предотвращения развития церебрального инсульта.

В последние десятилетия сформировалось новое направление фармакологической коррекции нарушений при инсульте, основанное на регуляции многогранных свойств тромбоцитов. Изменение функциональной активности тромбоцитов лежит в основе формирования гемостатической пробки. Под термином «функциональная активность тромбоцитов» понимают их способность к адгезии, агрегации и реакции высвобождения. Пусковая роль тромбоцитов в первичном гемостазе предполагает изменения их формы и адгезию к поврежденному эндотелию, что индуцирует высвобождение большого количества биологически активных веществ (АДФ, АТФ, серотонин, ионы кальция, катехоламины, фактор фон Виллебранда, фибронектин, тромбоцитарный фактор 4 и др.). Перечисленные биологически активные вещества способствуют вовлечению в процесс новых тромбоцитов и активации процесса гемокоагуляции [6].

Препятствуя повышенной активации и агрегации тромбоцитов, являющихся ключевыми, а при большинстве цереброваскулярных заболеваний – пусковыми патогенетическими механизмами, тромбоцитарные антиагреганты улучшают микроциркуляцию, а, следовательно, и мозговую перфузию в целом. Препараты этой группы широко используются как в лечении, так и профилактике повторного ишемического инсульта.

Помимо того, что состояние тромбоцитов, их активность является ключевым фактором в процессе тромбогенеза, эти клетки выполняют еще одну важную функцию, опосредованно влияющую на данный процесс. На сегодняшний день тромбоциты рассматриваются как субстраты, активно синтезирующие гуморальные факторы, медиаторы воспаления. Противовоспалительная стратегия может лимитировать тромбообразование, равно как и антитромботическая терапия способна уменьшить сосудистый воспалительный процесс [6].



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоэмболии после операций

Пер. Уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС[®]

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой №28 и №100



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка²



имеет 2 оптимальные дозировки 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки²



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



новая экономичная упаковка №100

ЗАЩИТА ОТ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

TRASS-0707-RU-290

Информация предназначена для медицинских работников и фармацевтов

1. Частота назначений специалистами ТН АСТ группы, Comcon, апрель 2013
2. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата.

Производитель:

Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ, Австрия
Держатель регистрационного удостоверения:
ООО «Валеант», Россия, 115162, г. Москва,
ул. Шаболовка, д.31, стр.5

VALEANT

Существующие в настоящее время антиагрегантные препараты различаются по своим основным механизмам, но все они являются антагонистами агрегации и активации тромбоцитов в различных точках приложения. В связи с ведущей ролью тромбоцитов в процессах тромбообразования, полиморфизмом их функциональной активности с вовлечением самых разных биологически активных веществ возможно активное вмешательство с лечебной целью на разных стадиях патологической цепочки с целью ее прерывания. В настоящее время существуют несколько разные групп антиагрегантных препаратов, характеризующихся своим механизмом действия, но все они являются антагонистами агрегации тромбоцитов в отличных точках приложения.

Таким образом, спектр препаратов с антиагрегантным действием достаточно широк, что позволяет назначить конкретному больному оптимальное лекарственное средство, учитывая индивидуальные особенности церебральной и системной гемодинамики, сосудистой реактивности, состояния сосудистой стенки. Антитромбоцитарные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых исследованиях. Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, показал, что длительный (в течение 3-х лет) прием антитромбоцитарных препаратов снижает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти в среднем на 20% [7].

Согласно Европейским рекомендациям по вторичной профилактике инсульта, доказана эффективность следующих антитромбоцитарных препаратов: ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогрела, АСК в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения.

АСК относится к наиболее широко используемым антитромбоцитарным средствам, уменьшающим риск развития повторного ишемического инсульта. Традиционно пользующаяся наибольшей популярностью, в т. ч. в силу ее экономических характеристик, АСК была впервые получена в 1899 г.

АСК на сегодняшний день является и наиболее полно изученным лекарственным средством в мире. Тем не менее, несмотря на более чем 100-летний период, прошедший с момента ее открытия, до раскрытия ее полного терапевтического потенциала и механизма действия еще очень далеко.

Ведущим в механизме действия АСК является влияние на каскад арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, метаболизирующей арахидоновую кислоту до эндоперекисей. АСК необратимо ацетирует ЦОГ-1 (по аминокислотному остатку серина в положении 529) вблизи ее каталитического центра, препятствуя тем самым образованию метаболитов арахидоновой кислоты, и прежде всего такого мощного активатора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора, как тромбоксан A_2 . Таким образом, АСК – эффективный препарат, который необратимо ингибирует ЦОГ тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 . Помимо снижения синтеза тромбоксана прием АСК приводит к уменьшению образования простаглицина [5].

В настоящее время использование АСК с целью первичной профилактики инсульта является дискуссионным. В разные годы в мире проведено шесть крупных рандомизированных клинических исследований, изучавших эффективность АСК в качестве препарата

для первичной профилактики инсульта (PHS, BDT, TPT, HOT, PPP, WHS). Было выявлено снижение относительного риска развития инфаркта миокарда на 32%, при этом не отмечено существенного влияния на частоту сосудистой смерти, риск возникновения ишемического инсульта. «Исследование здоровья женщин» (Women Health Study, 2005) выявило 24% снижение риска ишемического инсульта у женщин от 65 лет и старше [4].

В связи с этим рекомендуется назначение АСК женщинам, не имеющим заболеваний ЖКТ, в возрасте от 65 лет и старше в дозе 1 мг/кг и мужчинам для профилактики развития инфаркта миокарда в дозе 1 мг/кг. Возможно назначение АСК в качестве препарата для первичной профилактики у пациентов с несколькими факторами, имеющих высокий риск развития инсульта. Окончательные данные об использовании АСК для первичной профилактики инсульта рассматриваются [9].

При проведении вторичной профилактики, как показали данные метаанализа ряда исследований, на фоне приема АСК отмечалось снижение риска развития инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти в среднем на 18%. Прием АСК снижает риск сосудистых событий независимо от дозы (50–1500 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение ЖКТ, кровотечения).

Впервые сообщения о высокой корреляции между применением АСК и снижением частоты ТИА появились еще в начале 1970-х гг., а первое указание на статистически достоверное преимущество АСК у пациентов с риском инсульта было сделано в отчете Канадской кооперативной исследовательской группы, опубликованном в конце 1970-х гг.

В 2002 г. Antithrombotic Trialists' Collaboration опубликовало крупнейший метаанализ рандомизированных клинических исследований о преимуществах АСК у пациентов с высоким риском развития осложнений. В метаанализ были включены результаты 287 исследований, в которых принимали участие 135 тыс. пациентов с высоким риском развития осложнений. Результаты данного метаанализа свидетельствуют о том, что назначение АСК этой категории больных позволяет снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт + смертность от ССЗ) примерно на одну четверть.

Проведенные в разные годы исследования, такие как **AITIA** (Aspirin in Transient Ischemic Attacks, опубликовано в 1977 г.), **SPAF** (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, 1991), **UKTIA** (United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial, 1991), **Dutch TIA Study** (1991), убедительно доказали, что длительное назначение различных доз АСК уменьшает частоту повторных ишемических инсультов и показатели смертности от сердечно-сосудистых причин.

Проведение вторичных профилактических мероприятий при ишемическом инсульте с использованием АСК уже с первых часов неразрывно связано с достижением лучших лечебных результатов. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в первые 48 ч ишемического инсульта было посвящено два крупных исследования: IST (International Stroke Trial, 1997) и CAST (Chinese Acute Stroke Trial, 1997) [10, 11]. Их результаты позволили рекомендовать назначение АСК при ишемическом инсульте в как можно более ранние сроки. Назначение АСК в острой стадии ишемического нарушения мозгового кровообращения представляется логичным и обоснованным, учитывая наибольшую степень активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза с активным высвобождением нейротоксических и тромбогенных эйкозаноидов (ESO, 2008) [8]. При этом следует

иметь в виду, что, при прочих равных условиях, применение АСК в остром периоде ишемического инсульта не является альтернативой тромболитической терапии. Также не рекомендовано применение АСК в первые 24 ч после проведения тромболитизиса (ESO, 2008) [7].

В последние годы с позиций доказательной медицины выявлена польза назначения АСК для разных категорий больных, однако спектр показаний для ее назначения по-прежнему расширяется, хотя не существует окончательного ответа на вопрос об оптимальных как с позиций эффективности, так и с позиций безопасности дозах АСК.

Прием АСК способствует снижению риска сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозировки (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) не приносят дополнительной пользы и увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение ЖКТ, кровотечения) [8].

Выбор оптимальной дозировки АСК базируется на представлениях о том, что антитромботический эффект препарата, как было указано выше, связан с необратимой блокадой фермента ЦОГ-1 тромбоцитов и почти полным подавлением продукции тромбоксана A_2 . Особенностью данного фермента является его чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки раз превышает таковую ЦОГ-2, ответственную за продукцию простаглицина в эндотелии сосудов. В связи с этим в малых дозах АСК, блокируя только ЦОГ-1 и оставляя интактным другой фермент, вызывает преимущественно снижение продукции тромбоксана A_2 , в то время как уровень простаглицина, мощного вазодилатора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким. В более высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов, что, естественно, приводит к одновременному снижению продукции простаглицина и устранению его благоприятных эффектов на кровяные пластинки и сосудистую стенку [6].

У больных с сосудистыми поражениями синтез простаглицина нарушен из-за дисфункции эндотелия сосудов, и, кроме того, АСК ингибирует этот процесс у них в большей степени, чем у здоровых людей. При оценке действия АСК в дозировках 40, 75, 300 и 600 мг/сут на агрегационные свойства тромбоцитов и содержание эндогенных простаглицидов у больных с ишемическим инсультом было обнаружено, что оптимальной дозой, оказывающей ингибиторный эффект на тромбоциты и снижение концентрации тромбоксана A_2 , является доза 50–100 мг/сут АСК, в то время как большие дозы приводят к одновременному значительному снижению синтеза простаглицина, а меньшие не обладают значительным антиагрегантным эффектом [6]. В настоящее время АСК для вторичной профилактики рекомендуется в дозе от 50 до 325 мг/сут.

Отдельную проблему представляет резистентность к АСК, которая выявляется примерно у 30% больных. На сегодняшний день большинство из имеющихся лабораторных методов анализа функции тромбоцитов не являются стандартизированными и не используются в широкой практике, что ограничивает возможности контроля лечения, позволяя судить об эффективности только на основании наличия у пациентов повторных острых церебральных эпизодов.

Большинство рекомендаций предполагают длительный, зачастую пожизненный прием препарата. В свете этого необходимо остановиться на таком наиболее часто возникающем побочном действии АСК, как формирование так называемой НПВП-гастропатии, которая отмечается примерно у 30% пациентов, в 1% слу-

чаев проявляясь желудочно-кишечным кровотечением. Причиной данного осложнения является блокирование синтеза ПГЕ – мощного гастропротектора, вырабатывающегося в основном в антральном отделе желудка. Для предупреждения возникновения гастропатии на фоне длительного приема препаратов АСК необходимо использование низких ее доз (50–150 мг/сут). Формы АСК, сочетающие в своем комплексе факторы защиты, в частности слизистой оболочки ЖКТ, являются весьма актуальными, учитывая вышеперечисленные сложности использования данного препарата. Также существует ряд лекарственных форм, при использовании которых препарат минимально контактирует со слизистой желудка. Так, таблетка Тромбо АСС покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой, благодаря которой снижается раздражающее действие на слизистую оболочку желудка. Таблетки выпускаются в дозе 50 и 100 мг. Таблетки препарата Тромбо АСС желателно запивать большим количеством жидкости. Препарат не рекомендуется принимать натощак.

Таким образом, на сегодняшний день достаточно четко определены основные направления профилактических мероприятий по снижению риска развития церебрального инсульта. Определены и сформулированы концепции основных факторов риска, включающие как лекарственные, так и нелекарственные средства. Имеется значительный выбор медикаментозных препаратов, учитывающий состояние пациента, наличие сопутствующей соматической патологии, экономические возможности больного. Утверждены и работают на территории Российской Федерации программы профилактики в рамках Национального проекта «Снижение смертности и заболеваемости от инсультов и инфарктов миокарда в регионах Российской Федерации» и «Здоровье», направленные в т. ч. и на повышение медицинской грамотности населения, приверженности к профилактическому лечению. Все это позволяет надеяться на нормализацию эпидемиологической ситуации по инсульту, снижение высоких показателей заболеваемости и смертности, решение проблемы сосудистых заболеваний в Российской Федерации.

Литература

1. Суслина З.А., Фоякин А.В. Кардионеврология. М.: ООО «ИМА-ПРЕСС», 2010. 304 с.
2. Колчу И.Г., Исакова Е.В. Профилактика церебрального инсульта // Справочник поликлинического врача. 2011. № 9. С. 64–66.
3. Колчу И.Г., Дьячкова Е.Ю., Исакова Е.В. Церебральный инсульт и артериальная гипертония. Особенности течения // Альманах клинической медицины. 2011. № 24. С. 50–53.
4. Котов С.В., Стаховская Л.В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: МИА, 2014. 397 с.
5. Парфенов В.А. Профилактика повторного инсульта, оптимизация антитромбоцитарной терапии // Российский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 20. С. 1361–1365.
6. Танащян М.М., Домашенко М.А. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний // Атмосфера. Нервные болезни. 2012. № 1. С. 13–17.
7. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patient. Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. Vol. 324. P. 71–86.
8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25. P. 457.
9. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42(2). P. 517–584.
10. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1569.
11. CAST: randomised placebo controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1641.

Туннельные синдромы

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Профессор А.С. Котов, Ю.В. Елисеев

Головной и спинной мозг получают и отсылают информацию к мышцам, железам и рецепторам. Информация, поступающая к внутренним органам, проходит по нервам. Нервы, находящиеся в верхних и нижних конечностях, пересекают различные мышцы, суставы и связки. Иногда нервы могут ущемляться под воздействием различных структур, особенно они предрасположены к компрессии в туннелях.

Туннельные синдромы, или компрессионные нейропатии, – это группа заболеваний, причиной которых является локальная компрессия нерва в мышечных, фиброзных или костных каналах, характеризующаяся болью и/или снижением их функций (двигательных или чувствительных). Туннельные синдромы разделяются в зависимости от пораженных нервов на нейропатии черепных нервов, нейропатии плечевого пояса и верхних конечностей и нейропатии тазового пояса и нижних конечностей.

Наиболее распространенной нейропатией черепных нервов является нейропатия лицевого нерва, или паралич Белла (распространенность составляет 20 случаев на 100 тыс. населения в год) [1]. Синдром верхней глазничной щели – это сочетание полной офтальмоплегии с анестезией роговицы, верхнего века и гомолатеральной половины лба, обусловленное поражением глазодвигательного, блокового, отводящего и глазничного нервов.

Наиболее распространенной нейропатией плечевого пояса и верхних конечностей является **синдром запястного канала** (около 90% всех компрессионных нервных синдромов) [5]. К нейропатиям срединного нерва также относят синдром переднего межкостного нерва, ущемляющегося в проксимальном отделе предплечья, синдром круглого пронатора и синдром связки Струтера в дистальном отделе плеча. Синдром кубитального канала – вторая по распространенности компрессионная нейропатия, которая поражает локтевой нерв в кубитальном канале предплечья. Кроме того, локтевой нерв может страдать при синдроме канала Гийона на запястье. Более редкая компрессионная нейропатия – синдром надлопаточного нерва, который встречается примерно в 0,4% случаев нейропатий плечевого пояса и верхних конечностей. Лучевой нерв уязвим в подмышечной впадине и борозде лучевого нерва после отхождения волокон к трехглавой мышце, задний межкостный синдром возникает в проксимальных отделах предплечья, а синдром Вартенберга – в дистальных отделах предплечья.

Наиболее распространенной компрессионной нейропатией тазового пояса и нижних конечностей является нейропатия наружного кожного нерва бедра, или болезнь Рота, или *meralgia paraesthetica* (распространенность 47 на 100 тыс. населения в год) [5]. Общий малоберцовый нерв наиболее уязвим в области головки малоберцовой кости. Синдром тарзального канала поражает большеберцовый нерв у медиальной лодыжки. Седалищный нерв ущемляется при синдроме грушевид-

ной мышцы в ягодичной области. Подвздошно-подчревной нерв – при одноименном синдроме внизу живота. При синдромах запирающего, полового нервов и кожного нерва живота также возникают одноименные компрессионные нейропатии.

Первые операции по декомпрессии нервов были проведены около 100 назад, но компрессионные нейропатии были известны и ранее благодаря описаниям сэра Astley Cooper (1820) и сэра James Paget (1850).

Нейрохирурги чаще других врачей оперируют больных с компрессионными нейропатиями, в практике около 10–20% больных страдают данной патологией. Ортопеды и пластические хирурги также сталкиваются с компрессионной нейропатией.

Компрессионные нейропатии – результат хронической травматизации нервов, проходящих через костно-связочные туннели и сдавливающихся обычно между связкой и костной поверхностью. Другими анатомическими структурами для сдавления являются мышечная аркада супинатора – для заднего межкостного нерва и верхняя апертура грудной клетки – для нижнего ствола плечевого сплетения.

Если одна из сдавливающих нерв поверхностей мобильна, возникают повторяющиеся повреждения нерва при движении, приводящие к его хронической травматизации. Иммобилизация нерва повязкой или щадящим поведением может уменьшить клинические проявления. В других случаях компрессионные нейропатии могут являться результатом системных изменений, таких как ревматоидный артрит, беременность, акромегалия или гипотиреоз.

Повторяющиеся повреждения и травмы нерва могут приводить к микроваскулярным (ишемическим) изменениям, отеку, повреждению внешних слоев нерва (миелиновой оболочки), что нарушает проведение по нерву, разрушает оболочки и органеллы миелиновой оболочки и аксона. Локальная сегментарная демиелинизация – частая причина компрессионного синдрома. Полное восстановление функции после хирургической декомпрессии соответствует ремиелинизации нерва. Неполное восстановление при более длительном и выраженном сдавлении приводит к валлеровской дегенерации аксона и перманентному фиброзу изменению в нервно-мышечном синапсе, что препятствует полной реиннервации и приводит к ограничению функции.

Проявления компрессии нерва зависят от локализации процесса и длительности заболевания. Раздражение и воспаление в дебюте проявляются болью и парестезиями, которые затем сменяются симптомами выпадения: онемением, слабостью и атрофией.

Большинство смешанных нервов, имеющих как чувствительные, так и двигательные волокна (например, седалищный и срединный), клинически могут проявлять себя сухой, тонкой кожей, тонкими потрескавшимися ногтями, периодическими изъязвлениями кожи. Исключениями являются глубокие ветви локтевого нерва в канале Гийона на запястье и задний межкостный нерв на

предплечье (преимущественно двигательные), наружный кожный нерв бедра (чувствительный) у передней верхней ости подвздошной кости.

Диагноз большинства компрессионных нейропатий основывается на клинических проявлениях. В типичных случаях синдрома запястного канала и кубитального синдрома нейрофизиологические (электронейромиография) тесты необязательны. Тем не менее, они предоставляют важную информацию, подтверждая клинический диагноз и локализуя поражение, его тяжесть, дифференцируют с полинейропатией. Кроме того, результаты электронейромиографии в дебюте заболевания могут являться отправной точкой для оценки эффективности оперативного лечения. У большинства редких нейропатий с вовлечением надлопаточного и локтевого нерва в области запястья или заднего межкостного нерва нейрофизиологические тесты имеют неопределимое значение.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в STIR-режиме (Short T1 Inversion Recovery) показывает усиление сигнала от пораженного нерва в месте компрессии, возможно, вследствие наличия отека в миелиновой оболочке или периневрии. Магнитно-резонансная нейрография является важным инструментом в диагностике болевых синдромов предплечья и плеча. Эта техника используется в диагностике распространенных компрессионных нейропатий (синдромы запястного и кубитального каналов). Данное исследование помогает в выявлении нетипичных проявлений распространенных расстройств, при рецидиве ранее оперированных нейропатий и диагностике редких расстройств. Например, МРТ особенно полезна в диагностике компрессионной нейропатии надлопаточного и локтевого нерва в области запястья и заднего межкостного нерва.

Медикаменты могут уменьшить отек, воспаление и боль в запястье и руке при синдроме запястного канала. Уменьшение отека в запястье снижает давление на срединный нерв в запястном канале и, соответственно, клинические проявления. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) позволяют уменьшить боль и воспаление, они доступны и не требуют рецепта. НПВП оказывают больший эффект при воспаленном сухожилии. Особого внимания заслуживает нимесулид.

Нимесулид (**Найз**) является высокоселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ-2). Он практически не изменяет синтез простагландинов ЦОГ-1 и не нарушает их функции. Нимесулид обладает выраженным противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим действием, не оказывает существенного влияния на образование тромбоцитов и не имеет антиагрегантного действия. При применении нимесулида отмечается низкий риск развития поражений ЖКТ.

Согласно данным Castellsague, полученным на 588 827 больных, принимавших НПВП в период с 2001 по 2008 г. в одном из регионов Италии, относительный риск (RR) желудочно-кишечных осложнений снизился с 4,45 на 1000 человек в 2001 г. до 2,21 на 1000 человек в 2008 г. Относительный риск составил в среднем 3,28 (95% ДИ 2,86–3,76). Наименьший риск (RR<2) выявлен у рофекоксиба, целекоксиба и нимесулида, средний риск (2<RR<5) – у напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама, высокий риск (RR>5) – у кетопрофена, пироксикама и кеторолака [2].

Исследовательская группа Shrivastava проанализировала 2984 статьи и 59 обзоров на тему желудочно-кишечных осложнений у больных, получавших НПВП в период с января 1980 г. по май 2011 г. Данное исследова-

Найз® 

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

100.000.000

упаковок препарата

**Доверие,
основанное
на опыте**



*** Продажи бренда Найз® таб. 100 мг. №20 за период I квартал 2002 – IV квартал 2012. Количество указано в упаковках. Источник: ЦМИ «Фармэксперт» – мониторинг розничных продаж ЛС в России.**

ние подтвердило для нимесулида низкий риск вышеназванных осложнений (RR=3,83; 95% ДИ 3,2–4,6) [8].

В плане изучения гепатотоксичности НПВП представляет интерес работа G. Traversa и соавт. [10]. Изучался анализ частоты лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, получавших различные НПВП в период 1997–2001 гг. Было показано, что НПВП в целом повышают риск развития патологии печени, однако частота данной патологии достаточно низкая (общая частота гепатопатий – 29,8 на 100 тыс. пациенто-лет, относительный риск – 1,4). Нимесулид вызывал гепатопатии в 35,3 случаев на 100 тыс. пациенто-лет. Это значительно реже, чем диклофенак (39,2) и ибупрофен (44,6). Данные факты доказывают низкий по сравнению с другими НПВП риск развития гепатотоксичности при приеме нимесулида.

Высокая биодоступность нимесулида позволяет достичь максимальной концентрации препарата уже через 1–3 ч, обеспечивая быстрый анальгетический эффект. Анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида сравнимо с таковым действием индометацина и диклофенака. Наряду с высокой клинической эффективностью нимесулид обладает и достаточным профилем безопасности, который также заложен в физико-химических свойствах данного препарата. Нимесулид представляет собой 4-нитро-2-феноксиметан-сульфонанилид, являясь нейтральным НПВП (рКа около 6,5) с умеренной липофильностью, что отличает его от многих традиционных НПВП. Слабая кислотность (практически нейтральность) является важным фактором, обуславливающим низкую гастротоксичность нимесулида.

Кортикостероиды используются, если НПВП не позволяют уменьшить боль и воспаление. Учитывая, что они обладают сильным противовоспалительным эффектом, препараты должны назначаться с осторожностью.

Консервативные методы при лечении компрессионной нейропатии должны быть использованы в первую очередь. Нейропатия наружного кожного нерва бедра может сопровождать беременность и ожирение, а синдром запястного канала может полностью регрессировать после родов или потери веса. Компрессионные нейропатии могут быть проявлениями системных заболеваний, например, болезней щитовидной железы и аутоиммунных патологий. Лечение основного заболевания позволяет убрать проявления компрессионной нейропатии.

При неосложненных случаях, не ассоциированных с системными заболеваниями, консервативное лечение в основном состоит в обучении пациентов щадящему поведению. Данная стратегия малоэффективна у молодых и активных пациентов, особенно если речь идет о трудовой деятельности. Причиной сдавления заднего межкостного нерва в предплечье может являться применение некоторых видов костылей, замена которых приводит к положительному эффекту. Кистевые фиксаторы при синдроме запястного канала редко оказывают долгосрочный эффект [3].

Хирургическое лечение консервативных нейропатий показано при неэффективности консервативных методов и/или при тяжелых и длительных симптомах или слабости. Главный принцип оперативного вмешательства при компрессионных нейропатиях – это декомпрессия нерва в зоне его сдавления. В некоторых случаях могут быть изменены каналы залегания нервов, или нерв может быть перемещен [7].

Большинство декомпрессий может безопасно проводиться в амбулаторных условиях. Хирургические осложнения от анестезии или сопутствующих заболеваний встречаются редко. Повреждения окружающих нервов или артерий при манипуляциях также редки. Могут развиваться послеоперационные инфекции, особенно у больных с сахарным диабетом, они предрасполагают к рецидиву нейропатии.

В большинстве случаев хирургический исход ведет преимущественно к уменьшению боли и восстановлению функции нерва. При вторичных нейропатиях прогноз чаще благоприятный.

В будущем появление современных методов диагностики и лечения распространенных и редких форм компрессионных нейропатий, особенно ассоциированных с болевым синдромом (лучевая нейропатия, грушевидный синдром [4, 9] и синдром пронатора, ущемление подвздошно-подчревного нерва) и другими полинейропатиями (например, диабетическими [3]), будет приобретать все большее значение.

Литература

1. Ahmed A. When is facial paralysis Bell palsy? Current diagnosis and treatment // *Cleve Clin. J. Med.* 2005. Vol. 72(5). P. 398–401, 405.
2. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013. Vol. 22(4). P. 365–375. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
3. Dellon A.L., Hament W., Gittelshon A. Nonoperative management of cubital tunnel syndrome: an 8-year prospective study // *Neurology.* 1993. Vol. 43(9). P. 1673–1677.
4. Filler A.G. Piriformis and related entrapment syndromes: diagnosis & management // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2008. Vol. 19(4). P. 609–622, vii.
5. Ibrahim I., Khan W.S., Goddard N., Smitham P. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of the Recent Literature // *Open. Orthop. J.* 2012. Vol. 6. P. 69–76.
6. Parisi T.J., Mandrekar J., Dyck P.J., Klein C.J. Meralgia paresthetica: relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus // *Neurology.* 2011. Vol. 77(16). P. 1538–1542.
7. Pirela-Cruz M.A., Omer G.F. Surgical exposure of the peripheral nerves of the upper extremity. In: Benzel E.C., ed. *Practical Approaches to Peripheral Nerve Surgery* // *Am. Association Neurolog. Surgeons.* 1992. P. 139–142.
8. Shrivastava M.P., Chaudhari H.V., Dakhale G.N. et al. Adverse drug reactions related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of spontaneous reporting from central India // *J. Ind. Med. Assoc.* 2013. Vol. 111(2). P. 99–102, 106.
9. Tiel R.L. Piriformis and related entrapment syndromes: myth & fallacy // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2008. Vol. 19(4). P. 623–627, vii.
10. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003. Vol. 327. P. 18–22.

Роботизированные и механотерапевтические устройства для восстановления функции руки после инсульта

К.м.н. А.С. Клочков, профессор Л.А. Черникова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Высокая распространенность цереброваскулярных заболеваний позволяет считать острые нарушения мозгового кровообращения одним из основных факторов инвалидизации населения. Согласно последним статистическим данным, количество потерянных лет жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смертности (DALY) на 100 тыс. населения в Российской Федерации составляет 2893,43 [9]. Более 30% переживших инсульт пациентов даже после успешно проведенной реабилитации нуждаются в посторонней помощи и уходе.

Пациенты со снижением моторной функции руки значительно ограничены в своей повседневной социальной и бытовой активности. Наряду с мобильностью восстановление движений в руке у пациентов, перенесших инсульт, является одним из ключевых условий для самообслуживания пациента и возвращения к трудовой и профессиональной деятельности. Согласно многочисленным авторам [7, 15], полноценное восстановление движений руки происходит лишь в 20% случаев. Причиной этого может служить ряд типичных проблем, с которыми специалисты сталкиваются при восстановлении движений в руке. К таким проблемам можно отнести отсутствие у пациента мотивации к тренировкам, ограниченные человеческие ресурсы, которые могут быть задействованы в процессе лечения, а также возникновение вторичных осложнений, таких как постинсультная артропатия плечевого сустава и мышечные контрактуры. Для большинства пациентов такие, казалось бы, простые вещи, как причесывание, чистка зубов и прием пищи становятся практически невозможными, и они начинают использовать только здоровую руку, тем самым исключая нагрузки на паретичную руку и создавая все условия для развития контрактур. У пациентов с выраженными и грубыми парезами нередко наблюдаются депрессия, апатия, нежелание тренироваться, отрицание собственного реабилитационного потенциала. На ранней стадии инсульта, когда восстановление утраченной функции происходит наиболее интенсивно, возникновение подобных проблем приводит к снижению интенсивности реабилитации и зачастую является причиной ее недостаточной эффективности.

Верхняя конечность человека считается наиболее развитым и эффективным инструментом-органом, представляя собой сложную кинематическую цепь, состоящую из суставов плечевого пояса, локтевого и лучезапястного суставов, а также суставов кисти. Самым мобильным суставом во всем человеческом теле является плечевой сустав, обладающий тремя степенями свободы, что позволяет ему совершать движения в трех плоскостях и по отношению к трем основным осям. Мобильность плечевого сустава, помимо возможности к самообслуживанию, также обеспечивает функцию захвата (reaching), позволяя дотягиваться до отдаленных пред-

метов и обеспечивая наиболее удобное положение кисти для непосредственного захвата предмета [1]. Локтевой сустав выполняет две различные функции: сгибание/разгибание и пронацию/супинацию. Локтевой сустав обеспечивает механическую связь между плечом и предплечьем. Наличие локтевого сустава дает возможность дотянуться кистью до области плечевого сустава и рта.

Для успешного восстановления функции руки применяется комплекс физических упражнений, состоящий из набора упражнений, направленных на:

- усиление мышечной силы и увеличение объема движений в суставах;
- снижение и нормализацию повышенного мышечного тонуса;
- устранение патологических содружественных движений;
- улучшение координационных возможностей;
- уменьшение расстройств чувствительности;
- обучение комплексным навыкам бытового самообслуживания.

Современная теория двигательного обучения построена на системной модели двигательного контроля, основываясь на которой были разработаны новые подходы в кинезотерапии, в частности теория целенаправленного двигательного обучения, или task-oriented approach. Данный метод, в отличие от традиционных подходов, направленных на восстановление отдельных движений и функций, ориентирован на тренировку и восстановление определенной двигательной задачи [2].

Одной из методик, призванных интенсифицировать двигательное обучение, является метод принудительной, или форсированной, тренировки (constraint induced therapy). Данный метод заключается в том, что здоровую руку пациента фиксируют, исключая возможность пользоваться ей при ежедневной деятельности, тем самым принуждая его активнее пользоваться пораженной рукой. В настоящее время эффективность данной методики не вызывает сомнений, однако применение ее возможно только у пациентов с легким и умеренными парезами. Проблема реабилитации пациентов с грубыми двигательными нарушениями явилась своеобразным толчком для разработки роботизированных и механотерапевтических устройств.

Для комплексной аппаратной реабилитации руки в настоящее время применяется широкий спектр роботизированных и механотерапевтических устройств. Данные аппараты можно условно разделить на две основные категории: роботизированные и механотерапевтические. **Роботизированными** являются устройства, снабженные двигателями для обеспечения необходимого движения или помощи, обладающие антропоморфностью (схожестью с живым организмом или его частью), а также интерактивностью, т. е. способностью изменять стереотип своей работы в зависимости от

условий окружающей среды, основываясь на показателях встроенных датчиков. **Механотерапевтическими** являются тренажеры, обладающие двигателями для обеспечения запрограммированного движения, также они могут быть снабжены датчиками и использовать принцип биологической обратной связи.

Толчком к развитию роботизированных и механотерапевтических устройств стала проблема тренировки пациентов с грубыми парезами и необходимость в устройстве, обеспечивающем разгрузку веса паретичной руки для полноценной тренировки активных движений.

Одной из первых подобных технологий стал разработанный в середине 90-х гг. XX века аппарат MIT-Manus [4], осуществлявший гравитационную разгрузку руки пациента и отображавший траекторию движения руки пациента на экране монитора.

Обеспечение целенаправленного двигательного обучения движениям требует от применяемых роботизированных и механотерапевтических устройств максимального соответствия анатомическим и биомеханическим особенностям руки, в связи с чем возникла необходимость создания механотерапевтических устройств с экзоскелетной конструкцией.

В начале 2000-х гг., с создания устройств ARM-guide и T-WREX, началась эра реабилитационных экзоскелетов руки. Данные устройства представляют собой экзоскелет руки, который разгружает вес паретичной руки, и с помощью отображаемой на экране монитора обратной связи позволяет оценивать и тренировать траекторию ее движений. Также существуют модели роботизированных устройств для билатеральной тренировки обеих рук. В 2000 г. Burgar и соавт. из Стэнфордского университета представили модель бимануального робота MIME (Mirror-Image Motion Enabler) [11], в которой паретичная рука имитировала действие здоровой. Так же, как и в предыдущей модели, роботы использовались для тренировки проксимальных отделов руки (плеча, локтя и предплечья).

Среди множества активно применяемых в настоящее время технологий особого внимания заслуживает система Armeo [13], созданная на базе экзоскелета ARMIN. Экзоскелетный комплекс Armeo построен по принципу экзоскелета, и одной из основных его особенностей является разгрузка веса руки с помощью пружинного тяга, позволяющая тренироваться даже пациентам с минимальным объемом активных движений. Все тренировки проводятся в виртуальной среде под контролем биологической обратной связи. В комплекс тренировочных заданий включены программы, имитирую-

щие повседневную бытовую активность, таким образом, сама концепция данного устройства соответствует современным теориям двигательного обучения (task oriented approach). Очередным эволюционным шагом развития данной системы стал роботизированный комплекс Armeo Power, основанный на базе ARMIN 3, снабженный электроприводами [12] (рис. 1).

Armeo Power не просто разгружает вес пораженной руки, но также может обеспечивать интерактивную поддержку при выполнении упражнений. Двигатели, установленные в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах, автоматически включаются, если у пациента не хватает сил для выполнения поставленной задачи. Наличие электроприводов открывает и принципиально новые возможности для тренировки пациентов с парезами и грубыми парезами. Кинезитерапевт может выполнить пассивное движение руки пациента любой сложности и длительности, а после этого Armeo Power с точностью повторяет заданное движение в течение любого времени, тем самым обеспечивая циклическую комплексную пассивную разработку суставов паретичной руки, что может служить эффективным методом для разработки и профилактики контрактур.

Еще одним примером эволюции реабилитационных технологий являются **устройства с интегрированной функциональной электростимуляцией**. Обычная и даже функциональная нервно-мышечная электростимуляция применяется в восстановительном лечении уже давно, но в последние годы технология позволила интегрировать функциональную электростимуляцию в роботизированные и механотерапевтические технологии. В частности, коллективом китайских ученых в 2011 г. был создан роботизированный ортез для запястья с интегрированной функциональной электростимуляцией. В настоящее время полноценных экзоскелетных систем для руки со встроенной интерактивной системой функциональной электростимуляции не существует, в то же время активная работа над прототипами позволяет ожидать их появления в ближайшем будущем. Однако среди реабилитационных технологий существуют механотерапевтические устройства, снабженные интерактивной функциональной электростимуляцией. Примером может послужить тренажер RT300, построенный на базе велоэргометра с возможностью тренировок как верхних, так и нижних конечностей и функциональной 6-канальной электростимуляцией, полностью интерактивной во время тренировки [5]. Интенсивность стимуляции выбранных мышц напрямую зависит от активности пациента, а система динамической нагрузки позволяет проводить тренировку пациентам как с парезами, так и с парезами различной степени выраженности.

Особую сложность во время двигательной реабилитации руки вызывает восстановление мелкой моторики кисти. Филогенетически сформировавшаяся форма кисти выполняет статическую, динамическую и сенсорную функции. Вытянутая вперед рука, открытая, с прямыми пальцами служит лопатой, совком; согнутые пальцы – крючком, щипцами. Более сложная функция – захват. При выполнении захвата человек в зависимости от цели движения, от характера объекта (размер, масса, форма, консистенция) образует из кисти новый механизм, создает новые позы. В основе разнообразных движений лежат шесть видов захвата: крючковой, межпальцевой, плоскостной, щипковый, цилиндрический, шаровой. Точность, прочность захвата осуществляется не только всеми отделами кисти – пальцами, пястью, запястьем, но в значительной мере зависит от функции надплечья, плеча, локтя, предплечья. Захватывание и удержание



Рис. 1. Роботизированный комплекс Armeo Power, Носота (Швейцария) с биологической обратной связью

предметов – это сложный двигательный акт, который состоит из ряда подготовительных моментов [3].

Некоторые их существующих роботизированных и механотерапевтических тренажеров имеют возможность тренировать цилиндрический захват кисти посредством датчиков в рукоятке устройства и системы биологической обратной связи. Однако у пациентов с высоким мышечным тонусом в сгибателях пальцев и отсутствием активного разгибания пальцев тренировка на данных тренажерах становится невозможной. Для роботизированной тренировки функции цилиндрического захвата в 2009 г. был разработан реабилитационный робот-экзоскелет руки (Hand Exoskeleton Rehabilitation Robot – HEXORR), предназначенный для разработки всех пальцев руки и возвращения пальцам кисти полного объема движений [14]. HEXORR может осуществлять как пассивную тренировку, так и пассивно/активную, во время которой двигатели работают во вспомогательном режиме, оценивая с помощью датчиков-потенциометров, какую именно помощь необходимо оказать пациенту для достижения полного объема сгибания или разгибания. К сожалению, обладая всего двумя двигателями: один для большого пальца и второй для остальных, HEXORR не позволяет тренировать более сложные варианты межпальцевых захватов. Также, являясь исключительно экзоскелетом кисти, тренировка захвата как части комплексного движения руки, в сочетании, к примеру, с одновременным выпрямлением руки, также невозможна. В 2010 г. на базе HandSOME (Hand Spring Operated Movement Enhancer) для тренировки функции захвата и расслабления, при помощи пассивного разгибания пальцев, был создан модуль Manovo Spring [8]. Используемый совместно с механотерапевтическим комплексом Armeo Spring Manovo помогает пациенту разгибать пальцы после активного захвата, используя регулируемую пружинную тягу. Благодаря регулируемой степени помощи разгибателям пальцев Manovo позволяет проводить активную/пассивную тренировку функции захват/расслабление (рис. 2).

Особенностью Manovo Spring является сочетание с механотерапевтической тренировкой проксимальных отделов руки, таким образом, цилиндрический захват можно тренировать как элемент комплексного движения руки, например, дотянуться до предмета, взять и, удерживая, перенести на другое место.

Большинство тренажеров и роботизированных устройств, предназначенных для тренировки мелкой моторики кисти, имеют вид экзоскелета, снабженного электро- или пневмоприводами для каждого пальца.



Рис. 2. Модуль Manovo Spring, Носота (Швейцария) для пассивного разгибания пальцев

Отличительной особенностью устройств для тренировки мелкой моторики кисти является наличие привода или двигателя для каждого пальца руки. Как правило, подобные устройства представляют собой экзоскелет и выполнены в форме перчатки, которая может быть как с жесткой, так и мягкой конструкцией. Экзоскелет предплечья и кисти SCRIPT [6] представляет собой пассивный ортез, в котором помощь движению осуществляется с помощью пружин и эластичных тяг. Ортез снабжен датчиками гониометрии и потенциометрами, что позволяет использовать не только биологическую обратную связь, но и проводить оценку движений и динамику реабилитации. К мягким экзоскелетам относится перчатка GloReha [18], отличительной особенностью которой служит открытая ладонная поверхность, что позволяет сохранить тактильный контакт с предметом во время выполнения пассивных бытовых упражнений. Восстановление глубокой и поверхностной чувствительности является неотъемлемой частью реабилитации функции руки. Именно нарушение чувствительности значительно ограничивает возможность использования пораженной руки даже при восстановлении двигательной функции. В 2011 г. коллективом авторов был разработан роботизированный тренажер, предназначенный исключительно для восстановления чувствительности в дистальных отделах руки и пальцах. Robotic sensory trainer использует вибрационные двигатели под подушечками пальцев, проксимальными фалангами и проксимальной частью ладони, а также датчики силы, расположенные под каждым пальцем и под ладонью. Тренировка проводится под контролем биологической обратной связи, при этом паретичная рука скрыта от пациента [10]. Стоит упомянуть, что не все роботизированные устройства для тренировки мелкой моторики имеют вид экзоскелета. Роботизированная система Amadeo предназначена для активного, пассивного и ассистирующего тренинга функции кисти и мелкой моторики [16]. Amadeo обладает 5-ю движимыми каретками, к которым с помощью магнитных подушечек закрепляется кисть и пальцы пациента (рис. 3). К плюсам данной конструкции можно отнести универсальность для пациентов с различным размером ладони и детей. На основе биологической обратной связи в Amadeo реализованы также программы для тренировки проприоцептивной чувствительности и упражнения для тренировки изолированного движения в отдельном пальце вне патологической двигательной синергии.

Несмотря на широкий спектр роботизированных устройств и значительно возросшие возможности со-



Рис. 3. Роботизированный тренажер Amadeo, Tyromotion (Голландия)

временной реабилитации, далеко не всегда удается полностью восстановить утраченную функцию руки. Необходимость в индивидуальной независимости таких пациентов наряду с теорией СИ-терапии привела к возникновению принципиально нового вида технологий – ассистирующие роботы.

Ассистирующие роботы не предназначены для восстановления функции, их задача – обеспечить необходимую помощь пациенту для полноценного выполнения требуемой задачи. Как правило, подобные устройства применяются для выполнения ежедневных бытовых нужд, обеспечивая определенный процент помощи для самостоятельного выполнения поставленной задачи. В случае, если объем активных движений в руке значительно ограничен, используются роботизированные манипуляторы, управляемые пациентом; они полностью выполняют необходимые для пациента действия.

В 1987 г. М. Topping разработал первый роботизированный манипулятор Handy I, целью которого было облегчение процесса питания пациентов с детским церебральным параличом [17]. Манипулятор, созданный в рамках проекта R.A.I.L. (Robotic Aid to Independent Living) и управляемый самим пациентом, помогал ему есть, пить, чистить зубы и бриться.

Благодаря развитию технологий современные роботизированные манипуляторы гораздо компактнее, многофункциональнее, а также, что немаловажно для индивидуального использования на дому, – более доступны в финансовом плане. Из производимых в настоящее время манипуляторов можно выделить Bestic (Швеция, 2004), который представляет собой настольный аппарат для кормления пациента. Управляемый кнопками, джойстиком или ножной педалью Bestic может зачерпывать ложкой жидкую или твердую пищу из установленной тарелки и подносить ложку ко рту пациента (рис. 4).

Одним из основных минусов данного рода манипуляторов является узкая специализация: для каждого вида деятельности требуется отдельное устройство, подготовка устройства к работе и любая задача вне его функции (налить воду в чашку, приготовить еду, положить в тарелку



Рис. 4. Индивидуальный бытовой манипулятор Bestic

и т. д.) зачастую требуют постороннего вмешательства. Решением данной проблемы может стать применение мобильных «носимых» многофункциональных манипуляторов с 3-мя и более степенями свободы. Существующие модели подобного вида ассистирующих манипуляторов позволяют выполнять практически весь спектр основных функций верхней конечности. Среди значительного количества данных устройств стоит отдельно выделить манипулятор iARM («Exact Dynamics», Голландия) и его более позднюю вариацию JACO («Kinova», Канада, 2009 г.).

Данные аппараты могут быть как стационарными, установленными на стол, так и мобильными, интегрированными в инвалидное кресло с электроприводом. Управление манипулятором осуществляется рукой или ртом пациента с помощью джойстика. В настоящее время уже идет работа над прототипом роботизированного манипулятора, управляемого с помощью мозг-компьютер интерфейса (B.C.I. – brain computer interface). При достаточной точности анализа ЭЭГ-сигналов эти устройства, получив более точное и быстрое управление, могут практически заменить пациенту руку.

Однако полностью заменять пораженную руку манипулятором нужно далеко не всегда. При наличии минимальных произвольных движений достаточно разгрузить собственный вес руки, создав эффект невесомости, для того чтобы пациент мог активно использовать пораженную руку в полном объеме. Устройством данного типа является система динамической разгрузки руки Edego, произведенная компанией ARMON (Голландия). Снабженная пружинной разгрузкой веса руки, система может устанавливаться на кресло пациента и помогать в выполнении ежедневных бытовых нужд: есть, пить, причесываться, поднимать предметы и т. д.

Практический опыт применения роботизированной и механотерапии позволил определить некоторые требования и рекомендации к высокотехнологичной двигательной реабилитации:

- помощь роботизированных устройств должна быть минимальной;
- высокая мотивация пациента;
- разнообразие программ тренировок, использование биологической обратной связи;
- регулярная оценка моторной функции с последующей коррекцией нагрузки;
- избегать монотерапии.

Существующие роботизированные технологии позволяют проводить максимально эффективную кинезиотерапию практически всех изолированных и комплексных движений руки, в т. ч. и целенаправленных. Развитие технологий и расширение ассортимента данных устройств делают их более компактными и экономически доступными для индивидуальных пациентов. У пациентов появляется возможность продолжить курс активной комплексной реабилитации на дому, после выписки из стационара, что может значительно ускорить восстановление двигательной функции руки.

Литература

1. Капанджи А.И. Верхняя конечность. Физиология движений суставов: пер с англ. Г.М. Абе-левой М.: Эксмо, 2009. 368 с.
2. Усольцева Е.В., Машкара К.И. Хирургия заболеваний кисти, изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина, 1978. 336 с.
3. Черникова Л.А. Новые технологии в реабилитации больных, перенесших инсульт // Атмосфера. 2005. № 2. С. 32–35.
4. Aisen M.L., Krebs H.I., Hogan N. et al. The effect of robot-assisted therapy and rehabilitative training on motor recovery following stroke // Arch. Neurol. 1997. Vol. 4. P. 443–446.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Принципы лечения болей в спине. Роль витаминов группы В

Профессор **В.А. Балязин**

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Основной причиной временной утраты трудоспособности пациентов в практике врача-невролога являются боли в спине. По данным опубликованных исследований индустриальных стран Европы и Америки, примерно каждый десятый житель этих стран испытывает боли в спине не менее одного раза в году [1, 2]. Материальные потери, обусловленные данной проблемой, сопряжены не только с временной утратой трудоспособности, но также с затратами на приобретение лекарств и ортезов. В течение жизни дорсалгии возникают у каждого второго жителя планеты, а у 25% из них боли носят хронический характер [3].

Основные причины возникновения болей в спине хорошо известны:

- острый или хронический мышечный спазм (70%);
- дисфункция дугоотростчатых суставов (20%);
- протрузии или грыжи межпозвонковых дисков с компрессией корешков;
- стеноз позвоночного канала, спондилоартроз и спондилолистез (8%);
- онкологическая патология позвоночника (2%).

Неспецифической болью в нижней части спины страдают свыше 85% пациентов, обращающихся за помощью в поликлиники по поводу болевых синдромов [5, 13]. Причиной неспецифической боли в нижней части спины у подавляющего числа пациентов являются дегенеративные изменения межтеловых и дугоотростчатых суставов, суставных сумок, периартикулярных тканей, а также места прикрепления мышц. Многообразие факторов, predisposing к развитию болей в нижней части спины, можно разделить на две большие группы. К первой группе относятся врожденные аномалии развития костно-мышечной системы: люмбализация и сакрализация поясничных и крестцовых позвонков, незаращение дужек, плоскостопие, укорочение конечности. Ко второй группе – особенности жизнедеятельности: недостаточная физическая нагрузка или наоборот тяжелый физический труд, постоянные микротравмы в процессе трудовой деятельности, избыточная масса тела [9, 12].

Подробнее коснемся корешкового синдрома, обусловленного компрессией спинальных нервов. Чаще всего корешковый синдром встречается при поражении поясничного отдела позвоночника, реже – шейного. Самыми распространенными причинами корешкового синдрома являются остео-

хондроз с формированием грыж межпозвонковых дисков, спондилоартроз и спондилолистез с сужением позвоночного канала. Наибольшему травмирующему воздействию при формировании грыж межпозвонковых дисков подвержены пятый поясничный и первый крестцовый спинальные нервы и их корешки. В результате травмирующего воздействия на различные отделы спинального нерва секвестром межпозвонкового диска возникают признаки асептического воспаления. В результате отека корешка включается тоннельный механизм его компрессии, формирующий ноцицептивный компонент болевого синдрома. Нарушение миелиновой оболочки волокон корешка как ответная реакция на травму формирует нейропатический компонент болевого синдрома. Комбинированный характер болевого синдрома требует соответствующего терапевтического подхода.

За последние 10 лет в нашей стране отмечается значительный рост количества хирургических вмешательств по поводу грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Так, в Ростовской области выполняется свыше 400 операций в год (10 на 100 тыс. населения). С ростом числа оперативных вмешательств возросло и число пациентов, которым хирургическое пособие не принесло избавления от боли. Основные причины хронизации боли в нижней части спины – это не только так называемые «неудачные операции», это прежде всего спондилиты, развивающиеся вследствие повреждения гиалинового хряща, нарастающий спондилолистез с сужением позвоночного канала и компрессия дурального мешка и корешковых воронок вследствие рубцово-спаечного эпидурита (рис. 1–3).

Рецидивы болевого синдрома после операций, по сводным данным, составляют от 15% до 50%. Логика развития событий закономерно ставит вопрос о необходимости дальнейшей разработки более строгих критериев отбора больных для хирургического лечения и разработки более эффективных методов консервативной терапии, лишенной необратимых анатомических нарушений, развивающихся после оперативных вмешательств.

С целью подавления ноцицептивного компонента болей в нижней части спины в остром периоде широко и успешно применяются НПВП в сочетании с миорелаксантами, в зависимости от выраженности мышечного спазма. С целью воздействия на нейропатический компонент бо-

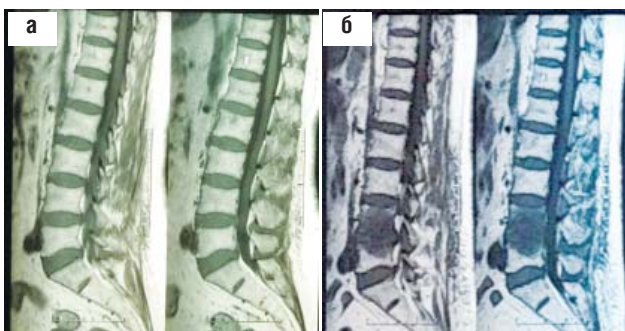


Рис. 1. Больная Н. Грыжа диска L₄-L₅:

а) до операции; б) после операции – выраженный спондилолистез с тяжелым хроническим болевым синдромом



Рис. 2. Послеоперационный ретролистез L₅ с сужением позвоночного канала

ли общее признание получило применение в комплексной терапии витаминов группы В.

Витамин В₁ (тиамин) метаболизируется в организме в кокарбоксилазу (тиаминдифосфат) и тиаминтрифосфат путем фосфорилирования. Кокарбоксилаза как ферментный коэнзим участвует в цепи углеводного обмена, что имеет важное значение для нормального функционирования нервов и нервной ткани. Кроме того, тиамин (витамин В₁) обладает антиоксидантной активностью, регулирует проведение нервного импульса, влияя на передачу возбуждения.

Витамин В₆ (пиридоксин) в тканях организма фосфорилируется. Продукты метаболизма являются коферментами неокислительного обмена практически всех аминокислот. Коферменты участвуют в декарбоксилировании аминокислот с образованием многих физиологически активных медиаторов – адреналина, тирамина, допамина, гистамина, серотонина, играющего важную роль в функционировании антиноцицептивной системы.

Витамин В₁₂ обладает высокой биологической активностью, являясь фактором роста, участвуя в образовании холина, метионина, нуклеиновых кислот, оказывает благоприятное влияние на функцию нервной системы. Препарат обладает анальгезирующим действием, стимулирующим регенерацию нервной ткани, участвует в синтезе миелиновой оболочки, синтезе нейромедиаторов, а также способствует нормализации углеводного обмена [6].

Препарат **Мильгамма** («Верваг Фарма», Германия) имеет ряд преимуществ: инъекционная форма препарата содержит высокие дозы витаминов группы В: тиамин гидрохлорида – 100 мг, пиридоксина гидрохлорида – 100 мг, цианокобаламина гидрохлорида – 1000 мкг.

Инъекции препарата безболезненные как за счет небольшого объема раствора в ампуле, так, в основном, за счет наличия местного анестетика лидокаина (20 мг) в каждой ампуле. Одновременное введение сразу 3 нейротропных витаминов группы В позволяет добиться уменьшения боли в более короткие сроки, что в свою очередь уменьшает продолжительность приема НПВП, и следовательно, риск возникновения нежелательных явлений от их применения.

В большинстве наблюдений боли в нижней части спины в результате проводимого лечения постепенно на протяжении 4–6 нед. в основном ослабевают. Однако сохраняющиеся дегенеративные изменения суставных поверхностей межпозвонковых дисков и дугоотростчатых суставов под воздействием внешних факторов, а иногда и спонтанно, приводят к очередным обострениям и хронизации боли. У третьей части пациентов в течение года после первого эпизода боли наступает обострение [14]. Существенным фактором в хронизации боли является снижение социальной активности больного, сложности в семье из-за возникших материальных проблем, связанных с временной утратой трудоспособности [7, 10].

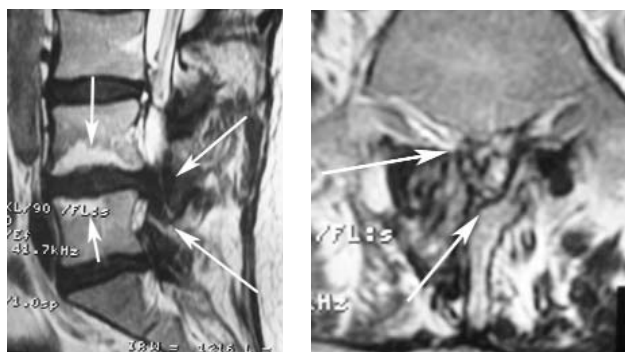


Рис. 3. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит

С целью профилактики хронизации боли в нижней части спины, обусловленной остеохондрозом, а также рецидива боли после ранее перенесенных операций на межпозвонковом диске целесообразно продлить прием препаратов, содержащих витамины группы В, и в частности **Мильгамма композитум**. В драже Мильгамма композитум тиамин хлорид заменен на бенфотиамин, являющийся жирорастворимым дериватом тиамин. Бенфотиамин метаболизируется путем фосфорилирования в тиамин пируват и тиаминтрифосфат – биологически активные вещества. Роль тиаминтрифосфата состоит в участии в метаболизме углеводов.

Наш опыт и публикации большинства исследователей, изучавших клинические эффекты препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум [4, 8, 11], отмечают хорошую их переносимость, практически полное отсутствие негативных побочных эффектов. Это очень важно, т. к. хорошая переносимость лечения повышает приверженность пациента к его продолжению. Оптимальный курс терапии болей в спине включает в себя 10 инъекций препарата Мильгамма и 14 дней приема препарата Мильгамма композитум по 1 драже 3 р./сут. Результаты исследований показывают, что прием драже позволяет пролонгировать терапевтический эффект на срок до 3 мес. и более. Сочетание препарата Мильгамма с хондропротекторами иногда способствует уменьшению имевшего место до лечения секвестра выпавшего дегенерированного пульпозного ядра (рис. 4, 5).

Таким образом, приведенные данные позволяют считать целесообразным включение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум в схемы лечения больных с неспецифическими болями в нижней части спины, в частности пациентов с болевыми синдромами, обусловленными дегенеративными поражениями позвоночника, а также при рецидиве болевого синдрома после ранее выполненных хирургических вмешательств.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

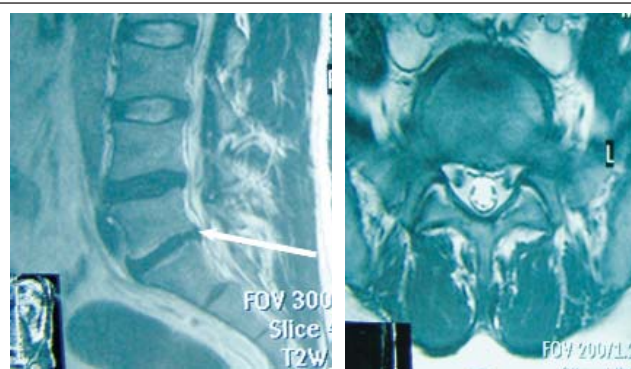


Рис. 5. Больной А. Через год после повторных курсов лечения

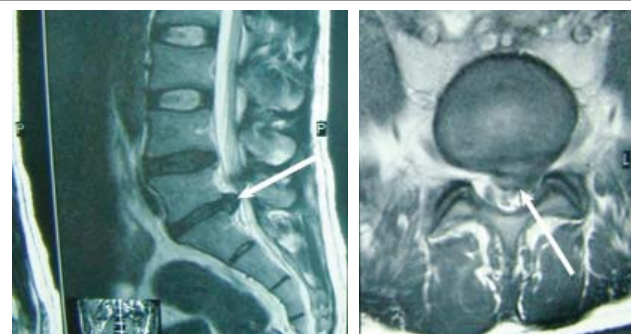


Рис. 4. Больной А. Грыжа диска L₅-S₁ до лечения

МИЛЬГАММА®

сохраняет функцию вестибулярного нерва

B₁₂ (1 мг)

Участвует в синтезе миелиновой оболочки.

B₆ (100 мг)

Участвует в синтезе ключевых нейромедиаторов. Обеспечивает синаптическую передачу.

B₁ (100 мг)

Обеспечивает аксональный транспорт. Участвует в синтезе АТФ.

Лидокаин 20 мг
**БЕЗБОЛЕЗНЕННЫЕ
ИНЪЕКЦИИ**



3 формы выпуска:
№5, №10, №25



Ребаунд-феномен и восстановление активности рассеянного склероза при прекращении терапии финголимодом

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва

Профессор С.В. Котов, Т.И. Якушина, В.Ю. Лиждвой

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы (ЦНС), в патогенезе которого ведущую роль играют хроническое аутоиммунное воспаление и нейродегенерация, ведущие к необратимому нарушению функций и прогрессирующей инвалидизации. По данным ВОЗ, до 2,5 млн человек в мире страдают от РС. Несмотря на то, что причина РС остается неизвестной, установлено, что ключевым аспектом патогенеза являются активация, размножение и созревание аутоиммунных лимфоцитов в лимфоидных органах на периферии. Далее эти клетки проникают через гематоэнцефалический барьер в ЦНС, где в результате аутоагрессии развиваются воспаление, демиелинизация, гибель аксонов, глиоз, а вследствие совокупности этих процессов неуклонно прогрессирует нейродегенерация [1, 2].

Если на начальных стадиях заболевания механизмы репарации ЦНС (ремиелинизация, регенерация аксонов, восстановление поврежденных межнейронных связей) позволяют достичь восстановления нарушенных функций, то при дальнейшем прогрессировании РС происходит лишь частичное восстановление, что приводит к нарастанию степени инвалидизации. Применение препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), позволило не только снизить количество обострений у больных с ремитирующим РС, но и предотвратить нарастание инвалидизации [3–5].

В настоящее время наряду с ПИТРС первого ряда (интерфероны-бета и глатирамера ацетат) все шире используются препараты нового поколения, причем особое внимание уделяется средствам для перорального приема. **Финголимод** (Ф) принадлежит к новой фармакологической группе, является модулятором сфингозин-1-фосфат (S1P)-рецепторов. Действие Ф направлено на предотвращение выхода лимфоцитов из лимфоузлов, что ведет к уменьшению проникновения потенциально агрессивных клеток в ЦНС [2]. По данным исследования **FREEDOMS**, применение Ф привело к снижению числа обострений и риска нарастания инвалидизации, а также уменьшению объема и числа воспалительных очагов, накапливающих гадолиний, и новых T2 очагов через 6, 12 и 24 мес. терапии [6–8].

Увеличение числа больных РС, получающих лечение Ф, делает актуальным вопрос о том, как изменяется состояние пациента после прекращения приема Ф. В настоящее время имеется лишь небольшое число наблюдений, пока не позволяющее ответить на вопрос о степени риска возобновления активности воспалительного процесса у таких больных. В Центре рассеянного склероза Московской области накоплены результаты наблюдения больных РС, прерывавших терапию Ф без медицинских показаний.

Материалы и методы

В Центре рассеянного склероза Московской области наблюдаются 30 пациентов (9 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 20 до 44 лет (средний возраст 31,61±0,95 лет), получающих терапию Ф в течение 1–3 лет, при этом общий срок наблюдения составил 48,5 пациенто-лет.

Продолжительность заболевания до начала терапии Ф находилась в пределах 2–10 лет, общее число перенесенных обострений до начала лечения – от 2 до 16 (среднее число обострений до терапии – 7,2±0,6), среднее число обострений в год – 2,6±0,2. Предшествующая терапия: глатирамера ацетат (ГА) – 8; интерферон-бета-1а 30 мкг (ИНФ1а30) – 2, интерферон-бета-1б (ИНФ1б) – 11, у 4 проводилась неоднократная смена препаратов (ГА, ИНФ1б, интерферон-бета-1а 44 мкг /ИНФ1а44) в связи с неэффективностью, у 1 из них в анамнезе 2 курса митоксантрона, у 1 – годичный курс натализумаба (НАТ). У 5 пациентов, не получавших ранее терапии ПИТРС, диагностировано активное течение РС с частыми экзacerbациями (3 и более обострений за предшествующие 2 года). Средний уровень EDSS до старта терапии Ф – 2,65±0,2 балла (от 1,5 до 6,0). У всех пациентов применялся стандартный режим дозирования – 1 капсула 0,5 мг внутрь 1 р./сут вне зависимости от времени приема пищи.

В октябре–декабре 2013 и феврале–марте 2014 г. у 27 пациентов без медицинских показаний произошли повторные перерывы в приеме препарата на срок от 3 нед. до 2,5 мес. У 1/3 пациентов перерыв в лечении Ф привел к развитию обострения.

Результаты

Демографические и клинические данные наблюдаемых пациентов приведены в таблице 1. В период лечения Ф у 30 пациентов было зарегистрировано одно обострение, проявившееся нарастанием уровня EDSS на 1 балл, у 2 – появление клинически «немых» очагов на МРТ, накапливающих гадолиний. Этим пациентам была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) 5000 мг на курс.

На момент перерыва терапии Ф уровень инвалидизации в группе составил 2,55±0,2 балла EDSS, причем у 2 произошло нарастание оценки на 0,5 балла, у 7 – снижение на 0,5–3,5 балла (в среднем – 2,43±0,44 балла), у 21 – не изменилось.

У 27 пациентов произошел перерыв в приеме Ф без медицинских показаний на срок от 3 нед. до 2,5 мес., 3 пациента продолжали прием Ф без перерыва. В период прекращения терапии Ф у 12 пациентов было зарегистрировано обострение РС, проявившееся нарастанием оценки EDSS не менее чем на 1 балл или увеличени-

Таблица 1. Демографические и клинические показатели у наблюдаемых пациентов

Пациент	Пол	Возраст	Предшествующая терапия	КО в предшествующий год	EDSS исходно	КО Ф	EDSS Ф	КО при перерыве терапии Ф	EDSS при перерыве терапии Ф	КО после возобновления приема Ф
А.А.В.	Ж	27	ИНФ1а 30	2	2,5	0	2,5	0	2,5	1
А.Г.А.	Ж	44	ИНФ16	1	2,5	0	2,5	2	3	0
А.Д.А.	М	37	Нет	3	3,5	0	2,5	0	2,5	0
Б.А.С.	Ж	22	ИНФ16	3	1,5	0	1,5	1	2	0
Б.В.А.	Ж	30	ГА	4	3,5	-	3,5	0	3,5	0
В.М.В.	Ж	32	Нет	2	2,5	0	2,5	1	2,5	0
В.Т.Ю.	Ж	36	Нет	3	4	МРТ	4	0	4	МРТ
Г.С.Л.	Ж	43	ИНФ16	3	4,5	0	4,5	1	5	0
Д.А.Г.	М	39	ИНФ16	2	5,5	0	5,5	1	6	1
Д.Н.С.	М	31	ГА, ИНФ1а 44	2	1,5	0	1,5	0	1,5	0
З.М.Ю.	Ж	23	ИНФ16	5	3	МРТ	1,5	1	4,5	МРТ
И.Е.А.	Ж	23	ГА	3	2	0	2	МРТ	2	0
И.Т.С.	Ж	22	Нет	2	2	0	1,5	1	2	1
К.Д.С.	М	33	ИНФ16	3	3,5	0	3	2	3,5	0
К.П.В.	М	37	ИНФ16	2	3,5	0	4	0	4	0
К.С.А.	Ж	43	ИНФ16	1	2	0	2	1	2	0
К.Т.В.	Ж	41	Нет	3	1,5	0	1,5	0	1,5	0
Л.Е.Д.	Ж	25	ГА	5	1,5	0	1,5	МРТ	1,5	0
Л.К.И.	Ж	25	ИНФ1а 30	2	2	0	2	1	2	1
Л.С.В.	М	32	ИНФ16, ГА	1	1,5	0	2	0	2	0
М.М.Л.	Ж	38	ИНФ16	3	2	0	2	0	2	0
М.С.Н.	Ж	40	ГА	2	3	0	2,5	2	3	1
Н.Е.И.	Ж	25	ИНФ16	3	2,5	0	2,5	1	4	0
Н.Н.В.	Ж	21	ГА	2	1,5	0	1,5	2	2	1
П.А.Р.	М	21	ИНФ1а 30, ГА	5	5,5	1	2	2	4	1
П.К.О.	Ж	20	ИНФ1а 44, НАТ, ИНФ16	3	2,5	0	1,5	0	1,5	0
П.О.В.	Ж	25	ГА	2	4	0	4	МРТ	4	0
Р.А.И.	М	32	ИНФ16	1	2	0	2	0	2	0
Р.И.А.	Ж	42	ГА	2	2	0	2	0	2	0
Я.Д.А.	М	32	ГА	2	6	0	6	2	6	0

Примечание: КО – количество обострений, МРТ – наличие активных очагов на МРТ без клинических проявлений

ем оценки по двум функциональным шкалам на 1 балл по каждой. У 7 из них проведена МРТ и выявлено появление от 2 до 15 очагов, накапливающих гадолиний. Оценка EDSS до перерыва терапии составляла $2,88 \pm 0,42$, в период обострения – $3,79 \pm 0,37$ балла ($p > 0,05$).

У 3 пациентов клинических признаков обострения зарегистрировано не было, но в связи с ухудшением самочувствия им была выполнена МРТ головного мозга и выявлены «немые» активные очаги, накапливающие контраст. Пациентам, имевшим клинические и МРТ-признаки обострения, проведена пульс-терапия МП в дозе 5000 мг на курс с положительным эффектом.

При дальнейшем наблюдении за состоянием пациентов после возобновления терапии Ф в течение последующих 3 мес. у 6 из них зарегистрировано обострение, причем у 4 из них эксацербация РС была повторной, учитывая обострение в предшествующий период отмены Ф, а у 2 на МРТ обнаружены очаги, накапливающие гадолиний. Оценка по EDSS через 3 мес. после возобновления терапии Ф составила $3,17 \pm 0,42$ балла, т. е. зарегистрировано нарастание уровня инвалидизации по сравнению с периодом до прекращения терапии Ф.

В качестве иллюстрации приводим следующий клинический случай.

Пациентка З.М.Ю., 24 года. Дебют заболевания – в 20 лет (04.2009 г.), проявившийся правосторонней гипестезией лица. Через 1 год и 2 мес. (06.2010) появилась дизартрия. По данным МРТ головного мозга – множественные очаги демиелинизации, после введения контраста определялось накопление контрастного вещества в виде диффузных очагов и «полуколец» очагами обеих лобных, височных и левой теменной долей, в базальных ядрах слева. Больной выставлен диагноз «рассеянный склероз, ремитирующее течение», проведен курс кортикостероидной терапии.

С августа 2010 г. получила терапию препаратом интерферона-бета-1b 9,6 млн МЕ п/к через день. На фоне терапии с 08.2010 по 06.2012 г. было зарегистрировано 4 обострения, причем 2 из них (10.2011 и 06.2012 г.) проявились генерализованными эпилептическими приступами.

С 07.2012 г. пациентка переведена на терапию Ф. За время терапии Ф обострений не отмечалось. Уровень EDSS снизился с 3,0 до 1,5 баллов. Переносимость препарата была удовлетворительной. Через 3 мес. от начала терапии отмечено транзи-

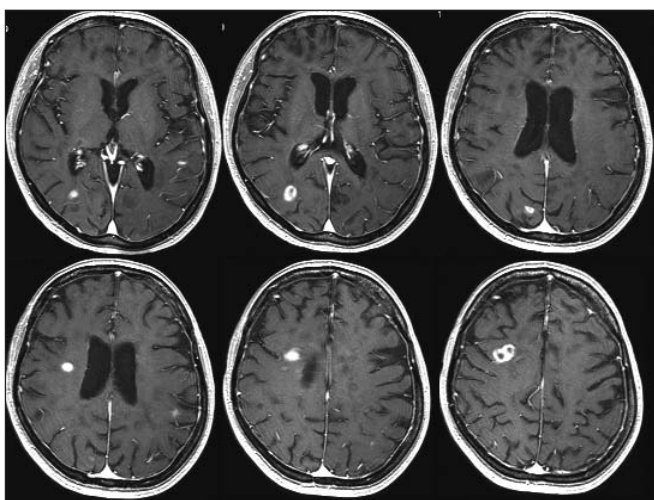


Рис. 1. МРТ головного мозга больной З.М.Ю. T1, контрастирование гадолинием. Выявляется большое число очагов различной давности (овоидные или в форме кольца), накапливающих контраст

торное повышение показателей трансаминаз (АЛТ – 68 ЕД/л, ГГТ – 59 ЕД/л), но через месяц показатели нормализовались.

С 04.10.2013 г. – вынужденный перерыв в терапии. 07.11.2013 г. зарегистрировано обострение, проявившееся нарастанием пирамидной недостаточности (3 балла), координационными нарушениями (2 балла), нарушением функции тазовых органов (1 балл), явлениями энцефалопатии – нарушение ориентации, галлюцинации, эмоциональная неустойчивость, когнитивными расстройствами (4 балла), EDSS – 4,5 баллов. При исследовании теста PASAT (MSFS) больная правильно ответила на 17 (28%) вопросов, изначальный уровень – 48 (80%) верных ответов. С 17.11.2013 по 22.11.2013 г. проведен курс кортикостероидной терапии МП в суммарной дозе 5000 мг, без эффекта. МРТ головного мозга от 04.12.2013 г. – многоочаговое демиелинизирующее поражение белого вещества головного мозга с супра- и инфратенториальной локализацией очагов, вовлечением в процесс мозолистого тела. Наиболее крупные очаги определяются в правой заднелобно-теменной области (17×12 мм), в правой теменной-затылочной области (10×10 мм), в правой затылочной области (8×4 мм), в перивентрикулярном веществе справа (7×5 мм), в перечисленных очагах определяется кольцевидный тип накопления контраста. Также визуализируются очаги патологического гомогенного контрастирования в субкортикальном белом веществе левых лобной, теменной и височных долей, правой височной доли. Общее количество активных очагов – 11 (рис. 1). На рисунке 2 показан крупный активный очаг, накапливающий контраст, который отчетливо выявляется на нативных T1-взвешенных изображениях (ВИ), что указывает на раннее грубое повреждение белого вещества правой гемисферы, которое обычно выявляется лишь после многолетней эволюции очагов при РС.

Был проведен повторный курс пульс-терапии МП в суммарной дозе 5000 мг с минимальным положительным эффектом. С 12.12.2013 г. проведено 4 сеанса плазмафереза. На фоне терапии уменьшился парапарез, восстановились функции тазовых органов, уменьшились когнитивные нарушения, оценка по EDSS снизилась до 3,5 баллов. Больная при выписке полностью ориентирована в месте и времени, галлюцинаций нет, но сохраняются снижение внимания, памяти, эйфория, при исследовании теста PASAT (MSFS) – 16 (27%) правильных ответов.

Пациентка возобновила прием Ф в стандартной дозе. Рестарт терапии – без особенностей.

В данном случае у пациентки З.М.Ю. по тяжести обострения (нарастание оценки EDSS на 2,5 балла), наличию выраженного нарушения когнитивных функций, что ранее при предыдущих обострениях никогда не фиксировалось, а также выявлению множества очагов, накапливающих гадолиний, на МРТ головы можно говорить не просто о возобновлении течения РС, а о ребаунд-феномене.

Повторный перерыв в терапии 30 пациентов произошел спустя 3–6 мес. с момента возобновления тера-

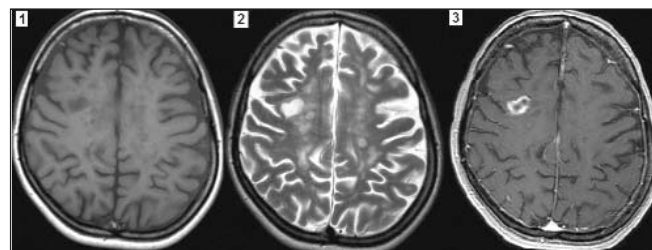


Рис. 2. МРТ головного мозга больной З.М.Ю. 1 – нативное T1-ВИ, 2 – T2-ВИ, 3 – T1-ВИ, контрастирование гадолинием

пии Ф. У 9 из 30 больных возникло обострение, зафиксированное клинически и подтвержденное данными МРТ. Развитие обострения возникло спустя 2–3 нед. после прекращения терапии. Оценка по EDSS до обострения составила $2,72 \pm 0,48$, в период эксацербации – $3,88 \pm 0,42$ балла. Этим пациентам проведена пульс-терапия МП в дозе 5000 мг на курс с положительным эффектом. Через 3 мес. после возобновления терапии оценка по EDSS составляла у данных больных $3,17 \pm 0,54$. Таким образом, при повторной отмене Ф вновь зарегистрировано нарастание уровня инвалидизации по сравнению с периодом до прекращения терапии Ф. В этот период одна пациентка перенесла повторную эксацербацию.

Учитывая опыт первой временной отмены Ф, при повторном прекращении терапии всем пациентам давалась рекомендация проведения превентивного курса МП в дозе 5000 мг на курс, эту рекомендацию выполнили только 7 пациентов, причем несмотря на это, у 3 из них произошло обострение.

Обсуждение

По мере увеличения числа пациентов, получающих терапию ПИТРС, увеличивается число лиц, у которых происходит отмена препарата или смена лечения в связи с непереносимостью или отсутствием ответа на препарат. Проведенные исследования показали примерно одинаковую эффективность и переносимость двух наиболее распространенных групп ПИТРС – глатирамера ацетата и интерферонов-бета [9, 10]. Прекращение терапии этими ПИТРС приводило к возобновлению течения с активностью, соответствующей периоду до начала терапии.

Два новых ПИТРС – НАТ и Ф – превосходят предыдущую генерацию по эффективности. Учитывая необходимость переоценки целесообразности продолжения терапии НАТ после 2 лет терапии, вопрос о прекращении или переключении на другой препарат стоит достаточно остро, учитывая возрастающий риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. По мнению P.W. O'Connor и соавт. [11], прекращение терапии НАТ приводит к возобновлению активности РС, примерно соответствующей таковой до начала лечения НАТ. С ними не согласны K.W. Rammoan и соавт. [12], считающие, что правильнее это расценивать как обострение течения РС. В настоящее время такое обострение при отмене терапии НАТ обозначают термином «воспалительный синдром восстановления иммунитета».

Причинами прекращения терапии Ф чаще всего являются побочные действия, частота возникновения которых существенно ниже, чем при использовании других ПИТРС, и вопросы экономической доступности препарата, в частности – взаимодействие со страховыми компаниями в США [13].

Имеется ряд описаний отдельных случаев отмены Ф. Так, A. Ghezzi с соавт. [14] описали 2 случая резкого ухудшения состояния, повторных обострений с появлением множественных очагов, накапливающих гадолиний, с выраженными когнитивными и очаговыми нарушениями у пациенток, у которых исходно ПИТРС первой линии (ГА и ИФН) были неэффективны. Авторы связали такое ухудшение течения РС у данных пациенток с массивным выходом аутоагрессивных лимфоцитов из лимфоузлов после отмены Ф. Среди наблюдавшихся нами пациентов у 4 была множественная неэффективность ПИТРС первого ряда, при этом лишь у 1 из них возникло обострение.

Сходное наблюдение привели J.V. Havla и соавт. [15]. У пациента с исходно невысокой активностью РС, недо-

статочной эффективностью Ф ими описана эксацербация через 2 нед. после отмены Ф по медицинским показаниям в связи с обнаружением меланомы, затем спустя 3 мес. – тяжелое обострение с появлением более 20 очагов, накапливающих гадолиний. Авторы провели параллель с ухудшением состояния пациентов после отмены НАТ с так называемым «воспалительным синдромом восстановления иммунитета». P.W. O'Connor и соавт. [16], проанализировавшие этот феномен, отмечают, что такое обострение течения чаще возникало у пациентов с исходно агрессивно протекающим РС. Другими предвестниками такого обострения РС были молодой возраст и относительно небольшая длительность терапии НАТ [17, 18].

V. Hakiki и соавт. [19], наблюдавшие 6 пациентов с отменой терапии Ф, отметили восстановление активности РС у 5 и резкое обострение через 3 мес. после отмены с появлением более 25 очагов, накапливающих гадолиний, у 1 пациента. Авторы отметили, что частота обострений после отмены Ф у пациентов была ниже, чем до начала терапии Ф, но, возможно, это связано с тем, что они были переведены на другой ПИТРС.

E. Piscola и соавт. [20] сообщили о наблюдении за пациенткой с началом РС в детском возрасте, агрессивным течением и множественной неэффективностью ПИТРС первого ряда. Назначенная в течение полугода терапия Ф также была неэффективна, но ее отмена вызвала резкое обострение с появлением более 35 очагов, накапливающих гадолиний. Под нашим наблюдением находились двое с дебютом РС в детстве. У одной из них обострения не зарегистрировано при обеих отменах. У другого с изначально агрессивным течением РС (5 обострений в год), высокой эффективностью Ф возникли 2 обострения через 30 и 14 сут после отмены с нарастанием оценки по EDSS с 2 до 4 баллов и обратным регрессом до исходного уровня после курсов МП и возобновления терапии Ф.

Заключение

Таким образом, если в период лечения Ф у 30 пациентов было отмечено лишь одно клинически зарегистрированное обострение и 2 случая появления очагов, накапливающих гадолиний, на МРТ головного мозга, то в период временного прекращения приема Ф возникло 21 клиническое обострение, причем 4 пациента перенесли по 2 обострения в каждый из периодов прерывания терапии. Еще у 3 пациентов обнаружены клинически «немые» активные очаги, накапливающие гадолиний, на МРТ. Частота эксацербации, таким образом, составила 40%, а развития ребаунд-феномена – 3,3%. Приведенное наблюдение демонстрирует не только высокую эффективность терапии Ф, но и значительный риск эксацербации при внезапном прекращении терапии. К сожалению, предпринятые попытки снижения риска обострения превентивным назначением МП не дали существенного результата. В наших наблюдениях мы не производили переключения пациентов на другой ПИТРС (ИФН, ГА), поскольку ожидали быстреего возобновления терапии Ф, однако в случае постоянного прекращения терапии Ф, очевидно, следует немедленно назначить пациенту другой ПИТРС, не дожидаясь выхода на 14–72 сут отмены Ф активных лимфоцитов из депо. Полученный нами опыт терапии РС с использованием Ф позволяет подчеркнуть необходимость проведения длительной и непрерывной терапии этим препаратом.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Профилактика ишемического инсульта у больных с атеротромбозом

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Профессор М.М. Танащян, О.В. Лагода

Нарушения мозгового кровообращения (НМК) занимают одно из первых мест в ряду причин тяжелой инвалидизации и смертности больных в большинстве развитых стран и являются не только медицинской, но и серьезной социальной и экономической проблемой [1–3]. Наиболее частой причиной ишемического инсульта являются окклюзирующие поражения ветвей дуги аорты атеросклеротического генеза.

Наличие проявлений атеротромбоза в одном сосудистом русле повышает риск развития ишемических осложнений в другом. Так, патология сонных артерий сочетается с атеросклерозом коронарных артерий и ишемической болезнью сердца (ИБС) в 33–37% случаев. Согласно данным самого крупного международного регистра по атеротромбозу REACH [4], каждый четвертый из более чем 40 тыс. пациентов с атеросклеротическим поражением коронарного бассейна имеет проявления атеротромбоза в виде цереброваскулярных заболеваний и/или атеросклероза сосудов нижних конечностей, причем частота больших ишемических событий (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация) удваивается у пациентов с множественным поражением сосудов по сравнению с пациентами, имеющими проявления атеротромбоза только в одном сосудистом бассейне. 3/5 из более чем 8 тыс. пациентов с симптоматической ишемией артерий нижних конечностей страдают ИБС и цереброваскулярными заболеваниями. И, наконец, 2/5 из почти 19 тыс. пациентов с поражением церебрального сосудистого бассейна, по данным регистра REACH, имеют мультифокальное поражение артерий коронарного русла и нижних конечностей [5].

При наблюдении за пациентами с асимптомными стенозами внутренней сонной артерии (ВСА) в течение длительного срока (1,5–9 лет) было установлено, что ежегодный риск инсульта в течение первого года варьирует от 1,7 до 5,9%, однако в последующие годы отмечается уменьшение показателя риска инсульта до 2–3% в год [6]. Прогрессирование стеноза в артериях закономерно и относится к одному из основных факторов риска развития инсульта. Вероятность прогрессирования стеноза возрастает со временем от момента первого выявления атеросклеротического поражения и составляет примерно около 10% в год у каждого пятого больного [7]. Обнаружена прямая зависимость риска ишемического инсульта от степени стеноза. У пациентов с асимптомными стенозами ВСА более 75% от общего просвета сосуда ежегодный риск транзиторных ишемических атак/инсульта составлял 8%, а при асимптомном сужении артерии до 80–89% риск развития ипсилатерального инсульта увеличивался до 9,8% [7, 8].

На сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт хирургического лечения атеросклеротических стенозов брахиоцефальных артерий. Каротидная эндарте-

рэктомия и перкутанная транслюминальная ангиопластика со стентированием являются основными радикальными способами коррекции патологии участка сонной артерии. В результате проведения многочисленных проспективных мультицентровых исследований доказана высокая эффективность указанных методов в профилактике ишемического инсульта у больных с симптомным стенозом сонных артерий со степенью сужения просвета 60% и более, а также у лиц с асимптомным стенозом ВСА, превышающим 70% [9]. Однако, несмотря на значительную техническую и методологическую разницу в выполнении «открытых» и эндоваскулярных вмешательств, в обоих случаях имеет место повреждение сосудистой стенки. В зоне операции нарушается целостность всех слоев артериальной стенки, в ответ на повреждение происходит активация свертывающей системы крови.

Формирование сосудистой патологии головного мозга, нарушение структурной целостности сосуда ассоциировано с прогрессированием атерогенеза, повреждающим и/или усугубляющим гемореологические и гемостатические механизмы. Изменение напряжения сдвига в результате стенозирования просвета сосуда активирует циркулирующие тромбоциты. Особые гидродинамические условия существуют ниже места сужения сосуда, где вследствие турбулентного тока и изменения локальной гемодинамики происходит массивное отложение форменных элементов крови на стенках сосудов с образованием тромба. Считается, что изолированное повышение агрегационной способности тромбоцитов вызывает временные изменения кровотока, но при наличии выраженных сужений сосудов, их значительной извитости конгломераты тромбоцитов могут привести к формированию очага ишемии. Атеротромбоз способствует прогрессированию и усугублению прокоагулянтных, протромбогенных изменений в системе гемореологии, гемостаза и антитромбогенной активности сосудистой стенки, которые в свою очередь приводят к дальнейшему ухудшению кровоснабжения и нарастанию ишемии мозга [10]. В настоящее время существует доказательная база связи структурных изменений сосудистого русла магистральных артерий головы и дизрегуляторных сдвигов системы гемореологии и гемостаза. Установлено, что ишемические НМК, несмотря на их значительный полиморфизм, развиваются в условиях однонаправленных изменений реологических свойств крови при различной степени активации гемостаза. При этом системы гемореологии и гемостаза на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга не только участвуют в обеспечении адекватной доставки кислорода к тканям мозга, но и включаются в патогенетические механизмы, способствующие возникновению и прогрессированию атерогенеза и тромбогенеза [11].

В этом случае назначение препаратов, препятствующих развитию каскада данных патологических процессов, является основным направлением профилактической терапии у пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением артериального русла.

Многофункциональные характеристики препарата **пентоксифиллин (Вазонит®)**, в т. ч. улучшающего гемореологические свойства крови и церебральную микроциркуляцию, объясняют его широкое использование в ангионеврологии для лечения как острых, так и хронических цереброваскулярных заболеваний у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Специальная форма пролонгированного высвобождения из таблетки (Вазонит®) обеспечивает постоянное и длительное поддержание универсального антиагрегантного эффекта, что дает возможность дозирования с большими интервалами [12].

Пентоксифиллин был впервые использован в 1972 г. в Германии как препарат для лечения больных с перемежающейся хромотой. И если исходно предполагали, что механизм его действия связан с расширением периферических сосудов (за счет расслабления гладкомышечных клеток сосудистой стенки путем увеличения содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата), то в последующие годы было показано, что высокая терапевтическая эффективность препарата не может быть объяснена только его гемодинамической активностью. Это послужило толчком для более детального и тщательного изучения его фармакологических свойств, и прежде всего воздействия на систему гемореологии и гемостаза [13].

Описанные в настоящее время вариации воздействий пентоксифиллина (Вазонита®) достаточно многогранны. Было показано увеличение деформируемости (эластичности) эритроцитов и снижение их агрегационной активности, уменьшение вязкости и улучшение текучести крови. Вызываемое препаратом изменение пластичности клеточной мембраны эритроцитов обуславливает их лучшее проникновение в сосуды с уменьшенным просветом, приводя к повышению концентрации кислорода в тканях [14]. Этот факт обуславливает широкое применение препарата при заболеваниях, сопровождающихся нарушением микроциркуляторного звена сосудистого русла: диабетической ангиопатии и полиневропатии, дискогенной радикулопатии, а также при хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга.

Однако действие препарата Вазонит® не ограничивается гемореологическими изменениями. Препарат угнетает вазоконстрикцию в микроциркуляторном русле, способствует уменьшению уровня фибрина плазмы, стимулирует фибринолиз. В низких дозах пентоксифиллин действует также на циклооксигеназный путь, способствуя стимуляции синтеза и высвобождения простаглицина и уменьшая продукцию тромбксана. Этим механизмом обусловлено антитромботическое действие препарата.

Не менее важным признается воздействие препарата Вазонит® на лейкоциты и опосредованный им иммуномодулирующий эффект препарата [15]. Показано, что пентоксифиллин увеличивает деформируемость нейтрофилов и уменьшает их активность, что, в свою очередь, обуславливает уменьшение образования свобод-

Реклама

Рег.уд.: П N013693/01 от 05.07.2010

ВАЗОНИТ®

таблетки пролонгированного действия
покрытые пленочной оболочкой,
пентоксифиллин, 600мг

Улучшает снабжение тканей кислородом в зонах нарушенного кровообращения:

Улучшает микроциркуляцию

Повышает эластичность мембран эритроцитов

Ингибирует агрегацию эритроцитов и тромбоцитов

● Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 600мг

● Удобство применения – всего 2 раза в сутки (утром и вечером)

● Таблетку можно делить (таблетка с риской с обеих сторон)

● Производится в соответствии с Европейским стандартом качества GMP

Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата

Производитель: Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ, Австрия
Владелец Рег. удост.: ООО «ВАЛЕНТ», 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5





VAZ-01731-01-1018 Реклама

Реклама

ных радикалов, их адгезии и агрегации, освобождение эластазы, снижение уровней воспалительных цитокинов в крови, а также увеличивает деформируемость моноцитов. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы иммуномодулирующие эффекты пентоксифиллина (Вазонит®), обусловленные угнетением продукции фактора некроза опухоли, а также ряда цитокинов (интерлейкин-1,-2,-6), таким образом, проявляется эндотелиопротективное действие.

Проблема профилактики и лечения каротидного атеросклероза, в т. ч. ранних («доклинических», «асимптомных») его форм, имеет большое медико-социальное и экономическое значение. Изыскание новых методов диагностики, мониторинга и предупреждения прогрессирования атеросклеротического процесса с его «озлокачествлением» в виде развития различных форм НМК является одной из наиболее актуальных проблем в неврологии. Профилактика развития ишемического инсульта у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий заключается не только в механическом устранении препятствия с помощью хирургических методов, но и в коррекции существующих нарушений гемореологии и гемостаза у данных больных. Однако вариабельность гемореологических сдвигов на различных стадиях атеросклеротического процесса, осложняющегося ишемическими НМК, различные варианты резистентности к тем или иным антитромботическим препаратам обосновывают необходимость дифференцированного подхода к коррекции гемореологических нарушений.

Индивидуальная чувствительность к препаратам является одной из основных проблем при анализе эффективности лекарственных средств. С помощью разработанной в Научном центре неврологии РАМН тромбоцитарной тест-системы было показано, что в опытах *in vitro* пентоксифиллин (Вазонит®) обладает тромбоцитарным антиагрегантным эффектом и уменьшает вязкость крови у больных с ишемическим инсультом. В настоящее время продолжается поиск оптимальных дозировок препарата, а также уточняются пути и способы его введения.

В проведенных ранее проспективных исследованиях наблюдались пациенты с транзиторной ишемией мозга, пентоксифиллин у которых использовался в дозе 1200 мг/сут, а в контрольной группе проводилась только антигипертензивная или антидиабетическая терапия. После 38 мес. лечения ишемические эпизоды в основной и контрольной группах возникли в 7 и 38% случаев соответственно. При «свежих» лакунарных НМК лечение пентоксифиллином в дозе 800–1200 мг/сут в течение 3 мес. привело к полному или частичному регрессу неврологического дефицита у 34 пациентов из 40. При этом обнаруживалось улучшение показателей деформируемости эритроцитов, а также снижение агрегации и вязкости плазмы крови [16].

Оценке эффективности пентоксифиллина в лечении больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями посвящен систематизированный обзор результатов анализа 20 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований, подтвердивший положительное действие препарата, в основном прямо пропорциональное длительности приема (более 1,5 мес.) [12].

Пентоксифиллин (Вазонит®) может назначаться как внутрь, так и внутривенно с достаточно широким диапазоном доз. Максимальная суточная доза составляет 1200 мг. Лечение Вазонитом следует проводить под контролем уровня артериального давления, т. к. действующее вещество пентоксифиллин усиливает действие антигипертензивных средств. Большие дозы пентоксифиллина усиливают эффект противодиабетических препаратов, что может вызвать гипогликемию. Поэтому рекомендуется чаще проводить контроль гликемии и в случае необходимости корректировать противодиабетическую терапию.

Таким образом, поликомпонентный спектр фармакологического действия, направленный на основные патогенетические звенья каротидного атеросклероза, демонстрирует перспективу применения препарата Вазонит® в качестве универсального гемангиопротектора у пациентов с цереброваскулярной патологией.

Литература

1. Roger V.L., Alan S.G., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2012. Vol. 125. P. 188–197.
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под. ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2009.
3. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Принципы ведения и лечения больных в острейший период инсульта // *Вестник интенсивной терапии*. 1997. № 1–2. С. 3–5.
4. Bhatt D.L. et al. For the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // *JAMA*. 2006. Vol. 295. P. 180–189.
5. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH) // *Кардиология*. 2008. № 2. С. 17–24.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // *Анн. клин. и эксперимент. неврол.* 2007. № 1. С. 22–28.
7. Becker F., Loppinet A. Asymptomatic carotid stenosis at high risk of ipsilateral cerebro-vascular events // *Ann. Cardiol. Angiol.* 2004. Vol. 53(1). P. 34–37.
8. Luedemann J., Schminke U., Berger K. et al. Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in general population // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 2929–2935.
9. Покровский А.В. Клиническая ангиология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. № 1. С. 808.
10. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005.
11. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий // *Неврологический вестник*. 2007. Т. 39, вып. 1. С. 12–16.
12. Дроздов С.А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения. <http://medi.ru/doc/071301.htm>.
13. Kruuse C., Jacobsen T., Thomsen L. et al. Effects of the non-selective phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline on regional cerebral blood flow and large arteries in healthy subjects // *Eur. J. Neurol.* 2000. Vol. 7 (6). P. 629–638.
14. Муравьев А.В., Чучанов Ф.А., Тихомирова И.А. и др. Сравнительная гемореологическая эффективность Трентала и его генерических копий // *Клин. фармакол. тер.* 2005. № 14 (5). С. 32–34.
15. Fernandes J., de Oliveira R., Mamon R. et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 196 (1). P. 434–442.
16. Танащян М.М., Домашенко М.А. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы) // *Международный неврологический журнал (INJ)*. 2007. № 2(12). С. 107–110.

Комплаентность и качество терапии болезни Альцгеймера при приеме Мемантала

Профессор В.А. Куташов, А.С. Самсонов

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Деменция – это приобретенное снижение уровня интеллекта, которое возникает вследствие органических изменений головного мозга и результатом которого становится социальная дезадаптация, постепенное и прогрессирующее нарушение трудоспособности, в конечном итоге приводящее к утрате дееспособности, бытовых навыков и навыков самообслуживания. Таким образом, результатом деменции является зависимость пациента от окружающих [1, 2, 4, 5]. По разным данным, распространенность деменции в среднем достигает 8% у лиц пожилого возраста и имеет тенденцию к удвоению каждые 10 лет жизни. Проблема деменции становится все более актуальной по нескольким причинам:

- доля пожилых людей в развитых и развивающихся странах увеличивается, что приводит к относительному увеличению распространенности деменции среди населения в целом;
- отмечается постепенный рост распространенности деменции в возрастной группе риска, т. е. имеется тенденция к росту заболеваемости;
- в силу инвалидизирующего характера заболевания оно является серьезным социально-экономическим грузом для государства, а также, в каждом конкретном случае, – тяжелым психологическим и социальным бременем для родных и близких больного [4, 5].

Проблема деменции достаточно актуальна и в России: несмотря на снижение продолжительности жизни, наблюдаемое в течение последнего десятилетия, доля пожилого населения в нашем обществе продолжает увеличиваться [3].

Болезнь Альцгеймера (БА), также сенильная деменция альцгеймеровского типа) является самой распространенной причиной деменции, это неизлечимое нейродегенеративное заболевание, впервые описанное в 1906 г. немецким психиатром Алоисом Альцгеймером.

В своем клиническом развитии БА проходит четыре стадии:

1. **Преддеменция.** Главным симптомом данной стадии является нарушение кратковременной памяти.

2. **Ранняя деменция.** Наряду с прогрессирующими мнестическими нарушениями начинают развиваться речевые расстройства.

3. **Умеренная деменция.** Появляются нарушения долговременной памяти. Присоединяются аффективные расстройства, в последующем прогрессирующие.

4. **Тяжелая деменция.** Полная утрата дееспособности, речевых функций, способности к самообслуживанию. В дальнейшем – лежачее состояние, истощение, развитие вторичных инфекций и осложнений, которые чаще всего и становятся причиной смерти.

Диагностика заболевания на ранних стадиях затруднена. Важнейшими способами прогнозирования и диагностики в данном случае являются сбор и тщательный анализ анамнеза наследственной отягощенности и анамнеза жизни. Для дифференциальной диагностики с другими поражениями головного мозга используются методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Важным подспорьем в

оценке интеллектуально-мнестических функций являются клинико-психологические тесты и методики [12, 13].

Для более глубокого понимания патогенеза деменции следует рассмотреть биохимические и нейрогуморальные механизмы ее развития. Они изучены для всех видов деменции, начиная от деменций сосудистого генеза и заканчивая нейродегенеративными процессами, в т. ч. и БА [6, 7]. Важнейшими стимулирующими нейромедиаторами головного мозга, нарушение баланса которых признается основным звеном в генезе деменции, являются глутаминовая и аспарагиновая кислоты. Они играют ключевую роль в мнестических функциях, процессах обучения и получения новых навыков: при их воздействии на постсинаптические мембраны происходит потенциация синапсов, что приводит к формированию устойчивых межнейронных связей. Второй важной функцией данных нейротрансмиттеров является обеспечение регенерации, поддержания гомеостаза и адаптации нервной ткани в изменяющихся условиях внешней и внутренней среды. Т. е. с нарушением их функций связана утрата так называемой нейропластичности – способности головного мозга приспосабливаться и на тканевом уровне перестраиваться для компенсации различных повреждающих факторов, а также нарушение существующих связей между нейронами [8].

Основываясь на понимании патогенеза деменции, можно оказывать медикаментозное воздействие на течение заболевания, в т. ч. и при деменции альцгеймеровского типа, с помощью препаратов группы NMDA – N-метил-D-аспартат-антагонистов. Одним из лекарственных средств вышеуказанной группы, чья эффективность в отношении данной патологии имеет доказательную базу, является **мемантин** [П.Р. Камчатнов, М.А. Евзельман].

Основной проблемой других препаратов данной группы, которая наиболее часто выявлялась в ходе предшествующих клинических испытаний, были побочные эффекты, связанные с чрезмерным угнетением глутаматергической регуляции. Вследствие этого происходили нарушения поведения, когнитивных функций и расстройства сознания. В связи с этим важнейшими преимуществами мемантина являются селективное действие на поврежденные синапсы и отсутствие угнетающего влияния на межнейронные связи с нормальной нейротрансмиссией. Таким образом, при применении его в терапевтических дозах вышеописанные побочные действия не проявляются [9, 10]. Более того, преимуществами мемантина перед другими препаратами данной группы являются не только отсутствие нежелательных побочных эффектов, но и особенности его влияния на течение патологического процесса. Помимо снижения темпов развития и прогрессирования деменции, коррекции когнитивно-мнестических нарушений мемантин также предотвращает развитие нейродегенеративных изменений в ткани головного мозга, т. е. обладает выраженным нейропротекторным действием. Еще одним чрезвычайно важным эффектом применения мемантина является расширение способности больных к самообслуживанию, что снижает их зависимость от окружающих и в целом значительно повы-

шает уровень их жизни. Это было доказано в ходе проведенного в Швеции метаанализа 6 рандомизированных исследований, в которых приняли участие 1826 больных с деменцией средней и тяжелой степени вследствие БА [11].

Однако наряду с выраженными преимуществами и сильными сторонами существующих лекарственных форм данного препарата имеются и определенные их недостатки. К ним относятся, в первую очередь, достаточно высокая стоимость, которая, несомненно, затрудняет использование мемантина в группе пожилых лиц, чье финансовое положение зачастую находится на крайне низком уровне и дополнительно ухудшается снижением и утратой трудоспособности вследствие деменции. При этом известно, что большие дегенеративными заболеваниями головного мозга, в частности БА, вынуждены получать лекарственную терапию пожизненно, в связи с чем экономическая сторона лечения приобретает еще большую актуальность. В таких условиях возможности применения данной группы препаратов оказываются значительно ограниченными, а комплаентность больных снижается. Вышеназванные особенности препаратов мемантина делают очевидным преимущество его новой лекарственной формы – препарата **Меманталь®**, который, по результатам исследований, биоэквивалентен оригинальному препарату по скорости и степени всасывания (рис. 1).

Являясь умеренно аффинным неконкурентным антагонистом потенциал-зависимых NMDA-рецепторов глутамата, он препятствует избыточному выбросу глутаминовой кислоты в межсинаптическую щель, предотвращая таким образом повреждение мембран нервных клеток.

На кафедре психиатрии, наркологии и психотерапии Института дополнительного профессионального образования Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко под научным руководством д.м.н., профессора В.А. Куташова с апреля по август 2014 г. проводилось изучение эффективности и безопасности антидементного препарата Меманталь для длительного (20-недельного) лечения деменции при БА. Обследованы 2 группы больных с деменцией умеренной и тяжелой степени. Основную группу составили 18 больных, из них 9 человек – с умеренной и 9 пациентов – с тяжелой степенью деменции, получавшие терапию Меманталем в дозе 20 мг/сут. В контрольную группу вошли 12 больных, из них 7 с умеренной степенью деменции, 5 – с тяжелой, лечившиеся сосудистыми и психотропными препаратами без Мемантала. Методы исследования: клинико-психопатологический, шкалы: CGI-I,

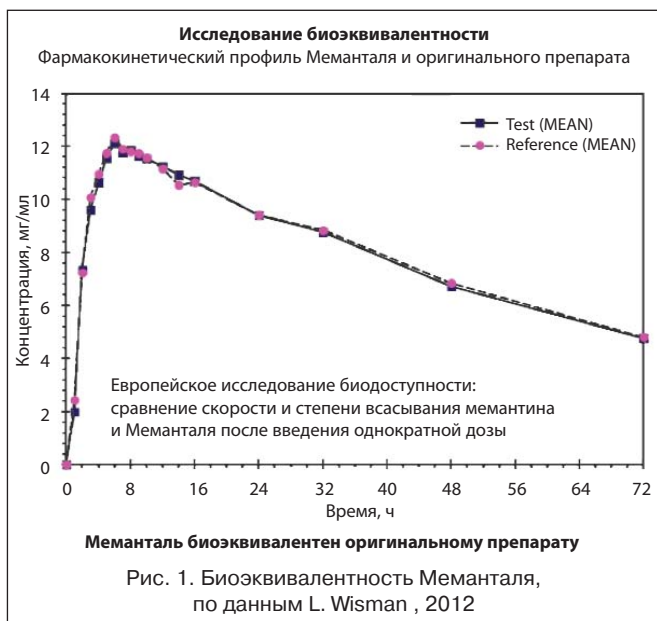
MMSE, IADL. Учитывалось количество времени, требуемого для ухода и надзора за больными со стороны их близких. Антидементный эффект Мемантала установлен на 10-й нед., в большей степени у больных с умеренной деменцией, по шкале CGI-I у 69,7% отмечена значительная положительная динамика; по шкале MMSE – в 67,4% случаев показатели когнитивной сферы достигали уровня легкой или границы с легкой степенью слабоумия; у 58,4% больных с умеренной деменцией (IADL) необходимость в помощи возникала только при относительно сложных формах повседневной деятельности; бремя ухода и надзора снизилось до минимума у 32,7% пациентов, еще у 32,3% – снизилось в 1,7 раза. У больных с тяжелой деменцией в 68,6% случаев состояние умеренно улучшилось (CGI-I); по MMSE – умеренная выраженность деменции более чем у 45% больных. Только 37,3% больных не нуждались в постоянной помощи (IADL). Бремя ухода и надзора у трети больных снизилось в 1,5 раза. 20-недельная терапия Меманталем показала необходимость ее, главным образом для поддержания и, в меньшей степени, для улучшения достигнутого результата после 11-недельного курса. В течение всего курса терапии констатируется хорошая переносимость препарата.

Сохраняя терапевтические свойства других препаратов мемантина, Меманталь имеет одно важнейшее преимущество: в сравнении с аналогами препарат Меманталь отличается большей доступностью, что для большинства семей, где родственники страдают деменцией, является решающим аспектом при выборе препарата. Стоимость месячного курса лечения Меманталем (20 мг/сут) составляет около 1000 руб. При приеме Мемантала экономия по сравнению с оригинальным препаратом может в месяц составить до 1500–2000 руб., а в год зачастую достичь 20 000 руб. В связи с этим резко повышаются комплаентность и качество терапии.

Выводы. Меманталь является эффективным препаратом в лечении больных с умеренно выраженной и тяжелой деменцией альцгеймеровского типа. Прием Мемантала резко повышает комплаентность и качество терапии за счет высокой доступности препарата для пациентов и их родственников, что особенно важно, т. к. необходимо пожизненное применение препарата, и для максимального клинического результата важно не прерывать лечение.

Литература

1. Власенко А.Г., Моррис Д.К., Минтон М.А. Регионарная характеристика накопления бета-амилоида на доклинической и клинической стадиях болезни Альцгеймера // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010. № 4 (4). С. 10–14.
2. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М., 2003. 319 с.
3. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2004. № 2. С. 73–80.
4. Дамулин И.В., Нодель М.Р., Чердак М.А., Левченко А.Г. Паркинсонизм, дисбазия и деменция у пациента с дисциркуляторной энцефалопатией III стадии // *Неврол. журн.* 2010. № 2. С. 43–51.
5. Куташов В.А. Влияние цереброорганических факторов на аффективные расстройства при некоторых психосоматических болезнях // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины*. 2005. Т. 4. № 4. С. 461–463.
6. Куташов В.А., Куташова Л.А. Распространенность аффективных расстройств при различных хронических соматических заболеваниях // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах: журнал практической и теоретической биологии и медицины*. 2006. Т. 5. № 4. С. 727–729.
7. Случевская С.Ф. Анализ демографических процессов, происходящих в Санкт-Петербурге в период с 1999 по 2005 год с расчетом прогнозного значения на 2006–2008 годы. СПб, 2007.
8. Ясно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогерiatrics // *Достижения в нейрогерiatrics*. М., 1995. С. 9–27.
9. Chawla P., Kochar M. What's new in clinical pharmacology and therapeutics // *WJM*. 2006. Vol. 105: 3. P. 24–29.
10. Mendez M.F., Cummings J. *Dementia*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2003. 654 С.
11. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoller 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. P. 1834–1839.
12. Waldemar G., Dubois B., Emre M. et al. *Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia* // R. Hughes et al. *European handbook of neurological management*. Oxford. Blackwell Publishing, 2006. P. 266–298.
13. Robinson D., Keating G. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease // *Drugs*. 2006. Vol. 66: 11. P. 1515–1534.
14. Winblad B., Jones R., Wirth Y. et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007. Vol. 24 (1). P. 20–27.



Роль миорелаксантов в лечении спастичности

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Профессор **А.С. Кадыков**, к.м.н. **Н.В. Шапарнова**

Спастичность встречается при многих заболеваниях центральной нервной системы, вызывающих двигательные расстройства (центральные моно-, геми-, пара- и тетрапарезы), сопровождающиеся повышением мышечного тонуса.

К ним относятся: инсульт; черепно-мозговая травма; спинальная травма; рассеянный склероз; энцефалит; боковой амиотрофический склероз; болезнь Штрюмпеля; детский церебральный паралич.

Наиболее частым последствием инсульта являются двигательные нарушения различной степени выраженности. Для большинства постинсультных парезов наряду со снижением силы и ограничением объема движений характерно изменение мышечного тонуса по спастическому типу. По данным исследователей, постинсультная спастичность в руке и ноге формируется у 68% больных, только в руке – у 15% пациентов, только в ноге – у 18% больных [18]. По данным ВОЗ, распространенность постинсультной спастичности составляет 0,2% (что соответствует примерно 12 млн человек) [20]. Получены также данные о более высокой частоте встречаемости спастичности у пациентов с правополушарным инсультом по сравнению с левополушарным (64% и 38% соответственно) [6]. Существует также определенная последовательность возникновения спастичности при различной локализации очага поражения. Так, при глубинном расположении очага поражения спастичность сначала возникает в сгибателях предплечья и приводящих мышцах плеча, а при корковом очаге – в мышцах кисти [5]. Максимальное развитие спастичности наблюдается в первые 3 мес. после инсульта [12].

При рассеянном склерозе, спинальной травме, спинальном инсульте обычно встречается нижний спастический парапарез. Часто выраженная спастичность сопровождается болезненными мышечными спазмами и развитием контрактур, особенно при рассеянном склерозе.

Существует большое количество определений спастичности. По определению группы EU-SPASM (2006), спастичность – это нарушение сенсомоторного контроля из-за повреждения верхнего мотонейрона, проявляющееся перемежающейся или длительной активацией мышц.

Механизмы возникновения спастичности сложны. Ключевое звено – нарушение центральной регуляции мышечного тонуса, приводящее к сложному комплексу угнетающих и активирующих влияний, исходящих из разных уровней головного мозга. В результате нарушается взаимодействие спинальных и супраспинальных нейротрансмиттерных систем с последующим компенсаторным изменением всех структур, регулирующих произвольные двигательные акты [14]. Это приводит к гиперактивности спинальных сегментарных рефлекторных реакций, что сопровождается развитием спастичности [2]. Основными патофизиологическими механизмами формирования спастичности являются [2, 3]:

- гиперактивность γ - и α -мотонейронов спинного мозга;
- снижение пресинаптического торможения $I\alpha$ -афферентов;
- реципрокное и возвратное торможение;
- снижение возбуждения $I\beta$ -интернейронов.

При постинсультной спастичности нередко наблюдается комбинированное поражение пирамидных и экстрапирамидных структур головного мозга. Так, при обширных очагах, захватывающих подкорковые узлы, встречается комбинация спастичности и ригидности – так называемая мышечная гипертония смешанного типа. Многие исследователи большое значение придают повреждению нисходящих экстрапирамидно-спинальных путей, в первую очередь ретикулоспинального, вестибулоспинального, руброспинального [7].

В регуляции двигательных актов и формировании мышечного тонуса активное участие принимает нейромедиаторная система ЦНС. Основными двигательными медиаторами являются: γ -аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, аспартат, глутамат, норадреналин, серотонин, субстанция P, ацетилхолин.

При постинсультном гемипарезе спастичность в мышцах распределяется неравномерно: она больше выражена в аддукторах плеча, сгибателях руки, пронаторах предплечья (рука приведена к туловищу, предплечье согнуто в локтевом суставе и пронировано, кисть и пальцы согнуты) и разгибателях ноги (бедро разогнуто и приведено, голень разогнута, наблюдается подошвенное сгибание стопы и ротация ее кнутри). Такое распределение мышечной спастичности формирует типичную для постинсультных двигательных нарушений позу Вернике–Манна, особенно выраженную при ходьбе («рука просит – нога косит»). По мнению Н.К. Боголепова, в редких случаях наблюдаются другие типы распределения мышечной спастичности:

- резко выраженная гиперпронация предплечья в сочетании с разгибанием пальцев;
- причудливые установки кисти и пальцев;
- повышение тонуса не в разгибателях, а в сгибателях ноги;
- гиперсупинация предплечья и разгибателей кисти.

Высокая постинсультная спастичность отрицательно влияет на восстановление движений и мышечной силы, препятствует реализации движений, ходьбы и самообслуживания. Кроме этого, в спазмированных мышцах развивается локальная ишемия, которая вызывает вазогенный отек тканей. Это приводит к усугублению нейроdistрофических изменений в мышцах и удлинению периода лечения [16]. Патологическое повышение мышечного тонуса часто является серьезным препятствием к проведению кинезотерапии. Нередко при прогрессирующем нарастании мышечной спастичности, наблюдающемся в первые месяцы после инсульта, развиваются мышечные контрактуры. Часто

синдром мышечной спастичности сочетается с периодическими приступами болезненных мышечных спазмов. Вместе с тем, легкая и умеренная спастичность в разгибателях голени на первых этапах восстановления, напротив, способствует восстановлению функции ходьбы, а мышечная гипотония в них является существенным препятствием при переходе больных к вертикальному положению.

Спинальная мышечная спастичность имеет свои особенности и характеризуется расширением зоны сегментарного ответа за пределы зоны сегментарного раздражения [8]. При грубом спинальном повреждении первое время наблюдается мышечная гипотония и арефлексия (период диашиза), затем (в среднем через 1–2 нед.) появляются патологические разгибательные рефлексы, через 1–1,5 мес. повышаются сухожильные рефлексы – нарастает мышечный тонус.

Для профилактики спастичности еще в остром периоде инсульта применяются: комплексы Erigo, Lokomat, Motomed letto2, механическая стимуляция опорных зон стопы имитатором подошвенной нагрузки аппаратом «Корвит», которые способствуют нормализации мышечного тонуса.

При выраженной мышечной спастичности, и особенно при ее нарастании, в программу реабилитации больных должны включаться мероприятия, направленные на ее преодоление. В НЦН РАМН разработан комплекс мероприятий по борьбе со спастичностью, куда входят:

- физиотерапия (теплотечение или криотерапия);
- гидропроцедуры (вихревые ванны);
- лечение положением;
- специальные лечебно-гимнастические приемы на расслабление;
- биологическая обратная связь по электромиограмме;
- избирательный массаж;
- иглорефлексотерапия;
- прием миорелаксантов.

Обычно для достижения эффекта приходится использовать несколько из вышеперечисленных процедур.

Лечение положением (специальные укладки парализованных конечностей) производится с помощью специальных лонгеток в позе, противоположной позе Вернике–Манна, при этом растягиваются те мышцы, в которых наиболее выражена мышечная спастичность. Продолжительность процедуры – от 40 мин до 1,5 ч. В настоящее время для лечения положением можно использовать специальные ортезы.

Специальные лечебно-гимнастические упражнения на растяжение спастичных мышц основаны на пассивном изменении длины мышцы в определенном положении паретичной конечности, при которых происходит максимальное растяжение спастичных мышц. Больным с выраженной спастичностью не рекомендуют интенсивные упражнения, которые могут усилить мышечный тонус, например, сжимание мяча или эспандера [19].

Избирательный массаж направлен на снижение тонуса спастичных мышц и некоторое его повышение у мышц-антагонистов. С этой целью при массаже спастичных мышц применяется поглаживание и легкое растирание, а активные виды массажа – растирание и разминание – используют при массаже мышц-антагонистов [9]. Для уменьшения спастичности применяют тормозные методики точечного массажа, иглоукалывание [9].

Теплотечение осуществляется с помощью парафиновых или озокеритовых аппликаций в виде широких полос, которые накладываются на спастичные мышечные группы, длительность воздействия составляет 15–20 мин. Курс лечения – 10–15 процедур. Исключением составляют больные с демиелинизирующими заболеваниями, которым тепловые процедуры противопоказаны.

Криотерапия может временно снижать спастичность (на 1–2 ч), поэтому данная методика используется в комплексе с лечебной гимнастикой. Антиспастический эффект обусловлен изменением возбудимости γ -нейронов, связанных с рецепторами кожи, а также с уменьшением сократимости мышечных веретен, чувствительных к низким температурам.

В последние годы для уменьшения мышечных спазмов и спастичности стали применять локальные инъекции ботулотоксина, особенно когда необходимо снизить повышенный мышечный тонус в отдельных группах мышц (например, при высоком тонусе сгибателей запястья и пальцев, эквиноварусной деформации стопы). Действие ботулотоксина связывают с блокированием нервно-мышечной передачи, обусловленным подавлением высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель. Эффект после инъекции ботулотоксина отмечается спустя несколько дней и сохраняется в течение 4–6 мес.

Биологически обратная связь по электромиограмме формирует стереотип оптимального взаимодействия отдельных мышечных групп, снижает спастичность, улучшает произвольный контроль двигательной активности.

Основным средством борьбы со спастичностью, особенно в амбулаторных условиях, является прием **миорелаксантов** [4]. По своему механизму миорелаксанты делятся на средства периферического и центрального действия.

В настоящее время перорально применяются в основном миорелаксанты центрального действия, к которым относятся:

- толперизон – снижает активность спинальных нейронов, участвующих в формировании спастичности, путем ограничения потока натрия через мембраны нервных клеток. Средняя суточная доза – 0,15–0,45 г (т. е. по 1 драже 3 р./сут).

• баклофен – производное ГАМК. Механизм действия заключается в тормозящем влиянии на γ -систему, регулирующую состояние мышечного тонуса. Начиная применять баклофен с небольших доз – 0,01–0,015 г/сут. Средняя терапевтическая доза при постинсультных спастических парезах – 0,03–0,06 г/сут, в отдельных случаях – 0,075 г. Побочные явления – общая слабость, ощущение тяжести в паретичной ноге. При выраженных нижних спастических парапарезах с болезненными мышечными спазмами и тенденцией к развитию контрактур применяется интратекальное введение баклофена. Для этого используется специальный насос, имплантируемый субарахноидально, с дозированным введением препарата [3]. В России ограничением для применения этой технологии является высокая стоимость имплантируемой установки.

- Сирдалуд (tizанидин).

Одним из наиболее эффективных миорелаксантов является **Сирдалуд (tizанидин)**, который, в отличие от баклофена, действует на большее число нейрофизиологических и нейрохимических механизмов, участвующих в формировании спастичности, что обеспечивает его более значимую эффективность. Этот

препарат оказывает центральное миорелаксирующее действие, а именно – возбуждает α_2 -адренергические рецепторы, в основном на уровне спинного мозга, снижает выброс возбуждающих аминокислот из промежуточных нейронов спинного мозга, избирательно подавляет полисинаптические механизмы, отвечающие за мышечный гипертонус. Тизанидин воздействует на спинальную и церебральную спастичность, снижает рефлексы на растяжение и болезненные мышечные спазмы. Он снижает сопротивление пассивным движениям, уменьшает спазмы и клонические судороги, а также повышает силу произвольных сокращений скелетных мышц [1, 10, 15, 17]. Имеются данные, что тизанидин подавляет высвобождение субстанции P из небольших чувствительных афферентных волокон, что также способствует снижению тонуса мышц-флексоров и экстензоров, а также уменьшению болезненности мышечных спазмов. Препарат начинают применять по 0,001–0,002 г/сут (в 1 или 2 приема). Суточную дозу повышают очень осторожно. Титрование дозы продолжается 2–4 нед. Оптимальная индивидуальная суточная доза колеблется в больших пределах (от 0,002 до 0,014 г), ее разделяют на 2–3 приема. Положительный эффект наблюдается на 3–4-й день терапии. В дополнение к миорелаксирующим свойствам тизанидин оказывает также центральный умеренно выраженный анальгезирующий эффект (за счет снижения высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге на уровне голубого пятна) [11]. Тизанидин также потенцирует действие amitриптилина. Тизанидин обладает центральным H-холинолитическим эффектом, уменьшает секрецию соляной кислоты в желудке, устраняет дисбаланс гликопротеидов в желудочном соке, что способствует снижению риска НПВП-гастропатий. При применении Сирдалуда значительно снижается ulcerогенный эффект ацетилсалициловой кислоты, napроксена, мелоксикама.

Побочные эффекты различной степени выраженности в процессе увеличения дозы Сирдалуда возникают более чем у 60% больных, но у большинства исчезают после снижения дозы препарата. D.A. Gelber и соавт. (2001) в своем исследовании показали, что чаще всего при приеме Сирдалуда у постинсультных больных с мышечной спастичностью встречаются слабость, головокружение, сонливость, сухость во рту, ортостатическая гипотензия. В данном исследовании побочные явления полностью проходили после снижения дозы или отмены препарата.

Появившийся в последнее время **Сирдалуд МР** (капсулы с модифицированным высвобождением в дозе 6 мг) позволяет уменьшить выраженность побочных явлений без снижения лечебного эффекта. Суточную дозу можно постепенно увеличивать через 3–7 дней. Оптимальная суточная доза составляет 12 мг/сут, в редких случаях – до 24 мг/сут.

Не следует резко отменять Сирдалуд во избежание синдрома отмены, особенно при длительном его приеме, а также совместном приеме с гипотензивными препаратами.

Для уменьшения побочных явлений при приеме миорелаксантов можно рекомендовать комбинированное лечение: комбинацию 2-х или даже 3-х препаратов. Например: баклофен и Сирдалуд; толперизон и Сирдалуд; баклофен, толперизон и Сирдалуд [2]. Выраженная диссоциация между значительной спастичностью мышц руки и легкой спастичностью мышц ноги препятствует назначению миорелаксантов, т. к. легкое повышение тонуса разгибателей голени в известной

✓ Болезненный мышечный спазм¹

✓ Спастичность при неврологических заболеваниях¹



Краткое описание

Сирдалуд® (SIRDALUD®)
Сирдалуд® МР (SIRDALUD® MR)
Регистрационный номер:
П N012947/01 от 03.08.2010, ЛС-002605 от 04.11.2011
Лекарственная форма. Сирдалуд®. Таблетки (1 таблетка содержит 2 или 4 мг тизанидина в форме гидрохлорида).
Сирдалуд® МР. Капсулы с модифицированным высвобождением (1 капсула содержит 6 мг тизанидина в форме гидрохлорида).
Показания. Сирдалуд® и Сирдалуд® МР. Спастичность скелетных мышц при неврологических заболеваниях, например, при рассеянном склерозе, хронической миелопатии, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, последствиях нарушения мозгового кровообращения и детском церебральном параличе (пациенты старше 18-ти лет).
Сирдалуд®. Болезненный мышечный спазм, связанный со статическими и функциональными заболеваниями позвоночника (шейный и поясничный синдромы), а также возникающий после хирургического вмешательства, например, по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеартроза тазобедренного сустава.
Сирдалуд® МР. Капсулы с модифицированным высвобождением (1 капсула содержит 6 мг тизанидина в форме гидрохлорида).
Способ применения и дозы. Болезненный мышечный спазм:
Сирдалуд®: от 2 до 4 мг 3 раза в сутки.
Спастичность скелетных мышц, вызванная неврологическими заболеваниями: Сирдалуд®: начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Затем дозу постепенно увеличивают до достижения оптимального терапевтического эффекта (12–24 мг в сутки). Не следует превышать суточную дозу 36 мг. Сирдалуд® МР: начальная доза составляет 6 мг в сутки, при необходимости суточную дозу можно постепенно увеличивать – на 6 мг с интервалами 3–7 дней до максимальной – 24 мг/сут.
Противопоказания. Повышенная чувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата. Выраженные нарушения функции печени. Одновременное применение с сильными ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин или ципрофлоксацин.
Предосторожности. При применении тизанидина возможно развитие выраженного снижения АД (в отдельных случаях вплоть до коллапса и потери сознания). Не следует резко отменять терапию тизанидина, дозу препарата снижают постепенно.
Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Сирдалуда с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, цисаприд, amitриптилин, азитромицин).
Необходимо проводить контроль функции печени у больных, получающих тизанидин в суточной дозе 12 мг и выше. При наличии клинических признаков нарушения функции печени, а также при стойком повышении активности печеночных трансаминаз в плазме крови (выше верхней границы нормы в 3 раза и более), применение тизанидина следует прекратить. Соблюдать осторожность у больных с нарушениями функции почек, а также у пациентов в возрасте старше 65 лет. Не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет. Тизанидин может применяться в период беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода. При развитии

головкружения или снижения АД на фоне терапии тизанидином следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами.

Сирдалуд®. Не рекомендуется пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, тяжелая лактазная недостаточность, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Взаимодействие. Не рекомендуется одновременное применение с мощными ингибиторами CYP1A2, такими как некоторые антиаритмические средства (амодарон, мексилетин, пропафенон), циметидин, некоторые фторимилоны (энноксидин, пеллоксацин, норфлоксацин), рофекоксиб, оральные контрацептивы и тиклопидин.

Следует с осторожностью применять совместно с препаратами, удлиняющими интервал QT, антигипертензивными средствами, включая диуретики, седативными препаратами, снотворными и антигистаминными препаратами, рифампицином, никотином, алкоголем и другими агонистами альфа₂-адренорецепторов.

Побочное действие. При приеме в малых дозах, рекомендуемых для облегчения болезненного мышечного спазма: сонливость, утомляемость, головокружение, сухость во рту, тошнота, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, повышение активности печеночных трансаминаз, снижение АД.

При приеме более высоких доз, рекомендуемых для лечения спастичности, могут также наблюдаться: мышечная слабость, бессонница, расстройства сна, галлюцинации, снижение артериального давления, брадикардия, гепатит и печеночная недостаточность.

Побочные реакции, наблюдающиеся в пострегистрационном периоде: галлюцинации, спутанность сознания, головокружение, обмороки, затуманивание зрения, гепатит, печеночная недостаточность, астения.

При резкой отмене терапии тизанидином отмечалось развитие тахикардии и повышение АД, в отдельных случаях могущее привести к острому нарушению мозгового кровообращения.

Формы выпуска. Сирдалуд®. Таблетки 2 мг по 30 шт. в упаковке. Таблетки 4 мг по 30 шт. в упаковке.
Сирдалуд® МР. Капсулы с модифицированным высвобождением 6 мг по 10, 20 и 30 капсулы в упаковке.

Применение у детей. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкции по применению.
Сирдалуд®: НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС САПЛИК ГИДА ВЕ ТАРИМ ЮРЮНПЕРИ САНАЙИ ВЕ ТИКАРЕТ А.С., ТУРЦИЯ
Сирдалуд® МР: НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМАСЬЮТИКА С.А. ИСПАНИЯ

Полную информацию о препарате Сирдалуд Вы можете получить в ООО «Др. Редди» Лаборатория» 115035, Москва, Обнинскийская наб., д. 20, стр. 1; Тел./Факс: (495) 783 2901; www.drreddys.ru

000 «Новаartis Фарма»: 125315 Москва, Ленинградский пр-д, 72, корп. 3; Тел.: (7 495) 967 1276; факс: (7 495) 967 1268; www.novartis.ru

300496 SR/1/2/AA/10.2014/S0000

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сирдалуд.

степени компенсируют мышечную слабость и способствуют более быстрому восстановлению функции ходьбы.

Наиболее сложный вопрос – это длительность приема миорелаксантов. Клиническая практика показывает, что в одних случаях срок миорелаксирующей терапии растягивается на многие месяцы, в других – на годы. Учет при составлении реабилитационных программ комплекса мер по борьбе со спастичностью позволяет значительно повысить эффективность реабилитации и предотвратить развитие контрактур.

Назначение средств, снижающих мышечную спастичность, требует контроля для оценки их эффективности и определения оптимальной дозы препарата. Для этого используют специальные шкалы. Наиболее распространены в нашей стране шкала НИИ неврологии РАМН [9], шкала Asworth.

По шкале НИИ неврологии РАМН степень спастичности оценивается по 6-балльной системе:

0 – тонус не изменен;

1 – легкое повышение тонуса: при исследовании отмечается незначительное сопротивление (легкий «пирамидный толчок»); при сохранности активных движений повышение тонуса легко преодолевается;

2 – умеренное повышение: тонус хотя заметно повышен, но сопротивление преодолеть нетрудно;

3 – выраженное повышение: при исследовании удается с трудом преодолеть сопротивление мышц;

4 – резко повышенное: динамическая контрактура, пассивные движения ограничены;

5 – резчайшее повышение: пассивные движения невозможны.

По шкале Asworth, близкой к шкале НИИ неврологии, спастичность оценивается по 5-балльной системе:

0 – норма (тонус не изменен);

1 – легкое повышение тонуса («толчок» при пассивных сгибательно-разгибательных движениях);

2 – более значительное повышение тонуса, но пассивные движения совершаются еще достаточно свободно;

3 – значительное повышение тонуса, пассивные движения затруднены;

4 – ограничение пассивных движений из-за высокого мышечного тонуса.

Таким образом, в комплексном лечении постинсультной спастичности наряду с физиотерапевтическими процедурами широко применяются миорелаксанты и прежде всего Сирдалуд. Если при центральных парезах срок приема Сирдалуда неопределенно длителен, то при острых и подострых мышечно-тонических синдромах периферического генеза (вертеброгенные заболевания периферической нервной системы, миофасциальные синдромы) достаточно короткого курса в 2–4 нед. Сирдалуд в этих случаях принимают обычно в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами и местными процедурами (физиотерапия, массаж, мануальное воздействие на триггерные

точки). Имеются сведения о положительном эффекте Сирдалуда (tizанидина) при цервикогенных головных болях, тригеминальной невралгии, нейропатической боли [2, 8].

Литература

1. Дамулин И.В. Спастика после инсульта // *PMЖ*. 2005. Т.13, № 7. С.501–504.
2. Завалишин И.А., Бархатова В.П. Спастика // *Журн. невропат. и психиатр.* 1997. № 3. С. 68–70.
3. Завалишин И.А., Стойда Н.И., Шитикова И.Е. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона // *Синдром верхнего мотонейрона / Под ред. И.А.Завалишина, А.И.Осадчих, Я.В.Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005. С. 11–54.*
4. Кадыков А.С. Миорелаксанты при реабилитации больных с постинсультными двигательными нарушениями // *Журн. невропат. и психиатр.* 1997. №9. С. 53–55.
5. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шапаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М: МЕДпресс-информ, 2008. 560 с.
6. Карманова И.В. Особенности и динамика двигательных нарушений у больных с ишемическим инсультом в зависимости от функциональных асимметрий: автореф. дисс.. канд. мед. наук. Иваново, 2008. С.1–22.
7. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Спастический синдром в неврологии. Возможности толперизона в терапии спастических проявлений невровазкулярных симптомов // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2009. № 3. С. 39–44.
8. Никитин С.С. Организация движений в норме и при поражении нисходящих двигательных путей (физиологические и патофизиологические аспекты) // *Синдром верхнего мотонейрона / Под ред. И.А.Завалишина, А.И.Осадчих, Я.В.Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005. С. 55–112.*
9. Столярова Л.Г., Ткачева Г.П. Реабилитация больных с постинсультными двигательными расстройствами. М.: «Медгиз», 1978.
10. Bess A., Eyssette M., Pierrot-Deselligny E. et al. A multicentre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent in spasticity associated with hemiplegia // *Curr. Med.Res.Opin.* 1988. Vol.10. P. 709–718.
11. Coward D.M. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action // *Neurol.* 1994. Vol. 44 (Suppl. 9). P. 6–11.
12. Crone C., Johnsen L.L., Biering-Sorensen F. et al. Appearance of reciprocal facilitation of ankle extensors from ankle flexors in patients with stroke or spinal cord injury // *Brain.* 2003. Vol. 126. P. 495–507.
13. Gelber D.A., Good D.C., Dromerick A. et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of Tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke // *Stroke.* 2001. Vol. 32. P. 1841–1846.
14. Gracies J.M. Pathophysiology of spastic paresis. Emergence of muscle overactivity // *Muscle and Nerve.* 2005. Vol. 31. P. 552–578.
15. Hutchinson D.R. Modified release tizanidine: a review // *J. Int. Med. Res.* 1989. Vol. 17. P. 565–573.
16. Leiphart J.W., Dills C.V., Levy R.M. Alpha 2-adrenergic receptors subtype specificity of intrathecally administered tizamidine used for analgesia for neuropathic pain. // *J.Neurosurg.* 2004. Vol. 101 (24). P. 641–647.
17. Medical M., Pebet M., Ciblis D. A double-blind long-term study of tizanidine (sirdalud) in spasticity due to cerebrovascular lesions // *Curr. Med. Res.Opin.* 1989. Vol. 11. P. 389–407.
18. Sommerfeld D.K., Eek E.U., Svensson A.K. et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations // *Stroke.* 2004. Vol. 35. P. 134–139.
19. Ward A.B. A summary of spasticity management – a treatment algorithm // *Eur. J. Neurol.* 2002. Vol. 9 (Suppl.1). P. 48–52.
20. WHO MONICA, Stegmayr 1997, www.wemove.org/spa.

Применение цитиколина в остром периоде ишемического инсульта: от доказательной медицины к реальной клинической практике

К.м.н. М.А. Домашенко, чл.-корр. РАН, профессор М.А. Пирадов,
к.м.н. Д.В. Сергеев, М.Ю. Максимова

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

По данным Всемирной организации здравоохранения [1], инсульт занимает второе место в мире среди причин смертности. Так, показатель смертности от инсульта составил 6,2 млн человек за 2011 г. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и общей смертности населения (23,4%) [2]. Так, ежегодная смертность от инсульта в РФ оценивается как 374 на 100 тыс. населения [2]. При этом в так называемый острый период инсульта, составляющий в среднем 21 сут с момента его развития, летальность достигает 35%, в течение года погибают еще 15% из выживших пациентов [3, 4].

Система лечения ишемического инсульта (ИИ) складывается из неотложной госпитализации пациентов с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, проведения базисной и специфической терапии ИИ, определения и проведения мер ранней вторичной профилактики инсульта, а также ранней активизации и реабилитации пациентов [5, 6].

Под проведением базисной терапии понимают мероприятия по уходу за пациентами, а также контроль и своевременную коррекцию нарушений жизненно важных функций (коррекция нарушений оксигенации, поддержание адекватных показателей гемодинамики, волемии, кислотно-щелочного и электролитного состояния и др.), температуры тела, гликемии, профилактику и лечение неврологических (отек головного мозга, окклюзионная гидроцефалия) и висцеральных (инфекционные осложнения, тромбоз вен нижних конечностей, тромбоэмболические осложнения, аспирационные осложнения у пациентов с нарушениями глотания и др.) осложнений [7].

Двумя стратегическими направлениями специфической терапии инсульта являются реперфузия, т. е. улучшение кровоснабжения области ишемического повреждения вещества головного мозга за счет восстановления проходимости сосудов и профилактики тромбообразования, и нейропротекция, т. е. поддержание метаболизма ткани мозга и защита ее от структурных повреждений.

По данным контролируемых исследований, при ишемическом нарушении мозгового кровообращения наиболее эффективным методом лечения является реперфузионная терапия, в частности восстановление проходимости сосудов мозга при помощи внутривенного введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (альтеплазы). Применение этого средства у определенной группы пациентов с ИИ улучшает функциональное восстановление через 90 дней и приводит к статистически достоверному снижению показателя летальности по сравнению с плацебо [5, 6]. Внутривенное введение альтеплазы (рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, rt-PA) в дозе 0,9 мг/кг

(максимально – 90 мг; 10% болюсно и последующей инфузией в течение 60 мин) в первые 4,5 ч от начала ИИ – системный тромболизис – получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских (ESO) [5], так и североамериканских (AHA-ASA) [6] руководствах по ведению пациентов с острым ИИ.

Вторым методом реперфузии, обладающим столь же высоким уровнем доказательности, является назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) в течение первых 48 ч развития симптоматики. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в течение первых 48 ч ИИ посвящено два крупных исследования: IST [8] и CAST [9]. Сопоставление результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение препаратов АСК при ИИ [5, 6]. При этом следует иметь в виду, что при прочих равных условиях применение АСК в остром периоде ИИ не является альтернативой тромболитической терапии. Также не рекомендовано применение АСК в течение первых 24 ч после проведения тромболизиса [5, 6].

Следует отметить, что остальные методы реперфузии, такие как селективный (интраартериальный) тромболизис [10], комбинация системного и селективного методов назначения тромболитиков [11], механическая тромбэктомия [12–16], несмотря на достоверно более высокий процент реканализации [15, 16], обладают более низким уровнем доказательности, а следовательно, не могут быть широко использованы в рутинной клинической практике [5, 6]. Также другие классы антитромботических препаратов – прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин, гепарины низкого молекулярного веса) в терапевтических дозировках, тромбоцитарные антиагреганты (клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, комбинация клопидогрела и АСК, комбинация дипиридамола и АСК) – не показаны пациентам в остром периоде ИИ вследствие либо высокого риска развития геморрагических осложнений в первом случае (прямые антикоагулянты), либо в силу недостаточной доказательной базы – во втором (тромбоцитарные антиагреганты) [5, 6].

Более того, реальная частота использования внутривенного тромболизиса как самого эффективного и доказанного метода лечения инсульта в среднем не превышает 5–7%, а в РФ составляет лишь 2,15% [17]. Лечение пациентов в остром периоде ИИ, которым по тем или иным причинам не удалось провести тромболитическую терапию, сводится, согласно международным рекомендациям [5, 6], к назначению препаратов АСК, а также проведению базисной терапии и ранней реабилитации. Данный факт обуславливает актуальность поиска препаратов, потенциально эффективных в остром периоде ИИ. В этой связи разрабатываются подходы к нейропротекции как альтернативной терапии ИИ. Под нейропротекцией подразуме-

вается любая стратегия лечения, которая защищает клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т. е. предотвращает, останавливает или замедляет повреждающие окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [18].

За последние 20 лет на исследование и разработку средств для лечения инсульта было затрачено около 1 млрд долларов, были выявлены различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установлены мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного агента, однако достигнутые результаты несопоставимы с этими огромными вложениями [19].

Тем не менее, эффективные в исследованиях на животных препараты далеко не всегда демонстрируют убедительную клиническую эффективность [20], что выражается в том, что ни один из препаратов данной группы не доказал свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях 3-й фазы. Вследствие этого в настоящее время, по данным международных рекомендаций, назначение подобной категории препаратов не является доказанным в рамках медицины, основанной на доказательствах, поскольку [5, 6] неудача исследований нейропротективных препаратов в клинических условиях в основном связана с тем, что модели церебральной ишемии у животных, на которых выявлялась эффективность препаратов, не в полной мере отражают условия формирования инфаркта головного мозга у человека. Последний является в значительной степени более гетерогенным, чем воспроизведенные в стандартизированных лабораторных условиях модели ишемии. Основные «претензии» к экспериментальным исследованиям включают в себя использование препаратов у человека в недостаточно эффективной дозе или вне соответствующего «временного окна», несовершенство методик прекращения кровоснабжения ткани мозга у животных (временная или постоянная окклюзия средней мозговой артерии), а также использование в доклинических исследованиях молодых, здоровых животных, в то время как большинство пациентов с инсультом относятся к популяции пожилых людей, страдающих такими сопутствующими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, инфаркт миокарда и т. д., которые могут влиять на структуру гематоэнцефалического барьера, коллатеральное кровообращение или нейроиммунную систему. Под сомнение ставится также адекватность размера выборки и дизайна доклинических исследований.

Несмотря на вышеописанные сложности трансляции экспериментальных данных в реальную клиническую практику, поиск новых нейропротекторов, а также доказательства эффективности имеющихся на отечественном и международном рынке препаратов с нейропротекторным действием активно продолжаются [21–23]. Едва ли не самым эффективным с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, нейропротекторным препаратом, применяемым в остром периоде ИИ, является цитиколин (**Цераксон**, фармацевтическая компания «Такеда»).

Цитиколин (Цераксон) – природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), представляет собой мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. Фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФ-азы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы A_2 и участия в син-

тезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Кроме того, цитиколин влияет на образование свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличение содержания норадреналина и дофамина в нервной ткани. Цитиколин также способен ингибировать глутамат-индуцированный апоптоз и усиливать механизмы нейропластичности [24]. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина является возможность положительного влияния препарата на церебральный кровоток. Так, в открытом проспективном исследовании, проведенном в НИЦ РАМН с использованием клинико-нейровизуализационных сопоставлений, было продемонстрировано улучшение кровотока в зоне обратимых ишемических изменений (пенумбра), выражавшееся в увеличении показателя CBF по данным КТ-перфузии ($p=0,013$) на фоне терапии цитиколином [25].

Доказательная база эффективности цитиколина представлена результатами 2 контролируемых исследований, проведенных в 1980-е гг. в небольших группах пациентов с острым ИИ в дозах 750–1000 мг/сут внутривенно на протяжении 10–14 дней [26, 27]; 3 многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных в США в конце 1990-х гг., в которых приняли участие в общей сложности 1652 пациента с ИИ, где цитиколин назначался внутрь в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут на протяжении 6 нед., начиная с первых суток заболевания [28–30]. В указанных исследованиях были получены противоречивые данные. Так, значимые различия между группами цитиколина и плацебо по изучаемым переменным эффективности (шкале инсульта NIHSS, модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и индексу Бартель) были выявлены только в исследовании W.M. Clark и соавт. (1997) [28], в исследованиях W.M. Clark и соавт. (1999) [29] и W.M. Clark и соавт. (2001) [30] было выявлено улучшение исхода инсульта по индексу Бартель и mRS соответственно только при подгрупповом анализе у пациентов с умеренным и тяжелым инсультом, получавших цитиколин. Указанные факторы создали предпосылки для проведения метаанализа объединенных данных этих исследований [31]. Полное восстановление, которое оценивалось по совокупности показателей (индекс Бартель ≥ 95 баллов, оценка по mRS ≤ 1 балла и оценка по NIHSS ≤ 1 балла), было зарегистрировано у 25,2% пациентов в группе цитиколина и у 20,2% – в группе плацебо (отношение шансов 1,33, 95% CI, 1,1–1,72, $p=0,0043$). Наиболее эффективным было лечение цитиколином в дозе 2000 мг (в этой подгруппе доля пациентов, достигших полного восстановления, составила 27,9%). Вероятность полного восстановления при применении цитиколина увеличивалась на 33% в общей группе и на 38% – в группе терапии цитиколином в дозе 2000 мг по сравнению с плацебо. Смертность в группе цитиколина и плацебо не отличалась.

Аналогичные результаты были получены при метаанализе данных 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований цитиколина при пероральном или внутривенном применении в дозировках 500–2000 мг/сут у 1963 пациентов в первые 14 дней после развития ишемического или геморрагического инсульта. В метаанализе оценивался суммарный показатель смертности и инвалидизации, который в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6% и 66,4% соответственно; отношение рисков 0,64, 95% CI 0,53–0,77, $p<0,0001$). Однако в связи с гетерогенностью исследуемой группы был проведен дальнейший анализ с учетом данных только 4 наиболее крупных исследований ($n>100$). Были получены аналогичные значимые различия между группой цитиколина и плацебо (суммарный показатель смертности и инвалидности в группе цитиколина составил 54,8%, в



Цераксон® ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

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



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

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

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм
000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2014



группе плацебо – 64,7%, отношение рисков 0,70, 95% CI 0,58–0,85, $p=0,0003$). При оценке безопасности частота смертельных исходов к концу исследования в группах цитиколина была сопоставима с таковой в группах плацебо: 14,8 и 15,2% соответственно [32].

В 2012 г. были опубликованы результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ICTUS [33]. В исследование включались пациенты старше 18 лет (верхняя граница не была определена) с острым ИИ (подтвержденным с помощью нейровизуализации) полушарной локализации в течение первых 24 ч развития симптоматики. Одним из критериев включения в исследования была выраженность неврологических нарушений, составившая не менее 8 баллов по шкале NIHSS. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу лечения цитиколином в дозе 2000 мг/сут (в течение первых 3 дней – внутривенно, затем – внутрь в течение 6 нед.) или плацебо. В исследование были включены 2298 пациентов. Следует подчеркнуть, что при наличии соответствующих показаний пациентам разрешалось проведение системного тромболитического лечения. При оценке первичной точки эффективности (частота клинического восстановления через 90 дней, которая оценивалась по комбинированному показателю, включавшему в себя оценку по индексу Бартель ≥ 95 баллов, оценку по mRS ≤ 1 балла и оценку по NIHSS ≤ 1 балла через 90 дней) достоверных различий между группами выявлено не было, скорректированное отношение шансов составило 1,03 (95% CI, 0,86–1,25). Также не было выявлено различий и при анализе вторич-

ных точек эффективности (частота благоприятного исхода при оценке по отдельным шкалам через 90 дней (NIHSS (≤ 1 балла), mRS (≤ 1 балла) и индекс Бартель (≥ 95 баллов), абсолютное различие при оценке по NIHSS через 90 дней по сравнению с исходной оценкой, а также переменные безопасности и переносимости). Смертность в обеих группах не отличалась (19% – в группе цитиколина и 21% – в группе плацебо). Также между группами не было продемонстрировано существенных различий по частоте нежелательных явлений.

Среди возможных причин нейтрального результата исследования можно рассматривать как низкую оценку величины ожидаемого эффекта от лечения, полученную в предыдущих метаанализах, так и особенности дизайна самого исследования, которые привели к низкой чувствительности по отношению к ожидаемому терапевтическому эффекту, несмотря на тщательное соблюдение протокола и хорошо сбалансированные при рандомизации группы пациентов. Также не менее важными факторами, являющимися в результате данного исследования, являются возраст включенных в ICTUS пациентов (около 70% пациентов в исследуемой популяции были старше 70 лет), выраженность неврологических нарушений (оценка по шкале NIHSS у включенных в ICTUS пациентов была в среднем на 2 балла выше, чем в других аналогичных по дизайну исследованиях) и большая доля пациентов, подвергшихся системному тромболитическому лечению (46,3% в исследовании ICTUS, при том, что в рутинной практике этот показатель не превышает 5–15%) [33]. Последнее утверждение находит подтверждение в результатах исследования коллектива НЦН РАМН. Нами было показано, что достижение полного функционального улучшения (оценка по шкале mRS ≤ 1 балла через 90 сут после ИИ) было зарегистрировано у 33,3% пациентов, которым после проведения системного тромболитического лечения был добавлен цитиколин; при этом у пациентов, которым после проведения тромболитического лечения не назначался, данный показатель составил 35,8%. В группе сравнения, в которую вошли сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, выраженности неврологической симптоматики по шкале NIHSS пациенты, которым не проводилась тромболитическая терапия, однако, начиная с первых суток ИИ, наряду с базисной терапией назначался цитиколин (2000 мг/сут), процент достижения полного функционального восстановления составил 44% [34].

Заслуживают особого внимания результаты подгруппового анализа исследования ICTUS (рис. 1), выявившего преимущество по сравнению с плацебо: применение цитиколина было более эффективным у пациентов в возрасте старше 70 лет, при инсульте умеренной тяжести, а также у пациентов, которым не проводился тромболитический [35].

Основываясь на результатах исследования ICTUS, был обновлен метаанализ (рис. 2) эффективности цитиколина при остром ИИ, в соответствии с которым был подтвержден общий благоприятный эффект препарата (отношение шансов 1,140 (95% ДИ: 1,001–1,299)) [36].

Таким образом, цитиколин (Цераксон) является одним из самых «доказанных» с прагматической точки зрения доказательной медицины препаратов из группы нейротекторов и может быть рекомендован к применению у пациентов с первых суток ИИ, особенно у больных с умеренной выраженностью неврологического дефицита (с оценкой по NIHSS 8–14 баллов), лиц старше 70 лет, а также тем пациентам, которым по тем или иным причинам не удалось провести внутривенный тромболитический rt-PA.

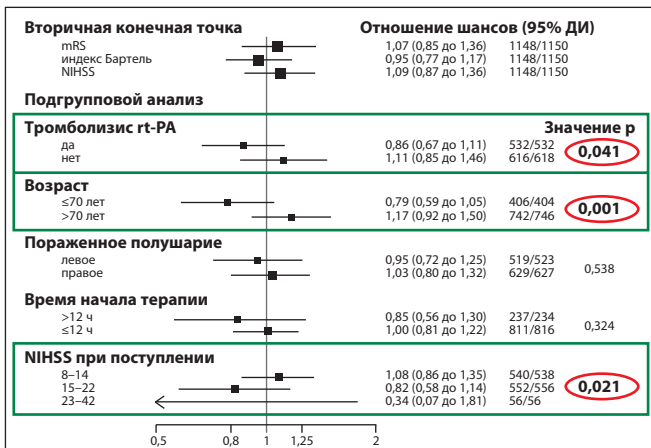


Рис. 1. Подгрупповой анализ исследования ICTUS (адапт. из Dávalos A. et al., 2012 [33])

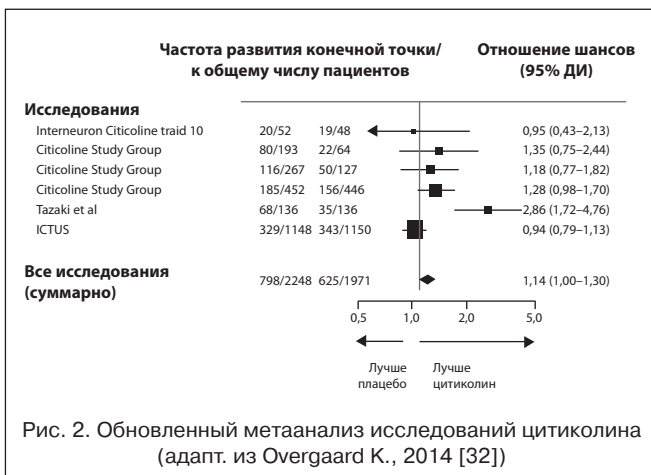


Рис. 2. Обновленный метаанализ исследований цитиколина (адапт. из Overgaard K., 2014 [32])

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Фармакотерапия когнитивных нарушений различного генеза: современное состояние и перспективные направления

Профессор **Е.А. Ушкалова¹, А.В. Ушкалова²**

¹ ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ФГБУ «Московский НИИ психиатрии» Минздрава России

Когнитивные расстройства являются самыми распространенными неврологическими симптомами, т. к. практически любое заболевание с вовлечением ЦНС сопровождается их развитием [1].

Причины когнитивных расстройств

Причинами когнитивных расстройств могут быть нейродегенеративные и сосудистые заболевания головного мозга, токсические и дисметаболические энцефалопатии, нейроинфекции и другие патологии (табл. 1). Во многих случаях в основе деменции лежат два и более состояния, наиболее часто – сочетание болезни Альцгеймера (БА) с другой патологией головного мозга [2].

Наблюдающийся в последние десятилетия рост распространенности когнитивных расстройств обусловлен в первую очередь постарением населения [1, 4]. Наиболее распространенным типом деменции у пожилых людей является БА, далее следует деменция с тельцами Леви [5, 6]. «Чистая» сосудистая деменция встречается редко, однако сосудистые заболевания головного мозга, включая субклинические поражения, «немой» инфаркт мозга и клинически явный инсульт, являются важными независимыми факторами, вносящими существенный вклад в ухудшение когнитивной функции у пациентов с другими заболеваниями [2].

Риск развития когнитивных расстройств повышается при ряде соматических патологий, в т. ч. сердечно-сосудистых, сахарном диабете и метаболическом синдроме, дисфункциях щитовидной железы, выраженном поражении функции печени и почек, гиперхолестеринемии и гипергомоцистеинемии, дефиците витаминов группы В, синдроме обструктивного апноэ сна, хроническом обструктивном заболевании легких, анемии и ряде других [5].

Лечение когнитивных расстройств

Лечение когнитивных расстройств, в тех случаях, когда это возможно, в первую очередь должно быть направлено на устранение основной причины. Например, при нейроинфекциях главная роль принадлежит этиотропной терапии, направленной на эрадикацию возбудителя, при артериальной гипертензии – антигипертензивным препаратам, при хронической сосудистой мозговой недостаточности – препаратам, улучшающим микроциркуляцию, при болезни Паркинсона – низким (до 500 мг) дозам леводопы и т. д. [2, 3]. При наличии нескольких патологий лечение должно быть прежде всего направлено на устранение факторов, вносящих наибольший вклад в развитие деменции [2]. Болезнь-модифицирующие препараты при нейродегенеративных за-

болеваниях в настоящее время не существует, поэтому в этих случаях проводится симптоматическое и поддерживающее лечение. Среди препаратов для симптоматической терапии наиболее хорошо изучены ингибиторы холинэстеразы (иХЭ) (антихолинэстеразные средства) и мемантин.

Ингибиторы холинэстеразы

Основанием для применения иХЭ послужила «холинергическая гипотеза», согласно которой важным фактором, способствующим снижению когнитивных функций в пожилом возрасте и при БА, является дефицит ацетилхолина в ЦНС, а восстановление его запасов приводит к улучшению когнитивных функций [7]. Эта гипотеза получила подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях.

иХЭ рекомендуют преимущественно пациентам с БА легкой/умеренной степени тяжести. Однако при легких когнитивных расстройствах применение иХЭ, по данным метаанализа, ассоциируется с минимальной пользой, которую следует сопоставлять с риском развития побочных эффектов, особенно желудочно-кишечных [8]. В некоторых странах их применение также одобрено при тяжелой деменции, однако эффективность иХЭ у этих больных подвергается сомнению [5].

Препараты данной группы также улучшают когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви, что подтверждается результатами недавно опубликованного метаанализа 10 РКИ [9]. При деменции с тельцами Леви они также способствуют улучшению поведенческих симптомов [10].

Доказательные данные об эффективности иХЭ при сосудистой деменции ограничены и противоречивы [11, 12]. В последних канадских рекомендациях, опубликованных в 2014 г., препараты этой группы рекомендованы для лечения деменции с сосудистым компонентом (наиболее распространенным типом деменции смешанного патогенеза), но не «чистой» сосудистой деменции [2]. Убедительных доказательств эффективности иХЭ при ЛВД не получено, более того, есть данные, что они могут ухудшать у этих пациентов поведенческие симптомы [13]. Также нет доказательств эффективности иХЭ при других нейрокогнитивных расстройствах.

Данные о влиянии иХЭ на отдаленные исходы, такие как замедление нарушений повседневного функционирования и удлинение срока до помещения в специализированные учреждения по уходу, противоречивы [14].

иХЭ достаточно часто вызывают побочные эффекты, в частности нежелательные симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита, сниже-

Таблица 1. Основные причины деменции и недементных когнитивных расстройств [3]

Нейродегенеративные заболевания	Болезнь Альцгеймера
	Деменция с тельцами Леви
	Лобно-височная дегенерация (ЛВД)
	Первичная прогрессирующая афазия
	Задняя корковая атрофия
	Болезнь Паркинсона
	Прогрессирующий надъядерный паралич
	Множественная системная атрофия
	Кортикобазальная дегенерация
	Болезнь Гентингтона
	Спинно-церебеллярные дегенерации
	Другие дегенеративные заболевания головного мозга
	Сосудистые заболевания головного мозга
Мультиинфарктное состояние	
Геморрагический инсульт	
Дисциркуляторная энцефалопатия	
Сочетанное сосудистое поражение головного мозга	
Токсические и дисметаболические энцефалопатии вследствие:	гипоксии
	печеночной недостаточности
	почечной недостаточности
	гипогликемии
	гипотиреоза, тиреотоксикоза
	гипер- и гипокортицизма
	гипопитуитаризма
	дефицитарных состояний (недостаточность витаминов В ₁ , В ₆ , В ₁₂ , фолиевой кислоты)
	промышленных и бытовых интоксикаций (тяжелые металлы, растворители, инсектициды, алкоголизм, наркомании)
лекарственных интоксикаций (антидепрессанты, анксиолитики, гипнотики, антиконвульсанты, антиаритмики, гипотензивные, антихолинэргические средства, химиотерапевтические препараты для лечения онкологических заболеваний)	
лучевой энцефалопатии	
Комбинированные (сосудисто-нейродегенеративные и дисметаболические) когнитивные расстройства	–
Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания	ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия
	Губчатый энцефалит (болезнь Крейтцфельда-Якоба)
	Прогрессирующие панэнцефалиты
	Острые и подострые менингиты и энцефалиты
	Абсцесс мозга
	Нейросифилис
	Рассеянный склероз
	Лейкодистрофии
	Саркоидоз
	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
	Болезнь Уиппла
Болезнь Бехчета	
Травматические повреждения головного мозга	–
Опухоли головного мозга	–
Паранеопластические состояния	Лимбический энцефалит
Ликвородинамические нарушения	Нормотензивная (арезорбтивная) гидроцефалия
	Внутричерепная гипертензия
Аффективные и другие психические расстройства	Депрессия
	Мания
	Шизофрения
	Другие заболевания
Нарушения сна и бодрствования	–

ние веса) наблюдаются примерно у 10–15% пациентов [3]. Серьезные нежелательные реакции, наиболее часто со стороны ЦНС и ЖКТ, а также сердечные аритмии преимущественно развиваются у больных старческого возраста, а также получающих сопутствующую терапию антипсихотиками первого и второго поколения, антигипертензивными лекарственными средствами и препаратами, влияющими на ЖКТ и обмен веществ [15]. Применение иХЭ ограничивает ряд абсолютных и относительных противопоказаний, в их числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, почечная и печеночная недостаточность, синдром слабости синусового узла, брадикардия, бронхиальная астма и эпилепсия [3].

Мемантин

Мемантин является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA(N-метил-D-аспартат)-рецепторов. Предполагают, что он оказывает нейропротективное действие в отношении эксайтотоксичности в коре больших полушарий и гиппокампе, обусловленной избыточным выбросом глутамата в синаптическую щель [16].

Эффективность мемантина показана у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, но не при других формах деменции [17]. Помимо влияния на когнитивные функции мемантин вызывает небольшое снижение ажитации у больных с деменцией [18].

У пациентов с деменцией с тельцами Леви и когнитивными нарушениями, ассоциированными с болезнью Паркинсона, мемантин вызывал небольшое улучшение общего состояния (по шкале CGI), но не влиял на когнитивные функции [9]. Есть сообщения об ухудшении симптомов бреда и галлюцинаций при применении мемантина у пациентов с деменцией с тельцами Леви [5].

При легкой и умеренной сосудистой деменции он оказывал небольшой и клинически не значимый эффект [18]. Данные исследований мемантина при ЛВД противоречивы [19].

Достоинством мемантина является его хорошая переносимость [5].

Другие препараты

В систематических обзорах и метаанализах не удалось получить доказательств эффективности при каких-либо деменциях пирацетама [20], мелатонина [21] и витаминов [22–24]. Также не доказана способность статинов, заместительной гормональной терапии и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) предотвращать ухудшение когнитивных функций [25]. Более того, в 2012 г. на основании спонтанных сообщений о побочных реакциях FDA (США) внесло в инструкцию по применению статинов предостережение о возможном нарушении когнитивных функций при их использовании [26]. В целенаправленном систематическом обзоре не удалось ни подтвердить, ни опровергнуть это предостережение, особенно в отношении высоких доз препаратов [27]. Аналогичные данные имеются для НПВП (рофекоксиба, цефекоксиба и напроксена) и эквин-эстрогена [25].

Таким образом, выбор препаратов, улучшающих когнитивные функции, остается крайне ограниченным. Кроме того, эффективность иХЭ и мемантина умеренная, и они позволяют задерживать прогрессирование когнитивных нарушений в среднем лишь на несколько месяцев. При неэффективности монотерапии часто рекомендуют комбинировать иХЭ и мемантин. Эта комбинация представляется безопасной и рациональной, поскольку ее ингредиенты имеют разные механизмы дей-

ствия, однако доказательных данных для того, чтобы поддержать или отвергнуть ее применение, на сегодняшний день недостаточно [2].

Поиск эффективных препаратов для лечения когнитивных расстройств продолжается, в настоящее время клинические исследования проходят 70 новых препаратов, предназначенных для лечения БА [28]. Внимание исследователей привлекают и «старые» средства, оказывающие благоприятное влияние на когнитивные функции. К их числу относится холина альфосцерат (ХАФ) [29, 30].

Холина альфосцерат и его комбинации с другими препаратами

ХАФ является предшественником ацетилхолина. Он легко проходит через гематоэнцефалический барьер и в головном мозге расщепляется на холин и глицерофосфат [30]. Холин является субстратом для синтеза нейромедиатора ацетилхолина, некоторых сигнальных молекул и липидов, включая необходимые компоненты клеточных мембран (фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, сфингомиелин), а также донатором метильных групп, необходимых для процессов метилирования ДНК и ресинтеза метионина [31]. Глицерофосфат – предшественник фосфатидилхолина – одного из главных фосфолипидов клеточных мембран, при повреждении которых в результате ишемических процессов в головном мозге образуются высокотоксичные свободные радикалы. Фосфатидилхолин восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность.

В экспериментах на животных показано, что ХАФ усиливает выделение ацетилхолина в гиппокампе, улучшает память и обучение, оказывает протективный эффект в отношении микроанатомии головного мозга при экспериментальной модели сосудистой деменции, снижает структурные изменения в головном мозге, обусловленные старением, в т. ч. отвечающие за память и обучение [30–32].

ХАФ изучался в 14 клинических исследованиях с участием 4054 пациентов при деменции нейродегенеративного и сосудистого генеза (табл. 2) и продемонстрировал благоприятное влияние на ориентацию, внимание, память, речь и настроение [32]. В трех из них (n=2484) показана способность ХАФ улучшать функциональное восстановление у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА)[32].

Аналогичные результаты получены в многоцентровом открытом исследовании в Италии, в котором 2044 пациента, недавно перенесших инсульт или ТИА, получали в течение первого месяца инъекции ХАФ, а далее в течение 5 мес. – препарат внутрь [33]. К концу исследования в соответствии с оценкой по шкале Global Deterioration Scale (Шкала общего ухудшения состояния) 71% пациентов соответствовали критериям «отсутствия когнитивного ухудшения». Статистически значимое улучшение было получено и при оценке по всем другим тестам. В исследовании также была продемонстрирована прекрасная переносимость препарата.

Сходные данные были получены и в исследованиях отечественных ученых с применением препарата **Церетон** (ХАФ) [34–37]. В одном из них с участием 95 пациентов с ишемическим каротидным инсультом показана не только клиническая, но и затратная эффективность Церетона по сравнению со стандартной терапией [37].

При когнитивных расстройствах, ассоциированных с болезнью Паркинсона, Церетон достоверно превосхо-

дил по эффективности пирацетам [38]. Кроме того, в отличие от пирацетама, применение которого ассоциировалось с тенденцией к увеличению выраженности психотических нарушений, введение ХАФ сопровождалось уменьшением некоторых поведенческих симптомов, прежде всего апатии, а также с достоверным улучшением качества жизни больных. Улучшение настроения пациентов и устранение эмоциональной лабильности, наряду с улучшением соматического состояния, под влиянием ХАФ у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза также отмечено и в других исследованиях [29, 30].

Включение ХАФ на ранних этапах в состав комплексной терапии приводило к улучшению исходов у пациентов (n=23) с черепно-мозговой травмой [39].

Преимуществом ХАФ перед иХЭ является его безопасность и хорошая переносимость, в т. ч. больными с брадикардией, бронхиальной астмой и другими сопутствующими соматическими заболеваниями, являющимися противопоказанием к применению иХЭ [30, 40]. Хорошая переносимость и благоприятное влияние на соматические симптомы позволили экспертам рассматривать ХАФ в качестве препарата выбора у больных с деменцией различного генеза и степени тяжести старше 85 лет. Препарат показывает коррекцию легких и умеренных когнитивных расстройств, в т. ч. при наличии сосудистой коморбидности и других сопутствующих заболеваний [30, 32].

Для повышения эффективности терапии когнитивных нарушений ХАФ можно комбинировать с препаратами других групп. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ ASCOMALVA (Effect of association between a cholinesterase inhibitor and GPC on cognitive deficits in Alzheimer's disease associated with cerebrovascular injury), участниками которого были пациенты с БА и сопутствующим ишемическим поражением церебральных сосудов, показано, что комбинация ХАФ с иХЭ донепезилом превосходит монотерапию донепезилом по большинству тестов и хорошо переносится больными [41]. В нескольких российских исследованиях были получены хорошие результаты при применении комбинации ХАФ с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (ЭМГПС) у больных с нарушениями мозгового кровообращения [42–47].

ЭМГПС – отечественный препарат из группы производных 3-оксипиридинов, обладающий комплексным механизмом действия, позволяющим ему реализовывать свои эффекты на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом, и оказывать благоприятное

влияние не только на ЦНС, но и на периферические органы и ткани [45]. Препарат способен ингибировать процессы свободно-радикального окисления и подавлять окислительный стресс, который рассматривается в качестве одного из наиболее значимых факторов патогенеза нейродегенеративных заболеваний, в т. ч. БА и других видов деменции, болезни Паркинсона, эпилепсии, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза. ЭМГПС корректирует нарушенные при старении процессы обучения и памяти, способствует улучшению процессов сохранения и воспринятия информации, снижает уровни маркеров старения (липофусцина, малонового альдегида, холестерина) в головном мозге и крови, уменьшает проявления неврологического дефицита и восстанавливает эмоциональный и вегетативный статус пациентов пожилого возраста [46].

Кроме того, он оказывает благоприятные эффекты на сердечно-сосудистую и свертывающую систему крови: препятствует активации перекисного окисления липидов, снижает гиперлипидемию и содержание атерогенных липопротеидов и триглицеридов, повышает уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови, тормозит локальные сосудистые механизмы атерогенеза и уменьшает риск развития патологических изменений в сосудистой стенке. Одновременно ЭМГПС улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови путем угнетения образования тромбосана А и усиления продукции простаглицина [46].

Вышеперечисленные свойства позволяют рассматривать ЭМГПС в качестве препарата для базовой терапии цереброваскулярных заболеваний. Его эффективность продемонстрирована при применении в качестве терапевтического и профилактического средства при острых нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, атеросклеротических нарушениях функций мозга и при других состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей [47].

Механизмы действия и фармакологические свойства ХАФ и ЭМГПС дополняют друг друга с точки зрения влияния как на когнитивные функции, так и на соматические симптомы. Комплексное применение ХАФ и ЭМГПС позволяет обеспечить процессы нейропротекции и нейропластичности клеток мозга необходимой энергией, а синергизм между компонентами комбинации, обусловленный их действием на разные этапы патогенеза, способствует усилению терапевтического эффекта и сокращению длительности лечения, что подтверждается результатами клинических исследований данной комбинации.

Таблица 2. Клинические исследования ХАФ при деменции нейродегенеративного или сосудистого генеза [30]

Параметры	Деменция нейродегенеративного генеза	Деменция сосудистого генеза	Сочетанное нейродегенеративное и сосудистое поражение головного мозга	ТИА или инсульт	Всего
Общее число исследований	4	4	3	3	14
Контролируемые	4	4	1	0	9
Неконтролируемые	0	0	2	3	5
Общее число пациентов	826	789	216	2484	4315
Число участников контролируемых исследований	486	421	208	0	1115
Число участников неконтролируемых исследований	340	368	8	2484	3200



ЦЕРЕТОН®

НЕЙРОКС®

ИДЕАЛЬНАЯ ПАРА

Применяются при:

- ✓ Острых нарушениях мозгового кровообращения
- ✓ Черепно-мозговой травме
- ✓ Хронической ишемии мозга (дисциркуляторной энцефалопатии)
- ✓ Когнитивных расстройствах



Церетон:

Ноотроп с нейропротекторным действием

- ✓ Имеет двойной механизм действия: улучшает синаптическую передачу и увеличивает пластичность мембран
- ✓ Восстанавливает когнитивные, эмоциональные и поведенческие функции

Раствор для в/м и в/в введения

1000 мг / 4 мл № 3, 1000 мг / 4 мл № 5

Капсулы для приема внутрь

400 мг № 14

400 мг № 28 – уникальная форма выпуска удобная для длительного курсового приема!

Нейрокс:

Антиоксидант-антигипоксикант с нейропротекторным действием

- ✓ Активирует энергетический обмен в клетках
- ✓ Препятствует развитию окислительного стресса
- ✓ Улучшает когнитивные функции

Раствор для в/м и в/в введения

250 мг / 5мл № 5

100 мг / 2мл № 10

Возможная схема совместного применения:



Так, синергидный эффект между компонентами комбинации был продемонстрирован при применении **Церетона** (ХАФ) и **Нейрокса** (ЭМГПС) в исследовании с участием 49 пациентов в возрасте от 60 до 85 лет с впервые диагностированным ишемическим инсультом и повторным нарушением мозгового кровообращения, большинство из которых страдали артериальной гипертензией, сердечными аритмиями и нарушениями обмена глюкозы [42]. Церетон вводили внутривенно в суточной дозе 1000 мг; Нейрокс – внутривенно капельно (250 мг/5,0 мл в 250 мл физраствора). Длительность лечения составила 14 дней, период наблюдения – 30 дней. Применение комбинации ассоциировалось с положительной динамикой в восстановлении сознания и регрессе очаговых неврологических симптомов. Наряду с высокой эффективностью отмечена ее хорошая переносимость больными пожилого и старческого возраста. Аналогичные данные были получены при применении комбинации ХАФ и ЭМГПС в другом исследовании у пациентов с тяжелым ишемическим инсультом [43]. Применение этой комбинации рекомендуют и в комплексной терапии других цереброваскулярных заболеваний [44–47].

Таким образом, ХАФ представляется эффективным и безопасным препаратом при когнитивных расстройствах различного генеза, а его комбинация с ЭМГПС способствует усилению терапевтического эффекта и сокращению длительности лечения у больных с цереброваскулярными заболеваниями.

Литература

- Захаров В.В. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009. Вып. № 2. С. 14–19.
- Moore A., Patterson C., Lee L. et al. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians // *Can. Fam. Physician*. 2014. Vol. 60. № 5. P. 433–438.
- Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно и др. МЕДпресс-информ, 2010. 264 с.
- Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L., et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group* // *Neurology*. 2000. Vol. 54. № 11 (Suppl. 5). S4–9.
- Hugo J., Ganguli M. *Dementia and Cognitive Impairment: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment* // *Clin. Geriatr. Med.* 2014. Vol. 30. № 3. P. 421–442.
- Mayo M.C., Bordelon Y. Dementia with lewy bodies // *Semin. Neurol.* 2014. Vol. 34. № 2. P. 182–188.
- Ramanan V.K., Saykin A.J. Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders // *Am. J. Neurodegener. Dis.* 2013. Vol. 2. № 3. P. 145–175.
- Russ T.C., Morling J.R. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 9. CD009132.
- Wang H.F., Yu J.T., Tang S.W. et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014. May 14.
- McKeith I., Mintzer J., Aarsland D. et al. Dementia with Lewy bodies // *Lancet Neurol.* 2004. Vol. 3. № 1. P. 19–28.
- Craig D., Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. CD004746.
- Craig D., Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. CD004744.
- Hugo, Mendez M.F., Shapira J.S., McMurtray A. et al. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2007. Vol. 15. № 1. P. 84–87.
- Press D., Alexander M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. In: Basow DS, editor. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/cholinesterase-inhibitors-in-the-treatment-of-dementia>. 2013
- Pariente A., Sanctussy D.J., Miremont-Salam G. et al. // Factors associated with serious adverse reactions to cholinesterase inhibitors: a study of spontaneous reporting // *CNS Drugs*. 2010. Vol. 24. № 1. P. 55–63.
- Robinson D., Keating G. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease // *Drugs*. 2006. Vol. 66. № 11. P. 1515–1534.
- McKeage K. Memantine: a review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease // *CNS Drugs*. 2009. Vol. 23. P. 881–897.
- McShane R., Areosa S.A., Minakaran N. Memantine for dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. CD003154.
- Huey E.D., Putnam K.T., Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia // *Neurol.* 2006. Vol. 66. № 1. P. 17–22.
- Flicker L., Grimley E.J. Piracetam for dementia or cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. CD001011.
- Jansen S.L., Forbes D., Duncan V. et al. Melatonin for the treatment of dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. CD003802.
- Malouf R., Grimley E.J. Vitamin B6 for cognition // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. CD004393.
- Malouf R., Areosa S.A. Vitamin B12 for cognition // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. CD004394.
- Malouf R., Grimley E.J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. CD004514.
- Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. NIH State-of-the-Science Conference April 26–28, 2010. Bethesda, Maryland Final Panel Statement.
- FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
- Richardson K., Schoen M., French B. et al. Statins and cognitive function: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159. № 10. P. 688–697.
- Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Trial Match. http://www.alz.org/research/clinical_trials/find_clinical_trials_trialmatch.asp.
- Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alphoscerate (alpha-glyceryl-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent // *Curr. Alzheimer Res.* 2013. Vol. 10. № 10. P. 1070–1079.
- Scapicchio P.L. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? // *Int. J. Neurosci.* 2013. Vol. 123. № 7. P. 444–449.
- Tayebati S.K., Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51. № 3. P. 513–521.
- Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? // *J. Neurol. Sci.* 2007. Vol. 257. P. 264–269.
- Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. Alpha-glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial // *Ann. NY Acad. Sci.* 1994. Vol. 717. P. 253–269.
- Стулин И.Д., Мусин Р.С., Солонский Д.С. Эффективность холина альфосцерата (церетон) у больных с хронической ишемией мозга // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2009. № 7. С. 87–89.
- Исмагилов М.Ф., Васильевская О.В., Гайфутдинов Р.Т. и др. Оценка эффективности церетона в остром периоде ишемического инсульта // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2009. № 3. С. 35–36.
- Буйлова Т.В., Глотова М.Е., Халак М.Е., Васькевич В.В. Опыт применения Церетона в процессе реабилитации больных с геморрагическим инсультом // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2009. № 5. Вып. 2. С. 58–62.
- Камчатнов П.Р., Абусуева Б.А., Евзельман М.А. и др. Эффективность церетона при остром ишемическом инсульте (результаты исследования СОЛНЦЕ) // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2012. № 3. Вып. 2. С. 10–14.
- Левин О.С., Батужаева Л.А., Аникина М.А., Юнищенко Н.А. Эффективность и безопасность холина альфосцерата (церетона) у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2009. Т. 109. № 11. С. 42–46.
- Mandat T., Wilk A., Manowicz R. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alphoscerate treatment in craniocerebral injury // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2003. Vol. 37. № 6. P. 1231–1238.
- Parnetti L., Abate G., Bartorelli L. et al. Multicentre study of l-alpha-glyceryl-phosphorylcholine vs. ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type // *Drugs Aging*. 1993. Vol. 3. P. 159–164.
- Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro A.M. et al. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alphoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 322. P. 96–101.
- Шмырев В.И., Крыжановский С.М. Комбинированная терапия ишемического инсульта холина альфосцератом и этилметилгидроксипиридина сукцинатом // *Фарматека*. 2013. № 9. С. 79–83.
- Серегин В.И. Применение глиатилина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта // *Фарматека*. 2006. № 5.
- Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Изд-во АРТА, 2008.
- Бадалян О.Л., Савенков А.А., Таншева К.Х., Тертышник О.Ю. Возможности применения нейрокса в комплексном лечении хронической ишемии мозга // *PMJ*. 2010. Т. 18. № 8. С. 455–459.
- Бадалян О.Л., Полосян А.С., Савенков А.А. и др. Применение препаратов Нейрокс и Церетон в комплексном лечении цереброваскулярных заболеваний // *PMJ*. 2011. № 12. С. 764–767.
- Никифоров А.С. и др. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002. 704 с.

Хондропротекторы в лечении болевого синдрома

Профессор С.В. Прокопенко, к.м.н. Е.Г. Шанина, профессор М.М. Петрова

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Как известно, в комплексной терапии некоторых болевых синдромов используются препараты хондропротективного действия (медленнодействующие вещества, обладающие симптом-модифицирующим и структурно-модифицирующим эффектом). Назначение данной группы препаратов показано, в первую очередь, при заболеваниях крупных суставов. Под симптом-модифицирующим действием подразумевается уменьшение боли и улучшение функции сустава, под структурно-модифицирующим – уменьшение прогрессирования остеоартроза [1–5].

Суставной хрящ состоит из клеток (хондроцитов), встроенных в матрицу волокнистого коллагена в пределах сконцентрированного водного протеогликанового геля. Целостность этой матрицы определяет биомеханические свойства суставного хряща. Протеогликаны – большие макромолекулы, состоящие из белкового ядра, к которому присоединены множественные цепи гликозаминогликанов и олигосахаридов. Хондроитин сульфат (ХС) – важный класс гликозаминогликанов, необходимых для формирования протеогликанов суставного хряща. Первичная биологическая роль глюкозамина непосредственно обусловлена его способностью стимулировать биосинтез гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, необходимых для формирования протеогликанов, находящихся в структурной матрице сустава. ХС обеспечивает дополнительный субстрат для формирования здоровой суставной матрицы [6, 7].

Остеоартроз (ОА) – хроническое прогрессирующее заболевание, характерным признаком которого является наличие деструктивных изменений суставного хряща и субхондральной кости с развитием краевых остеофитов. При ОА происходит дегградация хрящевой ткани, что проявляется, прежде всего, разрушением протеогликановых комплексов и последующим обезвоживанием хряща. Изменяется метаболизм в хрящевой ткани, нарушается равновесие между анаболизмом и катаболизмом в сторону преобладания последнего. Снижается биосинтетическая активность хондроцитов, следствием чего является снижение синтеза основных молекул – протеогликанов и коллагена II типа – и повышение синтеза несвойственного здоровой хрящевой ткани коллагена I, III, X типов (короткий коллаген). Матрикс хряща теряет ХС и гиалуроновую кислоту, которые синтезируются клетками хряща – хондроцитами. Деструкцию хряща и развитие ОА связывают, в первую очередь, с профессиональной деятельностью человека, травмами суставов, нарушением обмена веществ и избыточной массой тела, а не с изнашиванием суставов [8, 9].

Наряду с дегенеративными изменениями в развитии и прогрессировании ОА весьма важную роль играет воспаление. В пораженном суставе усиливается продукция «провоспалительных» цитокинов, циклооксигеназы, что инициирует реакции воспаления и усугубляет повреждение хрящевой ткани и окружающих структур

сустава. Повышенная продукция оксида азота запускает апоптоз хондроцитов. Поврежденные хондроциты вырабатывают отличные от нормальной хрящевой ткани коллаген и протеогликаны (короткий коллаген, низкомолекулярные мелкие протеогликаны). Развивается протеогликановая недостаточность матрикса, хрящевая ткань теряет гликозаминогликаны [10].

Основной жалобой, с которой обращаются больные ОА за медицинской помощью, является боль в суставе и постепенное снижение его функции. К причинам болевого синдрома относятся воспаление синовиальной оболочки сустава (реактивный синовит) или околосуставных тканей (мышц, сухожилий, сумок), избыточное давление на субхондральную кость, дегенеративные изменения около- или внутрисуставных связок, раздражение окружающих тканей формирующимися остеофитами и др. При прогрессировании заболевания нередко выявляется рефлекторный спазм мышц, сопровождающийся образованием сухожильно-мышечных контрактур, что является одной из причин усиления уже существующего болевого синдрома [8, 11, 12].

Патологический процесс при ОА захватывает все ткани сустава – синовиальную оболочку, суставную капсулу, внутрисуставные связки и околосуставные мышцы. Современная терапия ОА преследует две основные цели – уменьшение патологической симптоматики и предотвращение дальнейшего прогрессирования дегенеративных процессов в суставном хряще и субхондральной кости [13, 14].

Механизм действия хондропротекторов связан со стимуляцией хондроцитов, снижением активности лизосомальных ферментов (металлопротеиназ), увеличением резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, активацией анаболических процессов в матриксе хряща и созданием предпосылок для формирования устойчивого хряща [15, 16].

Основные типы хондропротекторов:

1. Препараты на основе хондроитина сульфата.
2. Препараты из костной и хрящевой ткани телят и морских организмов.
3. Средства, содержащие мукополисахариды (артепарон). Препарат имеет большое количество противопоказаний, например, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, язва желудка.
4. Препараты на основе глюкозамина.
5. Средства с комбинированным составом (**Терафлекс®**). В комплекс входят глюкозамин и хондроитин.
6. Хондропротекторы, содержащие в своем составе нестероидные противовоспалительные компоненты (**Терафлекс® Адванс** и др.).

Доказательная база эффективности препаратов хондропротективного действия при лечении ОА (особенно в начальных его стадиях) достаточно солидная и пополняется в течение последних 25 лет. При этом

предпочтение отдается лекарственным средствам, содержащим глюкозамин, хондроитин, и комбинированного действия. В частности, доказано, что улучшение клинической картины ОА при использовании ХС обусловлено восстановлением хондроцитарной активности. Кроме того, ХС приписывают некоторые противовоспалительные свойства, основанные на его способности тормозить хемотаксис лейкоцитов и фагоцитов, защищать плазматическую мембрану от кислородного окисления и подавлять циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), экспрессию простагландина E₂, продуцируемого хондроцитами. Установлено также, что ХС обладает способностью противодействовать повышению уровня интерлейкина (ИЛ-1β), преобразованию фактора роста в рецепторах хондроцитов. Все это является основой для достижения эффекта в виде снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения функционирования поврежденного сустава [15, 17–25].

Глюкозамин (Г) – глюкозамина сульфат или глюкозамина гидрохлорид, является природным аминомоносахаридом. Источником его получения служит хитин, выделенный из панциря ракообразных. Глюкозамин синтезируется в организме в виде глюкозамин-6-фосфата. В суставах и межпозвоночных дисках он входит в структуру молекул гликозаминогликанов, гепарана сульфата, кератана сульфата и гиалуронана. Глюкозамин необходим для биосинтеза гликолипидов, гликопротеинов, гликозаминогликанов (мукополисахаридов), гиалуроната и протеогликанов [26–28].

Клиническая эффективность глюкозамина сульфата была подробно изучена в многочисленных исследованиях, результаты которых легли в основу метаанализа, опубликованного Т.Е. McAlindon и Т.Е. Towheed и соавт. [29–33]. Практическое руководство EULAR по остеоартриту колена [34] приписывает глюкозамина сульфату самый высокий уровень доказательности – 1А – и наиболее убедительную рекомендацию для лечения симптомов заболевания, наряду с 6 из 34 рассмотренных фармакологических и нефармакологических способов лечения [34]. В ряде исследований подчеркивается, что глюкозамина сульфат и глюкозамина гидрохлорид обладают одинаковой эффективностью, во многих работах между ними не делается различий [35].

Многообещающую перспективу использования имеют препараты комбинированного действия – глюкозамина и хондроитина. Комбинация ХС и глюкозамина оказалась наиболее эффективным обезболивающим фармакологическим средством у больных ОА коленных суставов с выраженными и умеренными болями [2, 13, 36–38].

Таким комбинированным препаратом является **Терафлекс®**, в одной капсуле которого содержится 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия [39–46].

Поскольку механизмы дегенерации межпозвоночного диска, хряща межпозвоночных и периферических суставов являются едиными [4], в базисную терапию хронической боли в спине включаются препараты, обладающие хондропротективной активностью [5, 47]. Эти препараты, с одной стороны, обладают симптом-модифицирующим действием (уменьшают боль и способствуют улучшению функции суставов и позвоночника), а с другой, – структурно-модифицирующим эффектом (задерживают или приостанавливают прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса) [4, 5, 47]. Положительная оценка использования хондропротекторов при болях в спине, обусловленных проявлениями остеохондроза позвоночника, представлена в ряде работ [43, 46, 48–52].

Рекомендуется применение препаратов хондропротективного действия в комплексном лечении проявлений остеохондроза позвоночника (в первую очередь, при болевых синдромах) в качестве мазей, процедур фонофореза, длительного перорального приема, внутримышечных инъекций, медикаментозных блокад, в т. ч. и блокад фасеточных суставов [5, 51, 53–56]. Наиболее эффективными, так же, как и при лечении ОА крупных суставов, являются препараты комбинированного действия – глюкозамина и хондроитина (Терафлекс®). Еще более патогенетически обоснованными представляются препараты комбинированного действия (глюкозамин + хондроитин) в сочетании с малыми дозами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В частности, к этой группе препаратов относится **Терафлекс® Адванс**, который помимо комбинации хондроитина и глюкозамина содержит ибупрофен 100 мг в одной капсуле. Доказано, что глюкозамин потенцирует эффект ибупрофена, что приводит к повышению эффективной дозировки последнего в 2,4 раза [57]. Поэтому суточная доза ибупрофена 600 мг (при приеме по 2 капсулы 3 р./сут) обеспечит противовоспалительный и анальгетический эффект с минимальным риском осложнений, связанных с НПВП.

Продолжительность приема препарата Терафлекс® Адванс не должна быть более 3-х нед. После уменьшения интенсивности болевого синдрома рекомендуется перейти на препарат Терафлекс®, длительность приема которого должна составлять от 3 до 6 мес.

Таким образом, применение препаратов хондропротективного действия целесообразно в комплексном лечении проявлений ОА суставов и остеохондроза позвоночника, особенно на ранних стадиях заболевания. Доказанный симптом-модифицирующий эффект на интенсивность болевых синдромов ноцицептивной природы позволяет уменьшить дозы НПВП и анальгетиков, снизить риск осложнений лекарственной терапии. Предпочтение отдается препаратам комбинированного действия, содержащим хондроитин и глюкозамин.

Литература

1. Фетелеро О.И. Алфлутоп в локальной терапии периартритов плеча // Тер. архив. 2005. Вып. 77. № 8. С. 57–60.
2. McAlindon T.E. et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // JAMA. 2000. Vol. 283 (11). P. 1469–1475.
3. Brandt K.D. et al. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment of knee osteoarthritis: what is the evidence? // Arthritis Rheum. 2000. Vol. 43. P. 1192–1203.
4. Левин О.С. Диагностика и лечение неврологических проявлений остеохондроза позвоночника // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 8. С. 547–555.
5. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Правдюк Н.Г. и др. Боли в нижней части спины при остеохондрозе позвоночника: опыт применения хондропротективного препарата // Тер. архив. 2003. № 8. С. 67–69.
6. Никифоров А.С., Мендель О.И. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение // РМЖ. 2006. Т. 14. № 4. С. 1–7.
7. Wim J. van Blitterswijk, Jos C.M. van de Nes, Paul I.J.M. Wuisman. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report // BMC Complementary and Alternative Medicine. 2003. № 3. P. 2.
8. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) // РМЖ. 2005. № 24. С. 1618–1622.
9. Mazieres B., Combe V., Phan Van V. et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study // J.Rheum. 2001. Vol. 28. P. 173–181.
10. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Рук-во для практикующих врачей / Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003. Т. 3.
11. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство. К.: Морин, 2003. 448 с.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА¹



Терафлекс Адванс

2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг
- ибупрофен - 200 мг



Терафлекс®

- глюкозамина гидрохлорид - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг

10 дней

90 дней

Терафлекс Адванс №60

2 капсулы 3 раза в сутки²

утро



вечер



Терафлекс №100

Терафлекс №100

2 - 3 капсулы в сутки³



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: Остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе; эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); «аспириновая» астма; гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы; желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния; беременность, период лактации; детский возраст до 12 лет. С осторожностью: Пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, цирроз печени с портальной гипертензией, печеночная и/или почечная недостаточность, нефротический синдром, гипербилирубинемия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрит, энтерит, колит, заболевания крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), бронхальная астма, сахарный диабет. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает. Побочное действие: При использовании препарата Терафлекс Адванс возможны тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции, эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Подробная информация о побочных действиях в полной инструкции по применению. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег.Уд. ЛС-002678. Производитель: Сэгмел, Инк., Чикаго, США, 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®. Состав: В одной капсуле содержится глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I – III стадии, остеохондроз. Противопоказания: Гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, склонность к кровотечениям, бронхиальная астма. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится пациентами. Возможны нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Отпуск из аптек. Без рецепта. Рег.Уд. ПН015287/01. Производитель: Сэгмел, Инк., Чикаго, США, 1580 Саус Милуоки Авеню, 415, Либертивилл, Иллинойс 60048, США.

¹Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С. Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника // РМЖ. Неврология. Психиатрия № 10, 2014

²Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс.

³Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2.,
тел.: 8 (495) 213 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02



Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения в терапии расстройств сна

Профессор Г.Н. Бельская, С.Б. Степанова

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Введение. Актуальность проблемы. Эпидемиология инсомнии

Расстройство сна, или инсомния, – это субъективное ощущение недостаточности сна, включающее в себя такие симптомы, как трудность засыпания и поддержания сна, раннее пробуждение, невозстановительный сон или плохое его качество [35].

Распространенность инсомнии в общей популяции составляет около 12–22% [7, 13]. С возрастом частота нарушений сна возрастает, достигая 50% среди пожилых людей [23]. Несмотря на большую распространенность и кажущуюся простоту проблемы, лечение по поводу расстройств сна получает лишь небольшая часть пациентов (25%) [26]. Связано это как с низкой обращаемостью населения к врачам по поводу бессонницы, так и с недооценкой данного симптома врачами разных специальностей, прежде всего терапевтами, неврологами, врачами общей практики. Между тем, нарушение сна приводит к ухудшению качества жизни, на первый план выступают так называемые «дневные» симптомы: усталость, слабость, нарушение внимания, концентрации или ухудшение памяти, снижение работоспособности или плохая успеваемость, раздражительность, снижение настроения, головная боль напряжения, желудочно-кишечные симптомы [1, 21]. Это приводит к стертости причинно-следственных связей и невозможности четко классифицировать инсомнию для дальнейшего назначения адекватной терапии.

Для выбора оптимальной коррекции сна необходимо определить тип бессонницы: первичную, когда не удается выявить медицинские (психические, поведенческие, медикаментозные) или иные ее причины, и вторичную, являющуюся следствием заболеваний и расстройств. Всего существует около 50 причин вторичной бессонницы [3]. Разделяют инсомнии и по длительности течения: 1) транзиторные (острые) – до 1 нед., 2) кратковременные (подострые) – от 1 до 6 мес., 3) хронические – от 6 мес. и более [6].

Наиболее сложной проблемой является хроническая инсомния, встречающаяся примерно у 50% пациентов с нарушением сна [10, 22, 37]. Соматические последствия хронической инсомнии, по данным исследователей, включают повышенный риск инсульта, усугубление симптомов дисциркуляторной энцефалопатии, утяжеление течения артериальной гипертензии (АГ), сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца [14], сахарный диабет (СД), метаболический синдром [15, 17], расстройство иммунитета [13]. В результате длительной инсомнии возникают расстройства памяти [1], снижение работоспособности, депрессия [35], повышенная тревожность, раздражительность и слабость во время бодрствования [13]. Заболевания, для которых инсомния является установленным фактором риска, представлены в таблице 1.

Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют о высокой степени риска развития кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической инсомни-

Таблица 1. Коморбидность хронической инсомнии

Автор, год, источник	Заболевание	Вид статистического анализа
Barglioni С.и соавт., 2011 [12]	Депрессия: при наличии хронической инсомнии риск повышается на 110%	Метаанализ эпидемиологических исследований
Сарруccio F.P. и соавт., 2010 [15]	СД 2-го типа: при продолжительности сна менее 6 ч риск возрастает на 28%, при наличии затрудненного засыпания – на 57%, при трудности поддержания сна – на 84%	Систематический обзор и метаанализ
Schmid S.M. и соавт., 2014 [30]	Метаболический синдром: при продолжительности сна менее 6 ч риск возрастает на 83%, при частых пробуждениях среди ночи – на 40%, при ночном апноэ – на 73%	Обзор крупных исследований и метаанализов
Laugsand L.E. и соавт., 2013 [22]	Сердечная недостаточность: при наличии 2-х симптомов инсомнии риск возрастает на 35%, 3-х симптомов – на 353%	Популяционное исследование, включившее 54 279 человек
Сарруccio F.P. и соавт., 2011 [14]	Ишемическая болезнь сердца: при продолжительности сна менее 6 ч риск возрастает на 48%	Систематический обзор и метаанализ
Meng L.и соавт., 2012 [25]	Артериальная гипертензия: при продолжительности сна менее 6 ч риск возрастает на 21%, при затрудненном поддержании сна – на 20%, при раннем пробуждении – на 14%	Метаанализ 11 проспективных исследований
Сарруccio F.P. и соавт., 2011 [14]	Инсульт: при продолжительности сна менее 6 ч риск возрастает на 15%	Систематический обзор и метаанализ

ей. Это позволяет предположить, что выявление и лечение симптомов нарушений сна может быть одной из мер профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, из таблицы следует, что большое значение в развитии коморбидных заболеваний имеет продолжительность ночного сна. Это подтверждается данными исследований: при средней длительности сна 7–8 ч в сутки риск развития заболеваний минимален [14, 28].

Из вышеизложенного вытекает, что своевременная диагностика и квалифицированная коррекция инсомнии имеют важное значение как для повышения качества жизни пациента, так и для профилактики соматических расстройств.

Диагностика инсомнии основывается в первую очередь на тщательной оценке жалоб и анамнеза заболевания (по рекомендациям Американской академии медицины сна) [26, 31].

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на временные и качественные характеристики сна: трудности с засыпанием, частота просыпаний во время сна и раннее просыпание (может указывать на депрессию), желание пациента заснуть, когда он ложится в кровать. Необходимо уточнить привычные условия засыпания: освещенность, уровень шума, температуру воздуха, комфортность пребывания в кровати; определить факторы гигиены сна – активность перед сном (расслабление либо работа), чтение, просмотр телепередач в кровати. Необходимо узнать, что пациент делает, если не может заснуть, не спит ли он днем, нет ли дневной сонливости. Необходимо выяснить, нет ли симптомов иных нарушений сна, таких как апноэ во сне или синдром «беспокойных ног».

Важным в сборе анамнеза является уточнение влияния бессонницы на дневное бодрствование. Фактически, если у пациента отсутствуют проблемы бодрствования, значит, у него адекватный сон, и ощущение бессонницы является субъективным [7, 21].

С целью определения типа инсомнии важно выявить факторы, ее вызывающие, особенно курабельные причины, поскольку устранение их или коррекция может существенно облегчить проблемы со сном или устранить бессонницу. При рассмотрении факторов инсомнии необходимо провести оценку индивидуального хронобиологического стереотипа человека («сова» или «жаворонок», коротко- или долгоспящий), а также учет профессиональной деятельности (ночная и сменная работа, трансконтинентальные перелеты) и культуральных особенностей сна у разных народов.

В случае подозрения на наличие у пациента недиагностированного психиатрического или соматического расстройства целесообразна консультация и обследование у специалиста соответствующего профиля. Необходимо также помнить о значимости факторов депрессии и тревоги у большинства больных инсомнией, являющихся причиной вторичной бессонницы (в 15–25% и 10–15% случаев соответственно) [3].

Согласно Международной классификации Американской академии медицины сна, выделяют следующие **критерии диагноза инсомнии** [31]:

- 1) жалобы на нарушенное засыпание, поддержание сна, раннее пробуждение или на сон, не приносящий должного восстановления и освежения и приводящий к снижению качества бодрствования;
- 2) появление проблем сна отмечается в обстановке или окружении, адекватных для сна;
- 3) необходимо наличие хотя бы одной из проблем бодрствования, ассоциированных с плохим сном: уста-

лость, снижение внимания или памяти, нарушение настроения, уменьшение жизненной активности, появление ошибок в работе или при вождении автомобиля, внутреннее напряжение, сонливость, желудочно-кишечные расстройства, беспокойство по поводу плохого сна.

Для определения успешной тактики ведения пациентов, кроме выяснения причины бессонницы, важно иметь представление о механизмах ее возникновения. Физиология сна и патогенез инсомнии достаточно сложны. Бессонница является результатом нарушенного взаимодействия биологических, физических, психологических и средовых факторов, она развивается вследствие «сбоя» циркадианных ритмов.

В норме циркадианный ритм, т. е. ритм, связанный со сменой дня и ночи, регулируется гипоталамусом и эпифизом. Световые импульсы воздействуют на ганглионарные клетки сетчатки, через ретиногипоталамический тракт оказывается стимулирующее воздействие на супрахиазмальные ядра гипоталамуса. Мультисинаптические пути от последних проецируются на эпифиз (шишковидную железу), который продуцирует мелатонин. Синтез мелатонина ингибируется на свету и стимулируется в темноте. Ночное повышение уровня мелатонина отмечается между 20–22 ч, с пиком между 2 и 4 ч ночи, с постепенным снижением к утру. Мелатонин связывается со специфическими мелатониновыми рецепторами нейронов коры головного мозга, вызывая сон [4, 5, 8]. Через эти же рецепторы действуют снотворные мелатонинсодержащие препараты, нормализующие циркадианный ритм сна-бодрствования.

В регуляции бодрствования участвуют туберомамиллярные ядра заднего гипоталамуса, от которых идут стимулирующие сигналы в зоны ствола мозга, ответственные за бодрствование: в locus coeruleus (содержит норадреналинергические нейроны), дорсальные ядра шва (серотонинергические нейроны), вентральные ядра покрышки среднего мозга (допаминергические нейроны) и базальный отдел переднего мозга (ацетилхолинергические нейроны). Из указанных зон импульсы диффузно проецируются на кору большого мозга и обеспечивают поддержание бодрствования [6].

Основным тормозящим нейротрансмиттером в ЦНС является γ -аминомасляная кислота (ГАМК), которая содержится в вентролатеральных преоптических ядрах переднего гипоталамуса, откуда направляются тормозящие воздействия на туберомамиллярные ядра заднего гипоталамуса и в зоны ствола мозга, связанные с бодрствованием. Лекарственные препараты – агонисты бензодиазепиновых рецепторов – повышают содержание ГАМК в синапсах, способствуя наступлению сна путем торможения моноаминергических путей ствола мозга. Механизм этих эффектов связывают со стимуляцией бензодиазепиновых омега-рецепторов, агонистами которых они являются [10]. Вследствие этого бензодиазепины являются эффективными препаратами при бессоннице, связанной со стрессовой ситуацией, тревогой, поскольку обладают анксиолитическим (противотревожным) действием. К сожалению, применение этих препаратов ограничено в связи со способностью их к кумуляции, нарушению когнитивной и вестибулярной функций, развитию толерантности, привыкания и зависимости [9].

Благодаря слаженной работе нейромедиаторных систем сон здорового человека имеет продолжительность 6,5–8,5 ч, а засыпание происходит в течение 3–10 мин. Знания, основанные на физиологии нейротрансмиттерных систем, были положены в основу разработки препаратов для терапии инсомнии.

Лечение инсомнии

При лечении инсомнии используют как нелекарственные, так и лекарственные методы, как самостоятельные, так и в сочетании друг с другом. К нелекарственным методам относятся: соблюдение гигиены сна, психотерапевтические подходы, физиотерапия, фитотерапия [10].

Важной задачей является устранение курабельных причин инсомнии: лечение психопатических и пограничных психических расстройств, эндогенных психических, органических неврологических, соматических заболеваний, отказ от злоупотребления психотропными средствами и алкоголем, диагностика и адекватная терапия сонных апноэ и синдрома «беспокойных ног» [2].

Важным является ограничение применения снотворных средств вследствие наличия у них целого ряда побочных действий. Необходимо попытаться помочь пациенту немедикаментозными методами или путем назначения препаратов в минимальных терапевтических дозах на как можно более короткий период времени, при обязательном сочетании с прочими подходами. Целесообразно применять лекарственные препараты с доказанной эффективностью и с учетом объективных данных о свойствах современных снотворных средств (сопутствующих и побочных эффектах, периоде полувыведения и др.).

Фармакотерапия расстройств сна насчитывает более чем 150-летнюю историю. Первое снотворное средство – хлоралгидрат – было синтезировано в Германии в 1869 г. Затем были созданы барбитураты и бензодиазепины. Всего в мире было синтезировано около 3 тыс. эффективных снотворных, но из-за серьезных побочных явлений в мировой фармакопее осталось всего 29 препаратов, из них в российской – 14 [2, 10]. Современная классификация лекарственных препаратов для лечения инсомнии основана на механизме их действия (табл. 2).

Выбор препарата для терапии расстройств сна – достаточно ответственное дело. Неконтролируемое употребление снотворных средств, особенно в пожилом возрасте, может вызвать лекарственную зависимость, сопровождаться когнитивными и психомоторными нарушениями, головокружением, что сопряжено с высоким риском падения с переломом шейки бедра, зачастую приводящим к инвалидизации и смерти [9].

При отсутствии у пациента опыта приема снотворных средств начинать лечение инсомнии можно с расти-

тельных снотворных и седативных сборов [2]. Однако эти средства обычно бывают малоэффективными, в связи с чем возникает необходимость выбора фармакологического препарата. Приоритетным является использование небензодиазепиновых гипнотиков (Z-препаратов, блокаторов центральных рецепторов гистамина, агонистов мелатониновых рецепторов).

У лиц в возрасте 55 лет и старше в механизме развития инсомнии значительную роль играет недостаточная выработка эндогенного мелатонина – естественного регулятора цикла «сон-бодрствование» [8, 37]. С этой точки зрения большой интерес представляет группа снотворных препаратов – синтетических аналогов мелатонина. Их действие основано на физиологических эффектах данного гормона, благодаря которым нормализуется процесс засыпания, поддержание и продолжительность ночного сна и исчезает сонливость днем. В нашей стране используются мелатонин короткого действия и мелатонин с пролонгированным высвобождением (**Циркадин**).

Мелатонинсодержащие препараты имеют ряд преимуществ перед другими классами снотворных средств. В отличие от препаратов, действующих на ГАМК-эргическую систему, агонисты мелатониновых рецепторов сохраняют физиологическую структуру сна [24]. При их применении не происходит подавления медленноволнового глубокого сна, который считается наиболее восстановительным и крайне важен для контроля АД и регуляции углеводного обмена [21].

Агонисты мелатониновых рецепторов не вызывают побочных эффектов, характерных для снотворных препаратов группы бензодиазепинов (истинных гипнотиков), таких как «эффект молотка» (бензодиазепины «сражают наповал», вызывая стойкий снотворный эффект) [11]. Мелатонин не нарушает структуру сна, практически не дает остаточной дневной сонливости, зависимости, синдрома отмены (рикошетной бессонницы). В отличие от бензодиазепинов не вызывает антероградной амнезии, «парадоксальных» поведенческих реакций, а также нарушений равновесия с риском падений и переломов [9, 18].

Практическое отсутствие дневной сонливости, отрицательного влияния на когнитивные и вестибулярные функции выгодно отличает агонисты мелатониновых рецепторов и от других снотворных средств (антигиста-

Таблица 2. Классификация современных снотворных средств

Механизм действия	Препарат (международное непатентованное название)	Примечания
Стимуляция системы ГАМК	Оксибутират натрия	Прямой агонист центральных ГАМК-А-рецепторов. Используют в анестезиологии. Вызывает зависимость
	Барбитураты: фенобарбитал	Действует на один из компонентов ГАМК-рецепторов – бензодиазепиновые омега-1-2-3-рецепторы, вызывая их длительную активацию и повышая чувствительность общего ГАМК-рецептора. Вызывают зависимость, привыкание, угнетение функций ЦНС
	Бензодиазепины: мидазолам, оксазепам, нитразепам, феназепам, медазепам	Действуют на омега-1-2-3-рецепторы, вызывают их частое короткое открытие. Вызывают зависимость, привыкание, угнетение функций ЦНС
	Селективные агонисты омега-1-рецепторов	В западной литературе называются «Z-drugs» (Z-препараты). Вызывают зависимость
Блокада центральных рецепторов гистамина	Доксиламин	Снотворный эффект – дополнительный, основной – антигистаминный
Активация центральных мелатониновых рецепторов	Мелатонин	Синтетический аналог мелатонина
	Рамелтеон, тасимелтеон	Агонисты мелатониновых рецепторов
	Агомелатин	Антидепрессант с двойным мелатонино-серотониновым эффектом

Циркадин

Мелатонин пролонгированного высвобождения

– новое слово в лечении бессонницы⁵



Циркадин – пролонгированный мелатонин³ с доказанной эффективностью для лечения инсомнии¹:

- сокращает период засыпания²
- действует в течение всей ночи^{1,2}
- сохраняет естественную структуру сна⁴
- улучшает состояние после пробуждения^{1,2}
- улучшает качество жизни²
- не вызывает привыкания⁶

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Циркадин ЛСР-002400/10 от 24.03.10. МНН: мелатонин. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия. **Состав:** мелатонин 2,0 мг, вспомогательные вещества. **Фармакотерапевтическая группа:** снотворное средство. **Показания к применению:** Кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам), врожденная непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции,

врожденный дефицит лактазы; аутоиммунные заболевания, печеночная недостаточность, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). **Способ применения и дозы.** Внутрь по 2 мг один раз в сутки, после приема пищи, вечером, за 1–2 часа перед сном. Таблетки следует проглатывать целиком для поддержки замедленного высвобождения. Не следует разламывать или жевать таблетку для облегчения процесса проглатывания. Курс лечения может составлять до 13 недель. **Побочное действие:** В клинических испытаниях, 48,8% пациентов, получавших Циркадин, сообщили о неблагоприятных реакциях по сравнению с 37,8% в группе плацебо. Сравнимая соотношение пациентов с побочными реакциями на

100 недель-пациентов, скорость в группе плацебо была выше, чем в группе, принимавшей Циркадин (5,743-плацебо против 3,013-Циркадин). Наиболее частыми побочными реакциями были головная боль, назофарингит, боли в спине, и боль в суставах, которые были частыми в обеих группах (полный перечень см. в инструкции). **Особые указания:** Циркадин может вызывать сонливость. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью, если вызываемая сонливость угрожает безопасности больного. **Форма выпуска:** таблетки пролонгированного действия 2,0 мг. По 21 таблетке в блистере. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Производитель:** Свисско Сервисес АГ, Швейцария.



Материал предназначен для специалистов. Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией.

Информация по препарату предоставляется в соответствии с п. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях); 8(499) 268 26 26 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения)

¹ Lemoine P. et al., J. Sleep Res. (2007); 16 (4), 372-380.

² Wade A. G. et al.; Current Medical Research and Opinion 2007; Vol. 23; №10; p. 2597-2605

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Циркадин (№ЛСР-002400/10 от 24.03.10)

⁴ Luthringer et al., 2009

⁵ Единственный препарат с пролонгированным высвобождением мелатонина на рынке России (<http://grf.rosminzdrav.ru/grf.aspx?s=циркадин>)

⁶ Alan G Wade, 2010 Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety.

минных препаратов, Z-препаратов, в частности золпидема) [9, 29, 32, 36].

Мелатонинсодержащие препараты обладают дополнительными положительными (плейотропными) клиническими эффектами. Доказано противотревожное и антидепрессивное действие мелатонина, а также антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты [4]. К преимуществам этой группы препаратов относится также действие на уровень ночного АД. Известно, что регуляция АД подчинена циркадианным ритмам: в норме АД снижается во время сна и быстро поднимается к предполагаемому времени пробуждения. При инсомнии АД не снижается ночью даже у нормотензивных пациентов [20]. Благодаря связыванию мелатонина со специфическими рецепторами гладкой мускулатуры сосудов, его влиянию на скорость пульсовой волны и синтез адренорегулирующего гормона, натрийуретического пептида и кортизола возможно улучшение контроля ночного АД [8, 11, 19, 20].

Мелатонин также оказывает положительное влияние на течение СД 2-го типа. Предполагаемый механизм этого действия и соответствующие суточные колебания секреции инсулина связаны с наличием на мембранах панкреоцитов рецепторов мелатонина [5]. Оказывая влияние на циркадианные ритмы метаболизма глюкозы, мелатонин способствует снижению гипергликемии натощак [27]. Имеются данные об улучшении гликемического контроля на фоне длительного применения Циркадина для лечения инсомнии у пациентов с СД 2-го типа [17].

Преимуществом препарата Циркадин является его пролонгированное высвобождение, связанное с особенностью строения оболочки таблетки. Благодаря этому в организме создается и поддерживается постоянная концентрация мелатонина в течение всей ночи, обеспечивая качественный физиологичный сон и бодрость на следующее утро [37] (рис. 1).

Кроме того, Циркадин, по сравнению с мелатонином быстрого высвобождения, способствует более выраженному снижению ночного АД у больных с АГ, что снижает риск развития утренних инфарктов и инсультов [19].

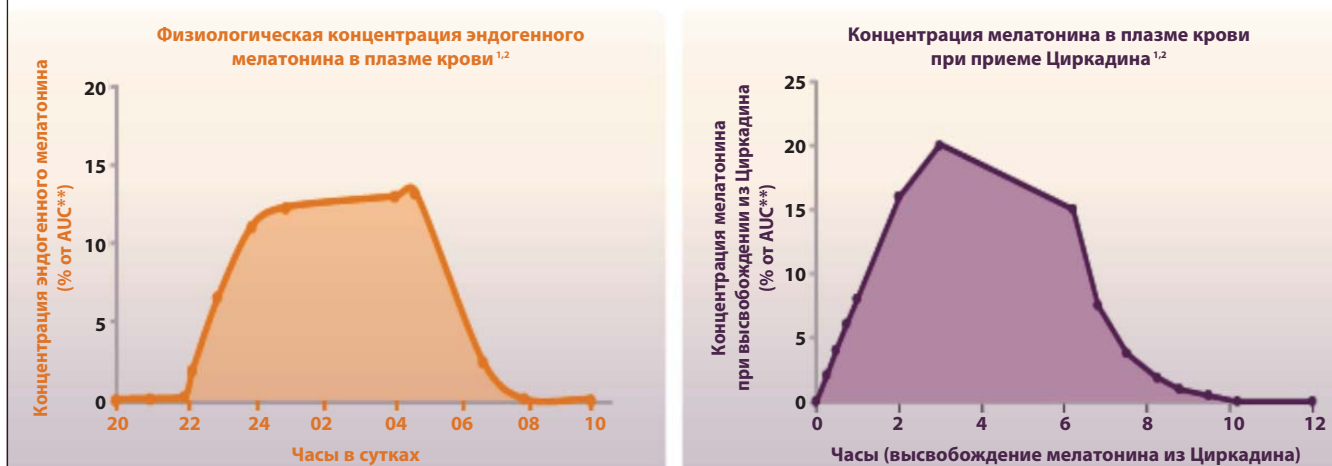
Эффективность препарата подтверждена многочисленными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями. По результатам данных исследований, в группе Циркадина наблюдалось более выраженное улучшение качества сна, сокращение периода засыпания, по сравнению с группой плацебо, а также сохранение утренней бодрости и дневной активности [23, 33]. Циркадин не вызывает привыкания и синдрома отмены [23]. Благодаря сохранению естественной структуры сна улучшает качество жизни пациентов [33].

Циркадин – первый и единственный препарат мелатонина, одобренный Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА, 2007) [16]. Доказан оптимальный профиль безопасности длительного применения препарата (в течение 6 мес.) [34], он зарегистрирован более чем в 40 странах мира как рецептурный лекарственный препарат (по данным компании Neurim).

Помимо прочего, в выборе снотворного средства важно учитывать его фармакокинетические особенности. Снотворные препараты с периодом полувыведения более 6 ч могут вызвать остаточные явления и риск падений на следующий день после приема (бензодиазепины первого поколения, доксиламин) [35]. Препараты с коротким периодом полувыведения, как правило, не обеспечивают достаточного поддержания сна в течение всей ночи (залеплон ($T_{1/2}=1$ ч), золпидем ($T_{1/2}=2,4$ ч), мелатонин с коротким периодом действия ($T_{1/2}=0,5-1$ ч)) [35]. Циркадин, в отличие от них, имеет оптимальный период полувыведения – 3,5 ч, что дает возможность минимизировать побочные явления и проявить достаточную терапевтическую эффективность.

Циркадин является препаратом первой линии при первичной бессоннице, развившейся вследствие нарушения циркадианных ритмов и характеризующейся расстройствами засыпания, предпочтителен у пациентов старше 55 лет в качестве монотерапии (Рекомендации Британской ассоциации психофармакологов, 2010) [35], назначается в дозе 2 мг перед сном. Весьма демонстративным является приведенный ниже клинический пример из практики лечения больных инсомнией.

Циркадин восстанавливает естественный уровень мелатонина¹ – гормона, регулирующего режим «сон – бодрствование», и сохраняет естественную структуру сна в течение всей ночи²



Примечание: ¹ ЕМЕА, 2007; ² Grossman E. et al., 2011; ^{**} AUC – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение времени наблюдения.

Рис. 1. Концентрация мелатонина в плазме крови при приеме препаратов мелатонина

Больная Р., 55 лет, работает воспитателем в ясельной группе детского сада. Обратилась на прием к неврологу с жалобами на нарушение ночного сна, снижение памяти на текущие события, утомляемость, снижение работоспособности. Из анамнеза известно, что пациентка в течение 10 лет страдает повышением АД, постоянно принимает антигипертензивные препараты. Нарушения сна отмечает около 2 мес. При детальном расспросе пациентки выявлено следующее: эпизоды инсомнии случаются до 3–4 раз в неделю, она не может заснуть в течение 30 мин и более, даже при наличии благоприятных условий для сна. Ночью сон поддерживается, но после пробуждения утром отмечает сонливость, в течение дня – снижение работоспособности, ощущение «разбитости». Пациентка не удовлетворена сном. Беспокоит дневная сонливость, на фоне чего отмечает снижение внимания, памяти на текущие события. Нарушения сна появились постепенно в течение 2 мес. на фоне семейной ситуации (нарушения поведения в ночное время у страдающей болезнью Альцгеймера 82-летней матери, проживающей вместе с пациенткой).

При осмотре: общее состояние удовлетворительное, нормостеник, АД – 120/90 мм рт. ст., ЧСС – 64 уд./мин. В неврологическом статусе: в сознании, ориентирована. Когнитивных нарушений нет (по MMSE – 29б). Эмоционально лабильна, тревожна. Нистагм установочный вправо. Парез конвергенции. Лицо симметрично. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы – живые, S=D. Парезов нет. Чувствительные расстройства не выявлены. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с 2-х сторон, в позе Ромберга и при ходьбе устойчива. Менингеального синдрома нет.

На основании жалоб, анамнеза, данных неврологического осмотра у пациентки диагностирована первичная инсомния, связанная с нарушением цикла «сон-бодрствование». Даны рекомендации по гигиене сна, а также назначен Циркадин в дозе 2 мг на ночь. Пациентка принимала Циркадин в дозе 2 мг при бессоннице в течение 2 мес., во время чего отметила улучшение работоспособности, появление удовлетворенности сном, улучшение внимания и памяти в течение рабочего дня. В назначении дополнительной терапии не возникло необходимости.

Заключение

Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что Циркадин – мелатонин пролонгированного действия, характеризующийся высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности, может быть рекомендован широкому кругу пациентов. Препарат обеспечивает быстрое засыпание, качественный продолжительный ночной сон, сохраняет естественную структуру сна, что приводит к повышению работоспособности, улучшению качества жизни у пациентов старше 55 лет с инсомнией. На фоне применения Циркадина с целью лечения инсомнии отмечается снижение ночного АД у пациентов с АГ, что уменьшает риск развития инфарктов миокарда и инсультов в утренние часы, наблюдается улучшение гликемического контроля у пациентов с СД 2-го типа. При этом не наблюдается зависимости и синдрома отмены, не ухудшаются когнитивные функции у пожилых пациентов [34].

Литература

1. Агальцов М.В. Обзор результатов международных клинических исследований применения препарата пролонгированного мелатонина (Циркадин) при нарушениях сна // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 6 (12). С. 38–44.
2. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В., Рябоконь И.В. Терапия инсомнии // Неврология и ревматология: Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013. № 1. С. 29–33.
3. Бузунов Р.В., Царева Е.В. Циркадианные расстройства сна у жителей мегаполиса // Терапевтический архив. 2013. № 10. С. 79–82.
4. Бурчинский С.Г. Мелатонин и его возможности в клинической практике // Украинський вісник психоневрології. 2013. Т. 21. № 1 (74). С. 112–117.

5. Мелатонин: перспективы применения в клинике / Под ред. С.И. Рапопорта. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. 176 с.
6. Полуэктов М.Г. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. №10. С. 1188–1199.
7. Полуэктов М.Г., Стрыгин К.Н. Расстройства сна в пожилом возрасте // Медицинский совет. 2014. № 5. С.74–81.
8. Рапопорт С.И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 73–75.
9. Сиволоп Ю.П. Тихая аддикция: злоупотребление снотворными средствами // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 2». 2014. № 22. С.30–34.
10. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Формы инсомнии и возможности ее медикаментозного лечения // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 3. С. 38–43.
11. Arbon E., Kniowski M., Dijk D.J. Comparing the effects of prolonged release melatonin, temazepam and zolpidem on EEG power spectra during nocturnal sleep in healthy middle aged men and women // J. Sleep. Res. 2010. Vol. 19, № 2. P.371–378.
12. Baglioni C., Battagliese G., Feige B. et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies // J. Affect. Disorders. 2011. Vol. 135, № 1–3. P. 10–19.
13. Buysse D.J. Insomnia // JAMA. 2013. Vol. 309(7). P.706–716.
14. Cappuccio F.P., Cooper D., D'Elia L. et al. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. P. 1484–1492.
15. Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type-2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies // Diabetes Care. 2010. № 33. P. 414–420.
16. EMEA. 2007/Procedure # EMEA/H/C/695; p 1-52/ <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm> Accessed 2014.
17. Garfinkel D. et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2011. № 4. P.307–313.
18. Garfinkel D., Zisapel N., Laudon M. Facilitation of BZD discontinuation by melatonin: a new clinical approach. Tel-Aviv, 1997.
19. Grossman E. et al. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // Vascular Health and Risk Management. 2011. Vol. 7. P. 577–584.
20. Hermida R.C., Ayala D.E., Moj n A. et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study // Chronobiol. Int. 2010. № 27. P.1629–1651.
21. Kryger M.H., Poth T. et al. Principles and Practice of Sleep medicine Hoevenaer-Blom M.P. et al. Sleep // SLEEP. 2011. Vol. 34(11). P.1487–1492.
22. Laugsand L.E., Strand L.B., Platou C.G. et al. Insomnia and the risk of incident heart failure: A population study // Eur. Heart J. (Published online). 2013.
23. Lemoine P., Garfinkel D., Laudon M. et al. Prolonged release melatonin for insomnia - an open label long term study of efficacy, safety and withdrawal symptoms // Therapeutics Clinical Risk Management. 2011. № 7. P.301–311.
24. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2009. Vol. 24(5). P.239–249.
25. Meng L., Chen D., Yang Y. et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies // J. Hypertens. 2012. Vol.30(5). P.842–851.
26. Ringdahl E.N., Pereira S.L., Delzell J.E. Диагностика и лечение первичной инсомнии // Международный неврологический журнал. 2008. № 3. С.23–29.
27. Ohkuma T., Fujii H., Iwase M. et al. Impact of eating rate on obesity and cardiovascular risk factors according to glucose tolerance status: the Fukuoka Diabetes Registry and the Hisayama Study // Diabetol. 2013. № 56. P.70–77.
28. Ohkuma T., Fujii H., Iwase M. et al. U-shaped association of sleep duration with metabolic syndrome and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry // Metabolism. 2014. Vol. 63(4). P.484–491.
29. Otmani S., Metzger D., Guichard N. et al. Effects of prolonged-release melatonin and zolpidem on postural stability in older adults // Hum. Psychopharmacol. 2012. Vol. 27(3). P. 270–276.
30. Schmid S.M., Hallschmid M., Schultes B. The metabolic burden of sleep loss // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 25. P. S2213–8587(14)70012–70019.
31. The international classification sleep disorders. 2-nd ed. American Academy of sleep medicine // Westchester. 2005.
32. Vande Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 Receptor Antagonism for Treatment of Insomnia // J. Am. Pharm. Assoc. 2012. Vol.52(6). P.210–219.
33. Wade A.G. et al. Add-On Prolonged Release Melatonin for Cognitive Function and Sleep in Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: a 6-months randomised placebo-controlled multicentre trial // Clin. Interventions Aging. 2014. Vol. 2014:9. P.947–961.
34. Wade A.G., Ford I., Crawford G. et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 month: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety // BMC Med. 2010. № 8(1). P. 51.
35. Wilson S.J. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // J. Psychopharmacol. 2010. № 24(11). P. 1–25.
36. Zhang D., Tashiro M., Shibuya K. et al. Next-day residual sedative effect after nighttime administration of an over-the-counter antihistamine sleep aid, diphenhydramine, measured by positron emission tomography // J. Clin. Psychopharmacol. 2010. Vol. 30(6). P. 694–701.
37. Zisapel N. Drugs for insomnia // Exp. Opin. Emerg. Drugs. 2012. Vol.17(3). P. 299–317.

Опыт применения леветирацетама в комбинированной терапии фокальной эпилепсии

Г.Г. Авакян, М.А. Богомазова, И.И. Журавлева, А.М. Исмаилов, Е.Г. Комелькова, Л.Н. Лесинкер, Ю.И. Логвинов, О.В. Отческа, С.В. Петров, Ю.В. Рублева, Ю.В. Соломатин, А.М. Теплышева, Т.Н. Удовиченко, Е.А. Хромых, Р.К. Шихкеримов, М.М. Шомахова*

* – Городские поликлиники г. Москвы

За последние 5–10 лет фармацевтический рынок противозепилептических препаратов вырос в несколько раз, что обусловлено несколькими причинами: истечением срока действия патентов оригинальных препаратов, инвестициями в поиск и синтез новых молекул, обладающих противосудорожной активностью, программой льготного лекарственного обеспечения и многим другим. Однако стоит остановиться на основополагающем факторе, стимулирующем интерес пациентов, врачей, ученых и фармацевтических компаний к поиску новых подходов к лечению и новых препаратов. Речь идет об относительно низком проценте (до 3–10%) эффективности терапии эпилепсии даже при сегодняшних возможностях, когда до 85% пациентов в России получают противозепилептическую терапию [1]. При этом частота ремиссии при правильно подобранной терапии составляет 60–90%. Очевидно, что не последняя роль в столь неутешительной статистике отводится социально-экономическим вопросам, что влияет на выбор противозепилептического препарата, приводя не только к неэффективности лечения, но и утяжелению течения заболевания [2, 3].

Основная практическая рекомендация по терапии эпилепсии Международной противозепилептической лиги 2006 г. формулируется следующим положением: «Окончательный выбор препарата для индивидуального пациента должен включать знания об эффективности препарата с учетом других переменных, таких как безопасность и переносимость, фармакокинетика, имеющиеся лекарственные формы и стоимость» [3, 4]. На сегодняшний день стоимость лечения больного с эпилепсией, в особенности противозепилептического препарата, является одной из важных составляющих при определении тактики лечения (выбор препарата).

Одним из современных противозепилептических препаратов (ПЭП), назначаемых при лечении различных форм эпилепсии, является **Леветинол (леветирацетам)**, однако сведения о его эффективности и безопасности были разрозненны и недостаточны для того, чтобы врач смог сделать осознанный выбор при назначении данного ПЭП в клинической практике.

Целью настоящего наблюдения стало изучение эффективности и переносимости Леветинола (леветирацетама) в режиме политерапии у пациентов с фокальной формой эпилепсии и продолжающимися приступами.

Материалы и методы

В наблюдении приняли участие 30 пациентов с фокальными формами эпилепсии: 15 мужчин и 15 женщин

в возрасте от 19 до 76 лет с наличием приступов, различающихся по типу и этиологии (20 пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией, 10 человек – с криптогенной фокальной эпилепсией) (табл. 1). Диагноз эпилепсии установлен в соответствии с Международной классификацией эпилепсии (1989 г., Нью-Дели, США). Тип эпилептических приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (ILAE, 1981).

Наблюдение проводилось в эпилептологических кабинетах амбулаторной сети г. Москвы. Статистический анализ осуществляли с использованием программы Statistica 6. Для определения статистической значимости различий эффективности в группах больных (урегулирование приступов) применялся критерий χ^2 или точный тест Фишера с $p < 0,05$.

Критерии включения в наблюдение:

1. Пациенты в возрасте 19–76 лет.
2. Пациенты с верифицированным диагнозом эпилепсии или эпилептического синдрома в соответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов (ILAE, 1989).
3. Тяжелые пациенты с рефрактерной эпилепсией, неоднократно сменившие базовую терапию, принимавшие вальпроаты, топирамат, карбамазепин, с сохранением числа приступов 4–8 в месяц.
4. Получение информированного согласия у пациента за несколько дней до Визита 1 или в день Визита 1.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов на момент включения в наблюдение

Основные характеристики	Число пациентов
Общее число пациентов	30
Число мужчин	15
Число женщин	15
Число пациентов с СФЭ	20
Число пациентов с КФЭ	10
Число пациентов, принимающих ВПА	15
Число пациентов, принимающих ТПМ	5
Число пациентов, принимающих КБЗ	8
Число пациентов, принимающих КБЗ и ВПА	1
Число пациентов, принимающих КБЗ и ТПМ	1
СФЭ – симптоматическая фокальная эпилепсия, КФЭ – криптогенная фокальная эпилепсия, ВПА – вальпроевая кислота, ТПМ – топирамат, КБЗ – карбамазепин	

Леветинол®

Эффективен при различных формах эпилепсии у впервые выявленных пациентов на стартовом этапе терапии¹ и у пациентов, которым необходимо изменение терапии²

ЭПИЛЕПСИЯ –

НЕ ПОВОД ОТКЛЮЧАТЬСЯ



Реклама

Международное непатентованное название

Леветирацетам

Формы выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой по 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг по 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой по 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную

Показания к применению

- В качестве монотерапии для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсия.
- В качестве вспомогательной терапии для лечения:
 - парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 6 лет;
 - миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет;
 - первично генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет.



Реклама
Рег. номер ЛП-002021 от 05.03.2013

Телефон горячей линии:

8-800-333-43-76

(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

1. Ben-Menachem E., Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responders-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group // *Epilepsia*. – 2000. – V. 41. – P. 1276-1283.

2. Boon P., Chauvel P., Pohlmann-Eden B. et al. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 48: 77—89.

Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

**ГЕРОФАРМ**
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Критерии исключения из наблюдения:

1. Беременность.
2. Период лактации.
3. Женщины репродуктивного возраста, не применяющие оральные и барьерные контрацептивы.
4. Хронический алкоголизм или токсикомания в течение последних 2 лет.
5. АД диаст. менее 60 мм рт. ст. или более 105 мм рт. ст.
6. ЧСС менее 45 уд./мин или более 110 уд./мин.
7. Клинически и ЭКГ-подтвержденные нарушения сердечного ритма, включающие удлинение интервала QT, определяемые как 450 мс для мужчин и 470 мс – для женщин.
8. Анафилактические реакции в анамнезе.
9. Заболевания крови в анамнезе.

10. Неэпилептические или психогенные судороги.
11. Эпилептический статус за последние 12 мес.

Дизайн наблюдения. Наблюдение состояло из 3 визитов продолжительностью 1 мес.: 1-й визит – стартовый, включение в наблюдение, 2-й визит – промежуточный, через 2 нед. после назначения Леветинола – включал в себя оценку эффективности и безопасности Леветинола и при недостаточной эффективности – повышение дозы, 3-й визит – окончание наблюдения, через 1 мес. после начала наблюдения. На каждом из визитов проводили клиническую оценку эффективности терапии и регистрировали возможные побочные реакции на основании опросника нежелательных явлений; на 1-м и 3-м визите заполняли шкалу HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии) и оценивали здо-

Таблица 2. Дизайн наблюдения

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Клиническая оценка эффективности предшествующей терапии	X		
Заполнение шкалы HADS	X		X
Оценка общего качества жизни QOLIE 10	X		X
Инициация терапии Леветинолом	X		
Коррекция дозы Леветинола		X	X
Оценка эффективности терапии Леветинолом		X	X
Оценка побочных реакций		X	X

Таблица 3. Показатели эффективности комбинированной терапии

№ пациента	Базовая терапия ПЭП (МНН)	Доза ПЭП, мг/сут	Число приступов в месяц	Доза ЛВ (мг/сут) на 3-м визите	Контроль над приступами на 3-м визите, %
1	Вальпроевая кислота	1750	8 СП	1000	50
2		1500	3–4 СП	1000	100
3		1000	3 СП и 2 ВГСП	1500	50
4		1500	1 ВГСП	3000	100
5		2000	20 ПП и 2 ВГСП	2000	100
6		2000	1 ПП, 4 СП и 1 ВГСП	2000	75
7		1500	4 СП и 1 ВГСП	2000	100
8		1500	6 СП	1500	75
9		1500	6–7 ПП и 1–2 СП	500	25
10		2000	8 ПП и 0–1 ВГСП	1000	25
11		1500	2 СП и 0–1 ВГСП	2000	100
12		1500	2 СП и 3 ВГСП	1000	75
13		2000	4 СП и 1 ПП	1500	50
14		2500	6 ПП и 2 ВГСП	1000	25
15		1500	3 ВГСП	1000	25
16	Вальпроевая кислота и карбамазепин	КБЗ 600 мг и ВПА 1500 мг	2 ПП и 3 СП	1000	75
17	Топирамат	200	7–8 СП 1 ВГСП	1500	50
18		200	3 СП и 1 ВГСП	2000	75
19		350	8 ВГСП	2500	100
20		400	4 СП и 5 ВГСП	1500	25
21		200	4 СП	1000	75
22	Топирамат и карбамазепин	ТПМ 100 мг и КБЗ 400 мг	4–8 СП	1000	75
23	Карбамазепин	800	3 СП и 1ВГСП	2000	50
24		800	4 ПП и 3СП	2000	75
25		400	1СП и 2 ВГСП	1000	50
26		900	1–2–3 ВГСП	1000	50
27		600	4 ВГСП	1500	25
28		1000	4–5 СП и 1–2 ВГСП	1000	50
29		2000	4–5 СП	1000	50
30		1000	1–2 СП	1000	50

ровые и общее качество жизни по шкале QOLIE 10 (табл. 2). Продолжительность периода наблюдения составила 1 мес.

Клиническая оценка эффективности проводилась на основании изменения частоты приступов после добавления к базовой терапии Леветинола. На 3-м визите, к окончанию наблюдения, распределение эффективности при комбинированной терапии Леветинолом было представлено значениями, указанными в таблице 3.

Полное отсутствие приступов было отмечено у 6 пациентов, причем в 5 случаях на фоне базовой терапии вальпроатами и у 1 пациента – при сочетании с топираматом. Следует отметить, что за исключением одного пациента, у которого ремиссия наступила уже на 2-м визите, у остальных больных наблюдалось снижение частоты приступов, что в большинстве случаев было связано с коррекцией дозы Леветинола (средняя эффективная доза Леветинола на момент завершения исследования у данной группы пациентов составила 2083 мг/сут).

Число пациентов с урежением приступов на 75% составило 8 человек со средней эффективной дозой Леветинола 1437,5 мг/сут. У всех пациентов данной группы уже на 2-м визите было показано снижение дозы базовой терапии. Стоит учесть, что у 2-х пациентов из 8 Леветинол стал третьим препаратом в комбинированной терапии (сочетания ТПМ и КБЗ; КБЗ и ВПА) при ее недостаточной эффективности. Из оставшихся пациентов данной группы участники наблюдения распределились по базовой терапии следующим образом: 2 пациента принимали КБЗ, 3 пациента – ВПА и 1 пациент – ТПМ.

К окончанию наблюдения среди пациентов с урежением приступов на 50% (10 человек) преобладали пациенты с базовой терапией КБЗ (6 человек). Средняя доза Леветинола по всей группе составила 1250 мг/сут. В подавляющем большинстве случаев (у 8 пациентов) снижение приступов на 50% регистрировалась уже на 2-м визите и даже при повышении дозы улучшения состояния не последовало.

У 6 пациентов с контролем 25% над приступами на момент окончания исследования средняя доза составила 1083 мг/сут (рис. 1).

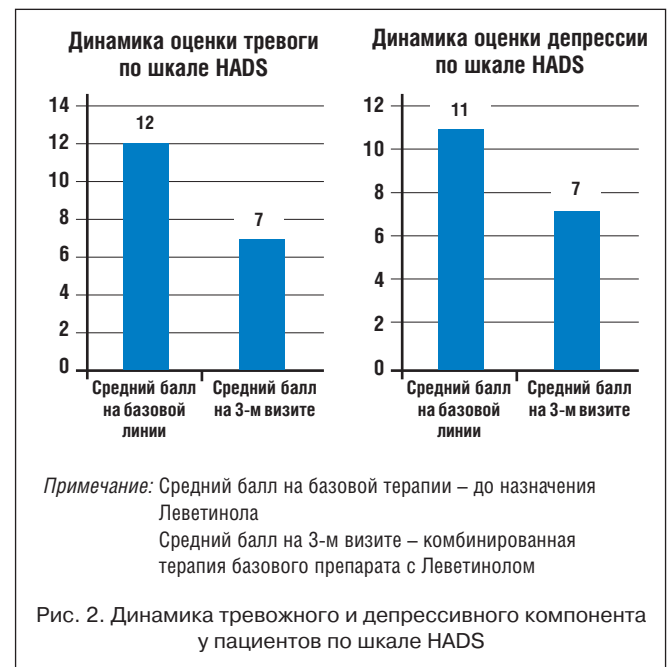
Анализ эффективности включал оценку показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS), а также оценку качества жизни. Данные показатели оценивались дважды – на визите 1 и визите 3 и при получении результатов сопоставлялись с результатами клини-

ческой эффективности терапии и наличием/отсутствием нежелательных явлений.

Средний балл по оценке тревоги у пациентов до лечения составил 12 баллов, что сопоставимо со средним баллом по оценке депрессии – 11 баллов (клинически выраженная тревога и депрессия). На момент окончания наблюдения, на фоне комбинированной терапии с применением Леветинола, средний балл по оценке как тревоги, так и депрессии у пациентов с различным контролем приступов снизился и составил 7 баллов, что соответствовало варианту субклинического проявления тревоги и депрессии ($p > 0,05$) (рис. 2).

Таким образом, можно сделать вывод, что снижение количества приступов достоверно влияет на показатели тревоги и депрессии в сторону снижения проявления аффективных расстройств.

Анализ изменений по шкале качества жизни пациентов до и после включения в терапию Леветинола проводился с учетом того, что на качество жизни влияет частота приступов, а также психологический дискомфорт из-за включения нового препарата в политерапию. Среднее значение оценки качества жизни до лечения составило 5 баллов (из 10 возможных), что коррелиро-



вало с субъективной оценкой здоровья самими пациентами (44,3% из 100%). На момент окончания исследования среднее значение оценки качества жизни составило 6,9 баллов и оценка здоровья – 71,3% соответственно (рис. 3). Позитивная динамика оценки здоровья коррелировала с урежением числа приступов.

Настоящее исследование показало высокую эффективность Леветинола. Все пациенты ответили на терапию, при этом уровень медикаментозной ремиссии соответствует международным стандартам для пациентов с рефрактерной эпилепсией. Необходимо отметить, что полученные результаты оказались весьма обнадеживающими для столь краткосрочного наблюдения (1 мес.), необходимо продолжение изучения Леветинола на более длительных временных интервалах.

К сожалению, ввиду ограниченного размера выборки мы не имели возможности сделать заключение о статистической значимости изменения показателя качества жизни после добавления Леветинола. Однако после включения в полихимиотерапию Леветинола отмечалась тенденция к улучшению показателей качества жизни и здоровья пациентов.

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Все зарегистриро-

ванные в ходе наблюдения нежелательные явления являлись предвиденными, т. е. соответствовали инструкции по применению препарата. Для получения статистически достоверных результатов по оценке безопасности исследуемого препарата необходимо провести более масштабные исследования.

Таким образом, на основании результатов проведенного наблюдения можно сделать вывод, что целесообразно назначение Леветинола пациентам с фокальными формами эпилепсии с целью оптимизации лечения и для достижения более высокого эффекта в лечении пациента с эпилепсией.

Литература

1. Гехт А.Б., Шпрах В.В., Кабаков Р.А., Голованова И.В. Эпилепсия в Восточной Сибири // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104. № 6. С. 23–27.
2. Зенков Л.П. Противосудорожная терапия может утяжелять течение эпилепсии // Неврологический журнал. 2007. Т.12. № 3. С. 8–13.
3. Зенков Л.П. Место вальпроатов (Делакин) в фармакотерапии эпилепсии XXI века // Российский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 11.
4. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. 2006. Vol. 47. P. 1094–1120.



Боль в нижней части спины – новые патогенетические подходы к терапии

А.Н. Бойко¹, А.В. Лебедева¹, И.А. Щукин¹, А.В. Болотов², С.Р. Зейналова²,
А.М. Исмаилов², С.В. Петров², Р.К. Шихкеримов²

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

² Неврологические отделения с расширенным штатом ЮАО, СВАО, ВАО, Москва

Введение

Боль в нижней части спины (БНЧС) является значимой медико-социальной проблемой. На протяжении всей жизни вероятность испытать БНЧС имеют 80% людей, а 18% испытывают данный тип боли практически постоянно. Приблизительно у 15–20% пациентов боли носят затяжной характер, а у 2–8% формируется хроническая БНЧС [8, 23]. По данным зарубежных исследований, до 14% новых пациентов, обращающихся за медицинской помощью, – пациенты с БНЧС. В США затраты на данную группу пациентов достигают 100 млн долларов ежегодно [12].

Традиционно под острой БНЧС подразумевают болевой синдром продолжительностью не более 12 нед., в последующем формируется хронический болевой синдром. Данный процесс обусловлен тем, что, как правило, в течение 6–12 нед. основной массив соединительнотканых структур позвоночного двигательного сегмента восстанавливается, но это условие выполняется только при отсутствии выраженных структурных изменений, таких как грыжи дисков, спондилез, спондилолистез, разрастание краевых пластинок позвонков и т. д., которые, соответственно, начинают формироваться задолго до появления первых признаков БНЧС. Также не стоит забывать о том, что межпозвонковый диск практически лишен сосудистой сети, что ухудшает процессы репарации [9].

Если подходить с позиции вовлечения анатомических структур, то БНЧС условно можно разделить на: дискогенную, радикулярную, возникающую в результате поражения фасеточных суставов, крестцово-подвздошную и мышечную [5].

Патофизиологические механизмы боли

Роль механической компрессии и воспаления

Впервые связь между «ишиазом» и поражением межпозвонкового диска была описана в 1934 г. [22]. Verbiest в 1954 г. показал связь между сужением позвоночного канала и развитием радикулярного синдрома, еще ранее, в 1931 г. Town описал компрессию волокон пояснично-крестцовых нервов у пациентов с дегенеративным стенозом [31, 32]. Показано, что при быстроразвивающихся компрессионных повреждениях спинномозговых нервов на первый план выступает формирование отека [24]. Кроме того, компрессия перирадикулярных венозных сплетений, в особенности в области межпозвонковых отверстий, приводит к застою и стазу крови, ишемии и нарастанию отека [16]. Особая роль придается спинномозговому ганглию: так, в ряде исследований выявлено, что воздействие на них даже

незначительных механических раздражителей приводит к гипервозбудимости, что усугубляет болевой синдром [33]. Еще одним патогенетическим механизмом формирования боли признается нарушение мобильности спинномозговых нервов. В норме нервные корешки перемещаются в пределах межпозвонкового отверстия в радиусе от 2 до 5 мм, данная способность обеспечивает безболезненную подвижность позвоночного столба. В условиях компрессии волокон в межпозвонковом отверстии данная мобильность утрачивается, что, соответственно, приводит к нарастанию боли даже при малейших движениях [28].

Как было указано выше, в условиях компрессии значительно повышается сенситизация как нервных волокон, так и спинномозговых ганглиев, это также было подтверждено данными ряда исследований – даже незначительное периоперационное воздействие на компримированный корешок вызывало выраженную боль, в то время как такое же воздействие на незатронутые волокна никакой боли не провоцировало [19, 24]. Наряду с компрессией корешка, как правило, болевой синдром обуславливается особенностями иннервации межпозвонковых дисков. Межпозвонковый диск частично иннервируется синувтертебральными нервами (нервами Люшка), ветвями спинномозговых нервов. Они содержат чувствительные и вегетативные волокна. Однако иннервируются преимущественно наружные и медиальные отделы фиброзного кольца, пульпозное ядро лишено иннервации, в условиях патологии возможно более глубокое прорастание нервных волокон, вплоть до срединных отделов пульпозного ядра, что, соответственно, будет усугублять болевой синдром [10].

В исследовании 193 пациентов, которым проводили оперативное лечение по поводу грыж межпозвонковых дисков с использованием регионарной анестезии, у 30% отмечалась боль при контакте с наружными отделами фиброзного кольца, а у 15% – при раздражении его срединных отделов [19]. Также ведущая роль в генезе боли принадлежит механизмам асептического воспаления. В исследовании Olmarker аппликация пульпозного ядра на корешки конского хвоста у свиней приводила к существенному замедлению нервной проводимости [25]. Похожие результаты были получены в исследовании Кауата – контакт фрагментов фиброзного кольца с нервными волокнами также приводил к снижению скорости проведения [18]. В других исследованиях выявлены высокие концентрации фосфолипазы А₂, цитокинов, лейкотриенов, оксида азота, иммуноглобулинов в области пораженного межпозвонкового диска [21, 26]. В генезе болевого синдрома важная роль придается фактору некроза опухоли-α (ФНО-α). Так, в экспериментальном исследовании Igarashi экзогенный ФНО-α вводили в область корешка крысам, что также приводило, как и в вышеописанных работах, к значительному снижению проводимости [17].

Иммуногистологические исследования грыж межпозвонковых дисков выявили высокие концентрации ключевых медиаторов воспаления: циклооксигеназы 2 и простагландина E₂ [30]. Особое место механизм асептического воспаления занимает в структуре болевого синдрома, возникающего при поражении фасеточных и крестцово-подвздошных суставов. Верхний и нижний суставные отростки соседних позвонков формируют фасеточные (от франц. *facette* – фасет, малая поверхность) суставы. Они являются обычными синовиальными суставами и покрыты гиалиновым хрящом, имеют вертикальное расположение суставных поверхностей, фиксируются в основном капсулой и связками, которые удерживают суставы при компрессии в физиологическом положении относительно друг друга. Анатомические исследования показали, что синовиальная выстилка суставов имеет складки, которые, как мениски, выступают в суставную щель и при определенных обстоятельствах могут там ущемляться. Структуры фасеточных суставов богато иннервированы [1]. Также имеются данные, что экспериментальное введение раздражающих веществ в фасеточные суставы на шейном уровне провоцирует болевой синдром в верхних конечностях и головную боль, а на уровне поясничного отдела – боли в нижних конечностях [29].

Крестцово-подвздошные суставы, несмотря на отсутствие в них каких-либо движений, являются классическими диартроидальными (синовиальными) суставами, их иннервация осуществляется дорсальными веточками первых 4-х крестцовых нервов. Распространенность крестцово-подвздошной боли среди пациентов с БНЧС составляет, по разным данным, от 2 до 30%, эта разновидность выявляется преимущественно у пациентов с хроническим типом боли. В ряде исследований показано, что проведение артрографии или экспериментальное введение раздражающих веществ в крестцово-подвздошные суставы провоцирует развитие выраженного болевого синдрома как в области самого сустава, так и в области ягодиц, паха и нижних конечностей [27].

Механизмы передачи и хронизации боли

Патологическое воздействие на пораженные структуры (межпозвонковый диск, фасеточные суставы, надкостница, связки и т. д.) приводит к активации периферических ноцицепторов, от которых боль по слабомиелинизированным А-дельта волокнам и немиелинизированным С-волокам передается в вышележащие структуры ЦНС, первыми из которых являются нейроны желатинозной субстанции [3]. Патологическая нейротрансмиссия приводит к высвобождению возбуждающих аминокислот, таких как глутамат и аспартат, которые в свою очередь возбуждают N-метил-D-аспартат рецепторы, что приводит к выбросу большого количества нейропептидов: субстанции P, вазоактивного интестинального пептида, кальцитонин ген-родственного пептида. В свою очередь вышеописанные пептиды транспортируются к уже сенситизированным нервным окончаниям и способствуют усилению и хронизации боли. Передача боли по спиноталамическим путям осуществляется в вентролатеральное ядро таламуса, где происходят первоначальная регистрация, локализация и интенсификация боли, далее в сенсорную кору, поясную извилину, лобную кору и островковую долю. В этих структурах происходит дальнейшая обработка – эмоциональная реакция, формируется «болевая память», вырабатывается стратегия поведения. Нисходящие антиноцицептивные механизмы включают в себя ГАМК-ергическую (ГАМК – γ-аминомасляная кислота) систему и систему эндогенных опиатов. В случае недостаточности вышеописанных систем создаются предпосылки к хронизации боли [2, 13].

Подходы к лечению БНЧС

Основные цели лечения острой неспецифической БНЧС – купирование болевого синдрома и предупреждение хронизации и рецидива боли. На первое место можно поставить немедикаментозные подходы: достаточная двигательная активность (пациенту необходимо объяснить, что постельный режим нежелателен); лечебная физкультура; массаж; физиотерапевтические методики и в отдельных случаях мануальная терапия. Кроме того, не следует забывать, что боль, в особенности острая, как правило, дезадаптирует пациента, соответственно, целесообразно использовать психотерапевтические подходы. В соответствии с международными рекомендациями основными препаратами, используемыми для лечения острой БНЧС, являются: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при неэффективности – опиоидные анальгетики, парацетамол и миорелаксанты. При хронизации боли целесообразно наряду с вышеописанными методами применять препараты, активизирующие работу антиноцицептивных путей, а именно ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Как было указано ранее, одну из ведущих ролей в генезе боли, как острой, так и хронической, в нижней части спины играет венозный компонент. Компрессия венозных сплетений в корешковом отверстии является ведущей причиной развития выраженного перифокального отека корешка и окружающих структур. Поэтому представляется актуальным использование в комплексной терапии болевого синдрома в нижней части спины препаратов, улучшающих венозный отток. Одним из таких препаратов является **L-лизина эсцинат**. Это единственный венотропный препарат с доказанной эффективностью, имеющийся в инъекционной форме. Препарат улучшает эластичность вен, повышает тонус венозных сосудов, нормализует реологию крови, стимулирует антитромботическую активность сыворотки, улучшает микроциркуляцию, дозозависимо уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость и проницаемость плазмолимфатического барьера, уменьшает активность лизосомальных ферментов и препятствует возникновению экссудативной реакции на простагландины, обладает умеренным диуретическим эффектом, благоприятно влияет на трофику тканей. Кроме того, составляющие компоненты препарата снижают воспалительный ответ организма и оказывают выраженный анальгезирующий эффект, особенно при болях травматического генеза. Применение препарата вызывает также иммунокорректирующий эффект, ликвидируется стрессовая гипергликемия у пациентов с повреждением мозга и нормализуется уровень углеводов крови, тем самым предотвращается развитие или устраняются явления ацидоза мозговой ткани и усугубление церебрального повреждения. Выраженная иммуномодулирующая активность L-лизина эсцината препятствует риску возникновения воспалительных осложнений или снижает его. Мембраностабилизирующий эффект препарата связан с сосудотонизирующим действием и способствует повышению онкотического давления внутри капилляров, что ведет к привлечению жидкости из межклеточного сектора и устранению гиповолемии. Венотонизирующий эффект имеет существенное значение в улучшении венозного кровообращения и предупреждении венозного рефлюкса. По механизму действия L-лизина эсцинат существенно отличается от других препаратов, применяемых для дегидратационной терапии. Если гипертонические растворы и салуретики действуют на уже развившийся отек, то L-лизина эсцинат предотвращает его развитие, нормализует проницаемость сосудов, лишен многих недостат-

ков, присущих гипертоническим растворам, осмо- и салуретикам, кортикостероидам.

Венотонический, противоотечный, эндотелиотропный, противовоспалительный и обезболивающий эффекты L-лизина эсцината формируют патогенетическую целесообразность применения препарата в комплексной терапии вертеброгенных болей.

С учетом всего вышеизложенного представляется актуальным изучение возможности лечения острой БНЧС с помощью L-лизина эсцината.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность L-лизина эсцината в терапии острого болевого синдрома в нижней части спины как с корешковым и мышечно-тоническими синдромами, так и без них, обусловленным остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов с острой болью в спине в возрасте от 24 до 65 лет (28 мужчин), средний возраст участников составил $47,27 \pm 9,83$ года. Основными критериями участия были следующие: БНЧС, обусловленная остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника с корешковыми и мышечно-тоническими синдромами и без них, сохраняющиеся не более 7 дней до момента включения в программу; выраженность болевого синдрома на момент включения должна была составлять не менее 5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли; также все пациенты должны были подписать форму информированного согласия. Критерии исключения были следующие: непереносимость L-лизина эсцината или его компонентов; любые тяжелые соматические или хирургические заболевания; беременные или кормящие; пациенты с известной текущей зависимостью от алкоголя или наркотических веществ; пациенты, принимающие участие в других наблюдательных программах или клинических исследованиях не менее чем за 2 мес. до включения в программу; а также больные, которые получают или им планируется назначение любых препаратов, обладающих венотонизирующим действием (эсцин, троксерутин, диосмин + гесперидин).

Все пациенты слепым методом «конвертов» были разделены на 2 группы: основную, которая получала базовую терапию острой БНЧС и L-лизина эсцинат, и контрольную, которая получала базовую терапию и, с целью соблюдения объективности наблюдения, физиологический раствор (плацебо). Под базовой терапией подразумевалось назначение НПВП, при этом предпочтительно было назначение диклофенака, миорелаксантов по показаниям и витаминов группы В. Период наблюдения за пациентами составил 10 дней. На протяжении всего периода наблюдения пациенты основной группы ежедневно в условиях дневного стационара получали L-лизина эсцинат по 10 мл в/в капельно на 200 мл физиологического раствора и базовую терапию; в контрольной группе все пациенты получали 200 мл физиологического раствора и базовую терапию.

Визит включения в исследование проводился в один день с визитом рандомизации: оценивались критерии включения и исключения, выраженность болевого синдрома по ВАШ, собирався анамнез заболевания, проводились физикальный осмотр, оценка жизненно важных функций. При рандомизации на руки пациенту выдавали опросник Освестри, опросник боли Мак-Гилла, госпитальную шкалу тревоги и депрессии (ГШТД). Эти шкалы были выбраны, т. к., по данным множества отечественных и зарубежных источников, они наиболее точно и объективно оценивают различные аспекты болевого синдрома и качества жизни паци-

ентов с БНЧС [11, 14]. Также врач оценивал неврологический статус пациента, отмечал наличие или отсутствие мышечно-тонического и корешкового синдромов. На последнем визите, т. е. через 10 дней после включения в исследование и окончания курса лечения, проводили физикальный осмотр, оценку жизненно важных показателей, оценку по шкалам опросника Освестри, опросника боли Мак-Гилла, ГШТД, по шкале исходов боли в спине, определяли наличие мышечно-тонического и корешкового синдромов.

В основной группе было 15 (50%) мужчин, средний возраст участников составил $48,37 \pm 10,24$ года, в контрольной группе было 13 (43,3%) мужчин, средний возраст участников – $46,17 \pm 9,45$ года, статистической разницы по показателям возраста между группами отмечено не было. Мышечно-тонический синдром у пациентов основной группы был отмечен у 27 (90%) больных, а корешковый синдром – у 19 (63,3%); в контрольной группе те же показатели соответственно составили 30 (100%) и 16 (53,3%), также какой-либо значимой разницы между группами найдено не было. На момент включения в программу данные, полученные при анализе ВАШ боли, опросника Освестри и ГШТД, между группами не различались (табл. 1).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. Равномерность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. С учетом неравномерности распределения большинства переменных для количественных переменных использовались непараметрические коэффициенты Вилкоксона, Кендела (для внутрigrуппового анализа) и Манна – Уитни (для межгруппового анализа). Для дихотомических переменных использовался анализ с применением таблиц 2x2. Сила связи оценивалась с помощью корреляционного анализа, выполненного с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Описательная статистика выполнена с использованием среднего значения исследуемых показателей, их среднеквадратичных отклонений, медиан и 25 и 75 перцентилей. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии отмечено статистически значимое улучшение большинства показателей. Так, в контрольной группе медиана балла по ВАШ боли составила 7,0 баллов (25% – 6,0; 75% – 7,0), а на заключительном визите – 3,0 балла (25% – 2,0; 75% – 4,0); $p = 0,00$. В основной группе медиана балла по ВАШ на момент включения в исследование также составляла 7,0 баллов (25% – 6,0; 75% – 8,0), а после окончания комбинированного курса лечения – 3,0 балла (25% – 2,0; 75% – 4,0); $p = 0,00$. Несмотря на то, что на последнем визите какой-либо разницы между группами отмечено не было, обращает на себя внимание тот факт, что на момент включения, по данным ВАШ боли, охарактеризовали свою боль как силь-

Таблица 1. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп на момент включения в исследование

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
ВАШ боли	$7,03 \pm 1,35$	$6,73 \pm 1,08$	0,34
Опросник Освестри (% боли)	$52,47 \pm 20,09$	$50,73 \pm 15,53$	0,71
ГШТД, общий балл	$19,77 \pm 7,82$	$19,40 \pm 8,86$	0,86
ГШТД – депрессия (баллы)	$10,00 \pm 4,72$	$9,67 \pm 4,55$	0,78
ГШТД – тревога (баллы)	$9,77 \pm 4,02$	$9,73 \pm 5,03$	0,97

ную или нестерпимую 36,7% больных основной группы, в то время как в контрольной группе таких больных было только 23,4%.

При более тонком анализе выраженности болевого синдрома по опроснику Освестри, по которому в первую очередь оцениваются различные аспекты качества жизни пациентов с болью, на визите после окончания лечения была выявлена статистически значимая разница между основной и контрольной группами: медиана балла в контрольной группе составила 24,0 балла (25% – 10,0; 75% – 40,0), в группе пациентов, которые получили L-лизина эсцинат, – 19,0 баллов (25% – 5,5; 75% – 28,0); $p=0,041$ (рис. 1).

Опросник боли Мак-Гилла, по данным многих исследований, доказал свою эффективность в многомерной оценке болевого синдрома. Русифицированный опросник содержит 78 слов – дескрипторов боли, сгруппированных в 3 класса (сенсорный, аффективный, эвалюативный) и 20 подклассов по принципу смыслового значения. Статистическая обработка данного опросника сводится к анализу сумм ранговых номеров отмеченных слов-дескрипторов

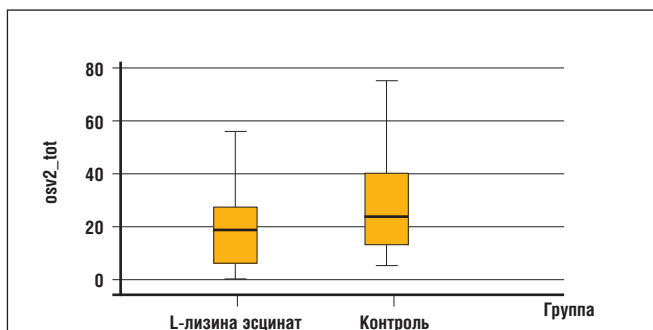


Рис. 1. Процент боли по опроснику Освестри в основной и контрольной группах на визите после окончания лечения

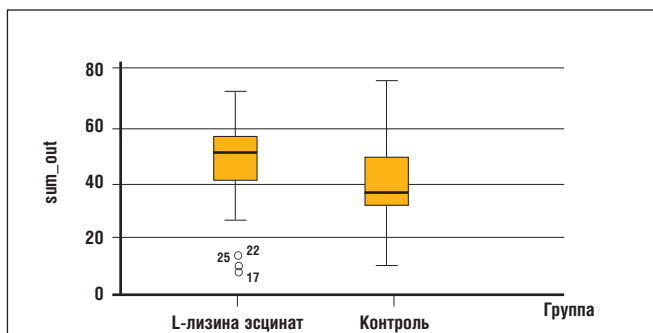


Рис. 2. Шкала исходов у пациентов с БНЧС

и числа слов [7]. Нами проведен анализ показателей по каждому классу опросника (табл. 2). На визите включения все показатели в основной и контрольной группах не отличались. Однако на визите после окончания исследования в группе, получавшей L-лизина эсцинат, отмечено статистически значимое улучшение по основным показателям, за исключением эвалюативной шкалы, которая представляет собой стандартный набор вопросов, как и ВАШ, что соотносится с результатами, описанными выше. В основной группе пациенты отмечали более мягкие вербальные определения боли – она чаще носила тупой, зудящий, давящий или распирающий характер, в то время как в контрольной группе боль была схватывающей, влияющей, ломящей или проникающей. Также и по аффективной субшкале: в основной группе боль преимущественно утомляла и обессиливала, в то время как в контрольной группе – изматывала, злила и носила характер боли-мучения.

При оценке эмоционального статуса пациентов по ГШТД на визите после окончания лечения также отмечена статистически значимая разница между группами: в основной группе медиана балла по ГШТД составила 5,00 баллов (25% – 3,00; 75% – 9,25), в контрольной группе – 14,00 баллов (25% – 5,00; 75% – 18,00); $p=0,00$. При этом обращает на себя внимание значительный разброс показателей в контрольной группе. По субшкалам тревоги и депрессии отмечена статистически значимая разница между группами: медиана тревоги в основной группе составила 2,0 балла (25% – 2,00; 75% – 4,00), в контрольной группе – 7,0 баллов (25% – 4,25; 75% – 9,25); $p=0,00$; медиана депрессии в основной группе составила 2,0 балла (25% – 1,00; 75% – 4,00), в контрольной – 7,0 баллов (25% – 2,75; 75% – 9,00). При анализе показателей шкалы исходов у пациентов с БНЧС в основной группе улучшение бы-

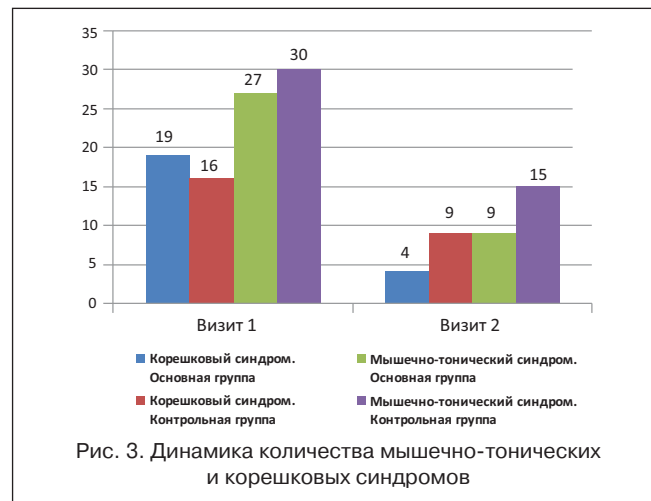


Рис. 3. Динамика количества мышечно-тонических и корешковых синдромов

Таблица 2. Показатели опросника боли Мак-Гилла

Параметр	Визит 1		Визит 2		P (визит 2)
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	
Сумма ранговых номеров по сенсорной подшкале (медиана, 25 и 75 процентиля)	15,5 (11,75; 28,0)	15,0 (8,28; 28,0)	2,5 (1,25; 9,50)	8,5 (3,00; 17,00)	0,00
Количество слов по сенсорной подшкале (медиана, 25 и 75 процентиля)	5,0 (6,5; 12,25)	6,0 (4,00; 12,00)	1,25 (0,00; 4,25)	4,5 (2,0; 8,00)	0,00
Сумма ранговых номеров по аффективной подшкале (медиана, 25 и 75 процентиля)	8,0 (5,75; 12,0)	7,0 (5,00; 9,00)	1,5 (0,00; 2,25)	4,0 (1,0; 5,00)	0,00
Количество слов по аффективной подшкале (медиана, 25 и 75 процентиля)	4,0 (2,75; 5,25)	5,0 (2,00; 5,00)	1,5 (0,00; 3,00)	2,0 (1,0; 4,00)	0,002
Эвалюативная подшкала (медиана, 25 и 75 процентиля)	3,0 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 3,00)	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	1,0

ло достоверно существеннее (рис. 2). Количество пациентов, у которых был выявлен мышечно-тонический синдром на визите после окончания лечения, в основной группе составило 9, а в контрольной группе – 15 ($p=0,034$), корешковый синдром сохранялся у 4 и 9 пациентов соответственно ($p=0,23$) (рис. 3).

При анализе корреляционных связей в основной группе выявлены следующие закономерности: на визите 1 чем выше был балл по ВАШ боли, тем, соответственно, выше были баллы по шкале Освестри, эвалюативной подшкалы опросника Мак-Гилла ($r=0,485$; $p=0,007$ и $r=0,516$; $p=0,004$); также чем выше был балл по ВАШ, тем выше балл по депрессивной части ГШТД ($r=0,690$; $p=0,000$), и чем выше был общий балл по ГШТД, тем выше балл по опроснику Освестри ($r=0,485$; $p=0,007$). Корешковый синдром чаще наблюдался у пациентов с высоким баллом по сенсорной части опросника Мак-Гилла ($r=-0,411$; $p=0,024$). Корреляционные связи в контрольной группе на визите 1 были приблизительно те же. На визите 2 отмечена обратная корреляционная связь средней интенсивности боли между принадлежностью к группе и баллом по шкале Освестри ($r=0,49$; $p=0,031$); также сила корреляционной связи между выраженностью болевого синдрома по ВАШ, шкале Освестри и сенситивной частью опросника Мак-Гилла и баллом по ГШТД в контрольной группе была существенно выше (табл. 3). Кроме того, зафиксирована обратная корреляционная связь между группой, к которой относился пациент, и баллом по шкале исходов у пациентов с БНЧС ($r=-0,289$; $p=0,025$). L-лизин эсцинат хорошо переносился всеми пациентами, только в 2-х случаях отмечено жжение по ходу вены, которое быстро прошло после уменьшения скорости инфузии.

Обсуждение

Острая и хроническая БНЧС является серьезной медико-социальной проблемой. Поиск новых методик, способствующих более быстрому и выраженному восстановлению утраченных функций и возвращению пациенту нормального качества жизни и социального функционирования, представляется крайне важным. Одним из важных патогенетических механизмов у пациентов с БНЧС, по мнению многих авторов, признается венозный застой. **Использование L-лизина эсцината в составе комплексной терапии способствует более быстрому и выраженному купированию болевого синдрома.** В проведенном исследовании использовался ряд шкал и опросников, начиная с ВАШ боли, которые оценивают различные проявления болевого синдрома: сенситивные и аффективные особенности боли (опросник Мак-Гилла), многие аспекты качества жизни пациентов с БНЧС (опросник Освестри), эмоциональный статус данной

группы больных (ГШТД), кроме того, впервые была использована шкала исходов у пациентов с БНЧС.

На фоне комплексной терапии, включавшей в основной группе больных L-лизин эсцинат, через 10 дней лечения при анализе практически по всем шкалам и опросникам было отмечено статистически значимое уменьшение болевого синдрома в обеих группах. Однако при проведении межгруппового анализа на визите после окончания лечения в основной группе процент боли по шкале Освестри, балл по сенситивной и аффективной субшкалам опросника Мак-Гилла были статистически значимо ниже, чем в контрольной. Выраженность болевого синдрома и его влияние на различные аспекты жизни по шкале исходов у пациентов с БНЧС в основной группе также были статистически значимо меньше. Кроме того, в основной группе статистически значимо уменьшилось количество больных, у которых выявлялся мышечно-тонический синдром ($p=0,034$), что косвенно указывает на вклад венозного застоя в генез данного синдрома и подтверждает благоприятный эффект L-лизина эсцината.

Мышечная боль, или так называемый миофасциальный синдром, характеризуется укорочением и напряжением мышцы с появлением в ней триггерных зон. Триггерные зоны – это, как правило, небольшие «узелки» от 3 до 6 мм в диаметре, при пальпации которых возникает интенсивная иррадирующая боль. Механическое раздражение этих «узелков», например укол, может провоцировать сокращение мышцы. К возникновению миофасциального синдрома, как правило, приводит раздражение болевых рецепторов позвоночного двигательного сегмента, что вызывает избыточную «патологичную» перекрестную импульсацию в соответствующие группы мышц [15].

Несмотря на отсутствие статистической значимости количества корешковых синдромов на визите после окончания лечения, динамика регресса данного синдрома в основной группе была существенно выше – корешковый синдром регрессировал у 15 пациентов, в то время как в контрольной – лишь у 7, что достоверно ($p=0,031$) и лишний раз подтверждает механизм действия L-лизина эсцината; основной мишенью действия препарата и должен быть компримированный корешок (рис. 3).

В генезе радикулярной (корешковой) боли ведущая роль принадлежит компрессии, ишемии, венозной дисциркуляции и асептическому воспалению [34]. Особенностью спинальных нервов по сравнению с периферическими является то, что в них менее развит гематоневральный барьер, что делает нервные волокна более чувствительными к компрессионному воздействию, с одной стороны, а с другой, – способствует прогрессированию эндоневрального отека. Эндоневральный отек в свою очередь приводит к снижению капиллярного кровотока и развитию фиброза. При наличии фиброза снижается порог возбудимости, что усугубляет болевой синдром. Венозный застой также играет ведущую роль в генезе болевого синдрома. Так, по данным экспериментальных исследований, выявлено, что при падении давления в артериальном русле, питающем позвоночный двигательный сегмент, на 5–10 мм рт. ст. возникает венозный стаз, что в свою очередь способствует нарастанию отека. Также в экспериментальных исследованиях было выявлено, что помещение пульпозного ядра в эпидуральное пространство, что наблюдается при секвестрации грыжи межпозвоночного диска, способствует развитию очень выраженной периферической воспалительной реакции, демиелинизации нервных волокон и прогрессированию аксонопатии [20].

Имеет существенное значение эмоциональный статус данной категории больных. На визите включения в исследование пациенты из основной и контрольной групп имели

Таблица 3. Корреляционные связи между выраженностью болевого синдрома по ВАШ, шкале Освестри и сенситивной частью опросника Мак-Гилла и баллом по ГШТД на визите 2

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
ГШТД – ВАШ	$r=0,552$; $p=0,002$	$r=0,313$; $p=0,043$
ГШТД – опросник Освестри	$r=0,621$; $p=0,00$	$r=0,430$; $p=0,023$
ГШТД – сенситивная часть опросника Мак-Гилла	$r=0,652$; $p=0,00$	$r=0,478$; $p=0,025$

клинически выраженную тревогу/депрессию: $19,77 \pm 7,82$ балла в основной группе и $19,40 \pm 8,86$ балла – в контрольной. Это является клинически значимым, причем и тревожный, и депрессивный компоненты вносили приблизительно одинаковый вклад в общий балл. Можно предположить, что это не являлось каким-либо длительным эпизодом, а, скорее всего, было обусловлено резким нарушением социального функционирования и выраженным болевым синдромом. В пользу данного предположения указывает тот факт, что уже через 10 дней терапии в основной группе показатель медианы по ГШТД составил 5,0 баллов – отсутствие эмоциональных нарушений, а в контрольной группе уменьшился до 14,0 баллов, что соответствует субклиническим проявлениям тревоги и депрессии. Можно сделать вывод, что **терапия L-лизина эсцинатом, скорее всего, опосредованно способствует нормализации ситуационно обусловленных эмоциональных расстройств.** Это подтверждается выявленными корреляционными связями: чем ниже был балл по ГШТД, тем ниже были баллы по остальным шкалам и опросникам боли, причем в основной группе боль менее влияла на эмоциональный статус пациентов (табл. 3). Выявлено, что пациенты, которые получали L-лизина эсцинат, имели более высокий балл по шкале исходов у пациентов с БНЧС.

Наши данные совпадают с данными предыдущих исследований. Так, в работе С.А. Лихачева и соавт. (2012) показано благоприятное влияние препарата на регресс болевого синдрома у 100 пациентов с остеохондрозом позвоночника [4]. В исследовании К.А. Садоха (2010) также показана высокая эффективность 10-дневного курса L-лизина эсцината у пациентов с вертеброгенными болевыми синдромами, причем скорость нарастания обезболивающего эффекта у пациентов, принимавших L-лизина эсцинат, была достоверно выше, чем у пациентов, получавших стандартную терапию. Авторы указывают, что эффект L-лизина эсцината проявлялся уже с 3–4-го дня лечения [6].

Таким образом, использование L-лизина эсцината позволяет добиться быстрого и выраженного эффекта у пациентов с БНЧС. Особенно следует отметить, что эффект L-лизина эсцината носит многоплановый характер – способствует регрессу как болевого, так и мышечно-тонического и корешкового синдромов, что, возможно, позволит уменьшить количество препаратов, назначаемых пациентам с острой БНЧС, однако это предположение требует дальнейшего изучения. Венотропное действие открывает широкие возможности использования данного препарата при целом ряде нозологий, в генезе которых играет роль венозная недостаточность. Безопасность и быстрота наступления эффекта делают L-лизина эсцинат незаменимым в клинической практике как неврологов, так и других специалистов. ▲

Литература

1. Воробьева О.В. Фасеточный синдром как причина боли в спине // Эффективная фармако-терапия. Неврология и психиатрия. 2012. №1.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.
3. Кукушкин М.А., Хитров Н.К. Общая патология боли (Руководство для врачей). М.: Медицина, 2004. 140 с.
4. Лихачев С.А., Войтов В.В., Ващилин В.В. Опыт применения L-лизина эсцината в терапии неврологических проявлений поясничного остеохондроза // Медицинские новости (Белоруссия). 2012. № 10. С. 51–54.
5. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 356 с.

6. Садоха К.А., Патурская И.А. Первичные дорсалгии: актуальность и путь решения проблемы // Медицинские новости (Белоруссия). 2010. № 11. С. 113–117.
7. Чернышова Т.В., Багирова Г.Г. Валидация русскоязычных версий некоторых опросников у больных с синдромами боли в нижней части спины // Научно-практическая ревматология. 2005. № 4. С. 24–28.
8. Andersson G.B. Epidemiological features of chronic low-back pain // Lancet. 1999. Vol. 354. P. 581–585.
9. Bao-Gan Peng Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain // World J. Orthop. Apr 18 2013. Vol. 4 (2). P. 42–52.
10. Brown M.F., Hukkanen M.V., McCarthy I.D., Redfern D.R., Batten J.J., Crock H.V., Hughes S.P., Polak J.M. Sensory and sympathetic innervation of the vertebral endplate in patients with degenerative disc disease // J Bone Joint Surg Br. 1997 Jan. Vol. 79 (1). P. 147–153.
11. Burckhardt C.S., Jones K.D. Adult Measures of Pain // Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research). Oct 15, 2003. Vol. 49. N 5. P. 96–104.
12. Dagenais S., Caro J., Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally // Spine J. 2008. Vol. 8. P. 8–20.
13. Greene S.A. Chronic pain: pathophysiology and treatment implications // Top Companion Anim Med. 2010 Feb. Vol. 25 (1). P. 5–9. doi: 10.1053/j.tcam.2009.10.009.
14. Greenough C.G. Fraser R.D. Assessment of outcome in patients with low-back pain // Spine. 1992. Vol. 17. P. 36–41.
15. Hong C.Z., Simons D.G. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points // Arch Phys Med Rehabil. Jul 1998. Vol. 79 (7). P. 863–872.
16. Hoyland J.A., Freemont A.J., Jayson M.I.V. Intervertebral foramen venous obstruction: a cause of periradicular fibrosis? // Spine. 1989. Vol. 14. P. 558–568.
17. Igarashi T., Kikuchi S., Shubayev V. et al. Exogenous tumor necrosis factor-alpha mimics nucleus pulposus induced neuropathology: molecular, histologic, and behavioral comparisons in rats // Spine. 2000. Vol. 25. P. 2975–2980.
18. Kayama S., Konno S., Olmarker K. et al. Incision of the annulus fibrosus induces nerve root morphologic, vascular, and function changes: an experimental study // Spine. 1996. Vol. 21. P. 2539–2543.
19. Kuslich S.D., Ulstrom C.L., Michael C.J. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations of the lumbar spine using local anesthesia // Orthop Clin North Am. 1991. Vol. 22. P. 181–187.
20. Lipetz JSPathophysiology of inflammatory, degenerative, and compressive radiculopathies // Phys Med Rehabil Clin N Am. 2002 Aug. Vol. 13 (3). P. 439–449.
21. Makrand V. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content // Nature Reviews Rheumatology. 2014. Vol. 10. P. 44–56.
22. Mixer W.J., Barr J.S. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal // N Engl J Med. 1934. Vol. 211. P. 210–214.
23. Mooney V. Presidential address. International Society for the Study of the Lumbar Spine. Dallas, 1986. Where is the pain coming from? // Spine (Phila Pa 1976). 1987. Vol. 12. P. 754–759.
24. Murphy R.W. Nerve roots and spinal nerves in degenerative disc disease // Clin Orthop. 1977. Vol. 129. P. 46–60.
25. Olmarker K., Rydevik B., Nordborg C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots // Spine. 1993 Sep 1. Vol. 18 (11). P. 1425–1432.
26. Saal J.S., Franson R.C., Dobrow R. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations // Spine. 1990 Jul. Vol. 15 (7). P. 674–678.
27. Schwarzer A.C., Aprill C.N., Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain // Spine. Jan 1 1995. Vol. 20 (1). P. 31–37.
28. Spencer D.L., Miller J.A.A., Bertolini J.E. The effect of intervertebral disc space narrowing on the contact force between the nerve root and a simulated disc protrusion // Spine. 1984. Vol. 9. P. 422–426.
29. Tischer T., Aktas T., Milz S., Putz R.V. Detailed pathological changes of human lumbar facet joints L1–L5 in elderly individuals // Eur Spine J. 2006. Vol. 15. P. 308–315.
30. Toru Takada, Kotaro Nishida, Koichiro Maeno. Intervertebral Disc and Macrophage Interaction Induces Mechanical Hyperalgesia and Cytokine Production in a Herniated Disc Model in Rats // Arthritis & Rheumatism. Aug 2012. Vol. 64. N 8. P. 2601–2610.
31. Towne E.B., Reichert F.L. Compression of the lumbosacral roots of the spinal cord by thickened ligamenta flava // Ann Surg. 1931. Vol. 94. P. 327–336.
32. Verbiest H. A radicular syndrome from developmental narrowing of the lumbar intervertebral canal // J Bone Joint Surg Br. 1954. Vol. 36. P. 230–237.
33. Weinstein J. Mechanisms of spinal pain: the dorsal root ganglia and its role as a mediator of spinal pain // Spine. 1986. Vol. 11. P. 999–1001.
34. Wheeler A.H., Murrey D.B. Spinal pain: pathogenesis, evolutionary mechanisms, and management, in Pappagallo M. (ed). The neurological basis of pain. New York: McGraw-Hill, 2005. P. 421–452.

Кардионеврологические аспекты медикаментозной профилактики ишемического инсульта

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Профессор **А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина**

Концепция сердечно-сосудистого континуума является основополагающей в современной ангионеврологии. Она отражает закономерный путь развития патологических процессов – от факторов риска и далее с вовлечением различных органов системы кровообращения вплоть до финальной стадии их изменений и, в конечном счете, – смерти больного [1, 2]. Ишемический инсульт в непрерывной цепи патологических событий сердечно-сосудистого континуума занимает особое место. Это объясняется, с одной стороны, общностью факторов риска кардиальных и церебральных осложнений основных болезней системы кровообращения – артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза. Патология сердца как причина ишемического инсульта – другая сторона проблемы взаимодействия кардиальных и церебральных нарушений с точки зрения сердечно-сосудистого континуума [1]. Наконец, сосудистые мозговые нарушения: не только инсульт, но и хронические состояния, такие как когнитивные нарушения, прежде всего, выраженные, достигающие степени деменции, оказывают существенное влияние на прогноз больных с кардиоваскулярной патологией [3]. Таким образом, интегративная кардионеврологическая оценка состояния больного имеет несомненный потенциал для повышения эффективности превентивных мероприятий и улучшения прогноза заболевания и жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в т. ч. уже перенесших инсульт.

Среди основных факторов риска ССЗ особое место занимает АГ, что в первую очередь связано с ее распространенностью в популяции. Определение АГ как величайшей в истории человечества неинфекционной пандемии, захватывающей все новые слои населения, не утратило своего значения и в настоящее время [4]. Более того, несмотря на достижения мировой науки последних десятилетий в раскрытии механизмов развития и прогрессирования АГ, появление новых методов лечения этого заболевания – медикаментозных и немедикаментозных, распространенность АГ сохраняется на стабильно высоком уровне и в России превышает 40% взрослого населения [4]. При этом АГ как одно из самых распространенных заболеваний во многом определяет структуру общей заболеваемости и смертности населения, являясь ведущей причиной сердечно-сосудистых расстройств, а лидирующие позиции среди основных причин смертности и инвалидности в последнее десятилетие принадлежат наиболее грозному ее осложнению – инсульту [5]. Ситуация осложняется тем, что, наряду с чрезвычайно высокой распространенностью АГ, имеет место низкая осведомленность больных о наличии у них заболевания, крайне недостаточный охват лекарственной терапией и катастрофически неудовлетворительная ее эффективность. При этом патогенетиче-

ское значение АГ как причины инсульта намного превышает ее роль в развитии инфаркта миокарда.

Многочисленными широкомасштабными исследованиями было установлено, что **АГ является важнейшим фактором риска инсульта**. По данным регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, АГ диагностируется у 78,2% всех больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) [5]. В России ежегодно инсульт развивается у 3–5 человек на 1000 населения, в среднем – у 350–400 тыс. человек, при этом соотношение кровоизлияний и ишемических НМК составляет 1:4–5. Результаты различных метаанализов, в которые включены десятки больных, показали, что систематическая антигипертензивная терапия позволяет снизить относительный риск и частоту инсультов на 20–50% [6]. Столь ощутимый регресс риска и инцидентности инсульта при лечении АГ напрямую связан с широким многообразием патогенетических механизмов, приводящих к мозговой катастрофе.

Острое повышение АД, особенно повторяющееся, которое сопровождается некрозом миоцитов сосудистой стенки, плазморрагией и ее фибриноидным некрозом, может привести к формированию милиарных аневризм с развитием в дальнейшем кровоизлияния в мозг, а также к набуханию стенок, сужению или закрытию просветов артериол с последующим развитием малых глубинных (лакунарных) инфарктов мозга [7]. Как уже указывалось, геморрагический инсульт составляет около 20% среди всех случаев острых НМК, а на долю лакунарных инфарктов приходится 15–20% острых ишемических поражений мозга. Вместе с тем, снижение заболеваемости инсультом в процессе длительной антигипертензивной терапии, по статистическим данным, может достигать почти 50%. Очевидно, что влияние АГ на развитие инсульта не исчерпывается лишь перечисленными механизмами, а является гораздо более сложным и многогранным. Другими словами, помимо прямого воздействия повышенного АД на сосудистую стенку существуют иные механизмы, опосредованно приводящие к мозговой катастрофе.

Во-первых, следует иметь в виду, что кроме характерного повреждения интрацеребральных артерий, АГ способствует значительному ускорению сроков развития и темпа прогрессирования атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и крупных интракраниальных артерий. В свою очередь напряженная гемодинамическая ситуация в условиях повышения АД приводит к тому, что формирование атеросклеротической бляшки может осложниться как ее дестабилизацией вследствие нарушения целостности покрышки и появления изъязвлений поверхности с пристеночным тромбообразованием, так и развитием кровоизлияния в бляшку с увеличением ее объема и обтурацией просве-

та сосуда, питающего мозг [7]. Таким образом, дестабилизированная атеросклеротическая бляшка может стать причиной развития инсульта по механизму артериоартериальной эмболии либо нарастающей окклюзии приводящей артерии, что в структуре причин ишемического инсульта составляет 20–25%. В связи с этим есть основания полагать, что проведение не только гиполлипидемической, но и адекватной антигипертензивной терапии способно существенным образом уменьшить также частоту атеротромботического инсульта.

Кардиогенная эмболия – другая важнейшая причина ишемического инсульта. В целом, на долю кардиоэмболического инсульта приходится не менее 30%, а в группе больных более молодого возраста – до 40% всех случаев ишемических НМК. Наиболее частыми причинами кардиоцеребральной эмболии являются неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) и постинфарктные изменения левого желудочка, обуславливающие почти 50% всех кардиогенных эмболий. При этом неклапанная ФП в основном связана с ремоделированием сердца вследствие коронарной болезни и АГ. Развивающаяся при АГ диастолическая дисфункция и/или гипертрофия миокарда левого желудочка вызывают перегрузку и расширение левого предсердия, растяжение зоны устьев легочных вен, что является морфологической предпосылкой развития ФП. Кроме того, имеющаяся у ряда больных АГ легочная гипертензия приводит к увеличению нагрузки на правые отделы сердца, и это также может стать триггерным механизмом для ФП [8]. Следует учитывать, что по эмбологенному потенциалу пароксизмальная форма ФП не уступает постоянной форме [9]. Вместе с тем почти в половине случаев пароксизмальная форма ФП длительное время остается асимптомной и представлена короткими неустойчивыми пароксизмами, выявление которых возможно только с помощью холтеровского мониторинга, включая длительную, многосуточную регистрацию ЭКГ [10]. Основанно полагают, что адекватное лечение АГ, приводящее к обратному ремоделированию сердца, способствует снижению риска развития ФП и, соответственно, кардиоэмболического инсульта. Кроме того, антигипертензивная терапия уменьшает риск развития инфаркта миокарда и опосредованно – частоту связанных с постинфарктными изменениями церебральных эмболий.

Следует также подчеркнуть самостоятельную роль АГ в формировании очаговой ишемии мозга по типу гемодинамического инсульта. Особенностью данного патогенетического варианта инсульта является отсутствие обтурации артерии, в бассейне которой формируется инфаркт, развивающийся вследствие локальной недостаточности мозгового кровотока. Отметим, что гемодинамический инсульт также называют инсультом «истощения гемодинамического резерва» [11]. Можно предположить, что в реализации данного подтипа НМК задействованы характерные гипертонические изменения интрацеребральных артерий, которые помимо сужения просвета сосуда вследствие липогиалиноза сосудистой стенки обуславливают нарушение механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. В итоге происходит сужение диапазона ауторегуляции и сдвиг его в сторону более высоких значений АД при явной неспособности к дополнительному расширению мозговых сосудов, в т. ч. и при относительно небольшом снижении АД. В этих условиях даже «привычные» колебания уровня АД, особенно у пациентов с лабильным течением АГ, и тем более при наличии у них стенозирующего поражения магистральных артерий головы, могут индуцировать развитие очаговой ишемии мозга. Не менее значимым патогенетическим

фактором гемодинамического инсульта у этих больных может оказаться и неадекватная, относительно избыточная антигипертензивная терапия.

Таким образом, патогенетические механизмы острых церебральных осложнений весьма многочисленны и разнообразны. Именно поэтому медикаментозная профилактика инсульта у больных АГ не может ограничиваться только применением антигипертензивных средств. Особая сложность заключается в том, что зачастую активное лечение начинается только после того, как больной перенес инсульт. При этом неблагоприятный отдаленный прогноз определяется риском не только повторного инсульта, но и инфаркта миокарда. К 3–5-му годам лидирующей причиной летальности становится сердечная патология: острая и хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и инфаркт миокарда [12]. Так, по данным более чем трехлетнего наблюдения, смертность больных в постинсультном периоде в 39% наблюдений была обусловлена кардиоваскулярной патологией, включая острый инфаркт миокарда, тогда как смертность от повторного инсульта была на уровне 18% [13]. Следовательно, улучшение прогноза отдаленного постинсультного периода во многом зависит от своевременного обнаружения и адекватной терапии заболеваний сердца.

В настоящее время разработана система превентивных мероприятий, основанная на общепризнанных принципах вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и направленная на предотвращение не только церебральных, но и кардиальных осложнений. При этом базовые позиции обнаруживают тесную параллель вторичной профилактики инсульта и ИБС, что находится в сфере компетенции кардионеврологии. **Многочисленные завершившиеся исследования по вторичной профилактике инсульта помогли создать доказательную основу для клинических рекомендаций, которые включают в себя следующие стратегические направления [14]:**

- модификация поведенческих факторов риска и лечение сахарного диабета;
- антитромботическая терапия;
- антигипертензивная терапия;
- гиполлипидемическая терапия;
- реконструктивные операции на артериях головы и шеи.

Предметом нашего внимания сегодня являются кардионеврологические аспекты медикаментозной профилактики повторного ишемического инсульта.

Антигипертензивная терапия в рамках вторичной профилактики является основой всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом и АГ. Установлено, что благодаря гипотензивному лечению относительный риск повторного инсульта уменьшается на 19%, а снижение относительного риска коронарных осложнений составляет 20–25% [14, 15]. При этом с точки зрения вторичной профилактики инсульта наиболее оптимальным является использование тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в т. ч. в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [15]. Риск коронарных осложнений также минимизируется в процессе лечения иАПФ. Другие классы антигипертензивных средств столь же широко применяются в лечении пациентов, перенесших инсульт, а выбор того или иного препарата определяется конкретной клинической ситуацией и индивидуальной переносимостью. Одним из критериев эффективности лечения является достижение целевого уровня АД. Как известно, уменьшение риска повторного инсульта напрямую

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг

зависит от степени снижения АД, однако возможность его безопасной редукции связана с рядом индивидуальных характеристик больного: характер перенесенного инсульта (ишемия или кровоизлияние), возраст больного, длительность и тяжесть АГ, наличие окклюзирующего атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий, который сопряжен с риском церебральной гипоперфузии на фоне антигипертензивного лечения. Кроме того, риск коронарных осложнений также может увеличиваться при снижении систолического АД менее 110 мм рт. ст. Указанные противоречия вновь привлекают внимание к проблеме J-феномена при определении целевого уровня АД, причем акцент мнений экспертов в настоящее время смещается в сторону персонализации оптимального диапазона АД с учетом перечисленных характеристик больных [16, 17].

Антитромботическая терапия как неотъемлемое направление вторичной профилактики начинается в остром периоде ишемического НМК и является обязательной для последующего непрерывного пожизненного приема. С целью профилактики повторного ишемического инсульта и кардиальных нарушений в терапевтической практике используется широкий спектр анти тромботических препаратов, представляющих две основные группы: пероральные антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты [14, 18]. Выбор того или иного класса средств определяется рядом следующих факторов: патогенетический механизм развития острого НМК, вероятный состав эмбола/тромба, окклюзирующего приводящий сосуд, наличие коморбидных состояний, переносимость и наличие противопоказаний к применению конкретного лекарства. В настоящее время практический выбор анти тромботического средства базируется прежде всего на предполагаемом патогенетическом подтипе состоявшегося инсульта: кардиоэмболический либо некардиоэмболический (атеротромботический, лакунарный и др., включая криптогенный) [18]. При кардиоэмболическом инсульте, обусловленном ФП, ревматическим митральным стенозом и протезированными клапанами сердца, препаратами выбора являются антагонисты витамина К (**Варфарин**), позволяющие снизить относительный риск повторного инсульта на 65%. Пероральные антикоагулянты (Варфарин) также рекомендуются больным с доказанным наличием тромбоза левых отделов сердца. При некардиоэмболическом инсульте первоочередной выбор остается за тромбоцитарными антиагрегантами: ацетилсалициловой кислотой (АСК), клопидогрелом и дипиридамолом медленного высвобождения в комбинации с АСК [14, 18].

В последние годы для профилактики инсульта при неклапанной ФП в клиническую практику активно внедряются новые прямые пероральные антикоагулянты (НОАК): дабигатрана этексилат, относящийся к классу прямых ингибиторов тромбина, а также ривароксабан и апиксабан – ингибиторы Ха-фактора свертывания крови. Все эти средства оказались сопоставимы или даже опережали по эффективности и безопасности Варфарин [19]. Более того, перспективной мировой тенденцией является возможность использования перечисленных НОАК и в иных ситуациях, требующих применения Варфарина, который не может быть назначен больному из-за индивидуальной непереносимости [18].

Тем не менее, Варфарин сохраняет свои позиции и остается незаменимым для пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, острым инфарктом миокарда, клапанными пороками и искусственными клапанами сердца [20, 21]. Более того, при хорошей при-



www.warfarin.ru 18+

- Калькулятор CHA2DS2-VASc on-line
- Калькулятор HAS-BLED on-line
- Калькулятор расчёта дозы Варфарина on-line
- Вопросы – ответы специалиста
- Памятка для пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию
- Анонсы анти тромботических школ компании «Такеда»



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбозов и эмболий после инфаркта миокарда; профилактика тромбозов и эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков С и S, тромбоцитопения, высокий риск кровотечений, включая геморрагические расстройства, варикозное расширение вен пищевода, аневризма артерий, люмбальная пункция, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, тяжёлые раны (включая операционные), бактериальный эндокардит, злокачественная гипертензия, геморрагический инсульт, внутричерепное кровоизлияние. **Способ применения и дозы:** варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и то же время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. **Особые указания:** в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печёночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермент CYP2C9, наследственной недостаточности антитромботического протеина С или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: +7 (495) 933 5511, ф.: +7 (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.warfarin.ru.

Варфарин Никомед: рег. уд. № П N013469/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: февраль 2014.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

верженности больного к лечению Варфарином, стабильном удержании международного нормализованного отношения (МНО) в целевом диапазоне нет необходимости перехода на НОАК [22, 23]. Так, промониторировано, что смена антикоагулянта сопровождается повышением риска тромботических и геморрагических осложнений. В результате у пациентов со стабильным МНО в пределах целевого диапазона замена Варфарина на новые препараты может принести больше вреда, чем пользы [24, 25]. Длительность действия НОАК меньше, чем у Варфарина, поэтому пропуск даже одной дозы может привести к развитию тромботических осложнений. При терапии НОАК низкая приверженность пациентов к лечению гораздо более опасна, чем при терапии Варфарином [26]. Кроме этого, существует целый ряд часто встречающихся коморбидных состояний, перечисленных ниже, когда прием НОАК не имеет убедительных доказательств комплексной эффективности.

Неклапанная ФП и атеротромбоз брахиоцефальных и интракраниальных артерий. Известно, что антитромбоцитарные средства имеют совокупное клиническое преимущество в профилактике повторного инсульта при атеротромбозе экстра/интракраниальных артерий, тогда как антикоагулянты – при ФП, ревматическом митральном стенозе, протезированных клапанах сердца и остром инфаркте миокарда. В то же время эти патологические состояния могут сочетаться, особенно у пожилых больных, что теоретически обосновывает одновременное применение двух антитромботических средств [20]. Однако до настоящего момента исследований, оценивающих соотношение риск/польза от подобных комбинаций при сочетанной сердечной и сосудистой патологии, не проводилось. Необходимо отметить, что Варфарин не уступает по эффективности антитромбоцитарным препаратам в профилактике атеротромботических осложнений, однако сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений, что ограничивает его рутинное применение у пациентов с синусовым ритмом [27]. В то же время при сочетании неклапанной ФП и атеротромботических нарушений монотерапия Варфарином является средством выбора с учетом множественной направленности его действия [23]. Данные об эффективности НОАК при каротидных стенозах в настоящее время не имеются.

Неклапанная ФП и стабильная коронарная патология. Приблизительно треть пациентов с ФП имеют стабильную коронарную патологию: стабильная стенокардия или постинфарктный кардиосклероз при отсутствии реваскуляризационных процедур (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование) либо госпитализации по поводу острого коронарного синдрома в течение последнего года [20]. По данным ряда исследований, назначение антитромбоцитарных препаратов на фоне проводимой терапии Варфарином сопровождалось увеличением риска кровотечений в 1,5–2 раза при сопоставимом риске ишемического инсульта, поэтому в качестве монотерапии вполне допустимо применять Варфарин [18].

Эффективность монотерапии НОАК у пациентов со стабильными формами ИБС и неклапанной ФП специально не оценивалась. В исследованиях с НОАК включалось небольшое (около 15% в каждом исследовании) число пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда. В одном из субанализов исследования **RE-LY** в когорте пациентов со стабильными формами ИБС (стабильная стенокардия, предшествующий инфаркт миокарда) не

было обнаружено статистически значимых отличий по эффективности и безопасности терапии обеими дозировками дабигатрана по сравнению с Варфарином [28]. Однако субанализ, не запланированный заранее в дизайне исследования, имеет ограниченное значение, обусловленное различием пациентов по другим факторам риска. Поэтому «самодостаточность» монотерапии НОАК в предупреждении коронарных осложнений у пациентов со стабильными формами ИБС и неклапанной ФП в настоящее время неизвестна, и препаратом выбора у данной категории больных по-прежнему является Варфарин [18, 24].

Кроме того, Варфарин в качестве перорального антикоагулянта является средством выбора у больных с неклапанной ФП при остром коронарном синдроме, коронарном и каротидном стентировании либо каротидной эндартерэктомии. НОАК в дозировках, предназначенных для профилактики инсульта, не имеют показаний к применению в данных ситуациях. Можно допустить их использование только при наличии противопоказаний к назначению Варфарина либо нечувствительности к нему [29, 30].

Гиполипидемическая терапия (статины). Гиполипидемическая терапия – одно из стратегических направлений лечения и профилактики ССЗ. На сегодняшний день в кардионеврологии наиболее широко применяемыми гиполипидемическими лекарственными средствами являются статины. Результаты большинства рандомизированных исследований были доказаны их способность снижать риск сердечно-сосудистой смерти, развития нефатального инфаркта миокарда и инсульта и необходимости реваскуляризирующих сосудистых операций [18, 31]. Установлено, что уменьшение кардиоваскулярного риска прямо пропорционально выраженности снижения холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности, что стало основой для интенсификации терапии и применения статинов в более высоких дозах.

В настоящее время статины рекомендуются широкой категории лиц с наличием высокого кардиоваскулярного риска, включая пациентов с умеренным повышением ХС и даже нормальными его значениями [31, 32]. Терапия статинами показана подавляющему большинству больных, перенесших ишемический инсульт, т. к. данное лечение достоверно снижает риск повторного инсульта [18, 33, 34]. Кроме того, следует учитывать, что у многих пациентов данной категории имеется коронарная патология, сахарный диабет, визуализируются признаки атеросклероза, а 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (оцененный по шкале SCORE) равен или превышает 5%. Все упомянутое подразумевает независимое назначение гиполипидемической терапии. Более того, в перечисленных случаях повышенный уровень ХС не является обязательным условием для назначения гиполипидемической терапии. Полагают, что помимо гипохолестеринемического действия благоприятный превентивный профиль терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным, антиагрегантным и другими плейотропными эффектами [35]. Это редкое свойство, присущее немногим лекарственным препаратам, возможно, в будущем позволит доказать необходимость применения статинов как обязательного компонента лечения при остром ишемическом инсульте. Однако уже сегодня без препаратов этого класса лечение больных, перенесших ишемический инсульт, представляется неполным.

Заключение

Таким образом, основой предупреждения сердечно-сосудистых осложнений в постинсультном периоде является обязательное долгосрочное соблюдение рекомендаций, базирующихся на данных доказательной медицины, что должно поддерживаться и контролироваться амбулаторным звеном здравоохранения. На сегодняшний день общепризнанна концепция, рассматривающая ишемический инсульт не как ишемическую болезнь головного мозга, а как синдром поражения головного мозга, являющийся, по существу, исходом различных заболеваний сосудов, сердца или крови. Поэтому вполне логичным выглядит доминирование кардионеврологических принципов сердечно-сосудистой профилактики после ишемического инсульта. Активная стратегия с применением антитромботических, антигипертензивных и гиполипидемических препаратов в сочетании с рациональной диетой и физической активностью может предотвратить более половины всех повторных кардиоваскулярных осложнений у пациентов с инсультом, сведя их к минимуму [36]. Реализация научно обоснованных кардионеврологических алгоритмов требует разработки специальных программ, направленных на снижение частоты и риска ССЗ, а также продления жизни больного после инсульта.

Литература

1. Суслина З.А. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007. № 1. С. 10–16.
2. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007. № 1. С. 17–22.
3. Nys G.M., van Zandvoort M.J., de Kort P.L. et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke // *Neurol*. 2005. Vol. 64. P. 821–827.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010.
5. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики // *Атмосфера. Кардиология*. 2001. № 1. С. 5–7.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 1955–1964.
7. Верещагин Н.В., Моргунов В.С., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997. 228 с.
8. Попов С.В., Антонченко И.В. Значение электрофизиологии сердца в выборе тактики лечения фибрилляции предсердий // *Практикующий врач*. 2001. № 20. С. 14–18.
9. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиocereбральной эмболии // *Кардиология*. 2002. № 7. С. 4–6.
10. Суслина З.А., Фоякин А.В., Петрова Е.А. и др. Значение холтеровского мониторирования ЭКГ у больных в остром периоде ишемического инсульта // *Терапевтический архив*. 1997. № 4. С. 24–26.
11. Bladin Ch. F., Chambers B.R. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke // *Stroke*. 1994. Vol. 25. P. 2179–2182.
12. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
13. Sacco R.L., Shi T., Zamanillo M.C., Kargman D.E. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study // *Neurol*. 1994. Vol. 44. P. 626–634.
14. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008 // *Cerebrovasc. Dis*. 2008. Vol. 25. P. 457–507.
15. Rashid R., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 2741–2749.
16. Bangalore S., Gong Y., Cooper-DeHoff R.M. et al. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendations for blood pressure targets revisited: Results from the INVEST study // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014. Vol. 64. P. 784–793.
17. Gradman A.H. Optimal blood pressure targets in older adults. How low is low enough? // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014. Vol. 64. P. 794–796.
18. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014. Vol. 45. P. 2160–2236.
19. Furie K.L., Goldstein L. B., Albers G.W. et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 3442–3453.
20. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и ACCX. М., 2012. 112 с.
21. Furie K.L., Goldstein L. B., Albers G.W. et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2012. Vol. 43. P. 3442–3453.
22. Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33. P. 2719–2747.
23. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141 (Suppl.). 7S–801S.
24. Granger Ch.B., Armaganijan L.V. Should newer oral anticoagulants be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism? // *Circulation*. 2012. Vol. 125. P. 159–164.
25. Garcia D.A. Patients with stable, therapeutic INR values should remain on warfarin // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013. Vol. 35. P. 336–338.
26. Ghate S., Biskupiak J., Ye X. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis // *Ann. Pharmacother*. 2011. Vol. 45. P. 701–712.
27. Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 345. P. 1444–1451.
28. Hohnloser S.H., Idgren J., Yang S. et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial // *Circulation*. 2012. Vol. 125. P. 669–676.
29. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. P. 625–651.
30. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии / Под ред. Суслиной З.А. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. 72 с.
31. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2014. Vol. 129 (25 Suppl. 2). S1–45.
32. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2014. Vol. 129 (25 Suppl. 2). S49–S73.
33. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. 3rd et al. for the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N. Engl. J. Med*. 2006. Vol. 355. P. 549–559.
34. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Статины в профилактике и лечении ишемического инсульта // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014. № 1. С. 49–55.
35. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. М., 2012. 50 с.
36. Hackman D.G., Spence J.D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study // *Stroke*. 2007. Vol. 38. P. 1881–1885.

Противовоспалительная терапия и гастротоксичность: реальные возможности профилактики

К.м.н. С.С. Вялов

Европейский медицинский центр, Москва

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – наиболее часто используемые средства в лечебной практике. Частота их применения увеличивается с возрастом. Данные препараты получают, по разным данным, от 20 до 40% людей пожилого возраста, причем 6% из них – более 9 мес. в году или постоянно.

Спектр патологии, при которой используются НПВП, чрезвычайно широк. Наряду с ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, подагра) он включает боли различного генеза (невралгии, миалгии, головные и зубные боли, боли при первичной дисменорее), а также ишемическую болезнь сердца (табл. 1). НПВП, в т. ч. ацетилсалициловая кислота (АСК), в настоящее время широко применяются с целью облегчения боли, уменьшения воспаления и снижения температуры тела [1].

Большое значение имеет прием кардиологических дозировок АСК, относящейся к группе неселективных НПВП. Низкие дозы АСК используются обычно с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Это наиболее распространенный класс медикаментов, используемых в США [2].

В настоящее время среди пациентов распространена практика самолечения, применения препаратов на основе собственного опыта, советов знакомых и членов семьи, а также рекомендаций фармацевтов. Подобные действия нередко приводят к неправильному подбору терапии, высокому риску развития побочных и нежелательных явлений, осложнению течения заболеваний.

Зарубежная практика демонстрирует часто самостоятельное применение пациентами НПВП с преиму-

щественно обезболивающей целью – так называемых «rain-killers» для купирования приступов соматической и головной боли. Чаще НПВП используют пожилые больные. Опрос людей старше 65 лет показал, что 70% из них пользуются данным видом терапии как минимум 1 р./нед., а 34% пациентов из общего числа принимающих НПВП – ежедневно [3].

Одной из важных проблем, связанных с применением НПВП, является их повреждающее действие на ЖКТ. Наиболее часто происходит повреждение желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Для обозначения данной патологии используется термин «НПВП-гастропатия», или лекарственно-индуцированное поражение желудка.

По результатам исследования McDonald (1997), включавшего 126 тыс. больных с продолжительностью наблюдения в течение 3-х лет, было определено, что НПВП увеличивают риск тяжелого поражения желудка и ДПК в 3,9 раза, риск кровотечения и перфорации – в 8 раз.

Несмотря на успехи фармакологии и схемы профилактики осложнений, проблема НПВП-индуцированных поражений ЖКТ остается весьма актуальной. По результатам метаанализа 65 исследований на объединенной группе, включавшей 224 тыс. пациентов, у 61 тыс. было выявлено кровотечение или перфорации верхних отделов ЖКТ, что привело к смерти 5 тыс. больных. При анализе взаимосвязи летального исхода от кровотечения и приема НПВП было установлено, что смертность от кровотечения или перфорации при приеме НПВП составляла 16,4, в противоположность 8,2 у больных, не принимавших НПВП. Смерть от кровотечения и перфорации при приеме НПВП возросла с 14,7% в 1997 г. до 20,3% в 2008 г. [4].

При этом у разных групп больных выявлена различная частота развития побочных эффектов терапии. Факторами риска развития НПВП-гастропатий являются пожилой возраст, женский пол, язвенный анамнез, заболевания печени, сердечная и почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем, прием лекарственных препаратов (табл. 2). Однако влияние и вклад каждого из факторов в развитие индуцированной патологии различны [5].

Действие НПВП основано на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), представленного в виде ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Необходимый противовоспалительный эффект достигается за счет угнетения активности ЦОГ-2. Однако одновременное блокирование активности ЦОГ-1 приводит, с одной стороны, к снижению синтеза простагландинов и простаглицлина в слизистой оболочке (СО) желудка, а с другой, – к уменьшению агрегации тромбоцитов за счет снижения синтеза тромбоксана (рис. 1). Функция простагландинов по отношению к гастродуоденальной СО является протективной. Соответственно, происходит снижение защитной функции со стороны слизистой, и развивается риск кровотечения со стороны

Таблица 1. Основные показания для назначения НПВП (ВОЗ, 1985)

<i>Острые ревматические заболевания</i>	<i>Хронические ревматические заболевания</i>
Подагра	Ревматоидный артрит
Псевдоподагра	Спондилоартропатии
Обострение остеоартроза	Остеоартроз
Острые неревматические заболевания	Поражения суставов при неревматических болезнях
Травмы	Болезни легких
Боли в спине	Болезни сердечно-сосудистой системы
Послеоперационные боли	Нервные болезни
Почечная колика	Другие заболевания
Дисменорея	Плеврит
Мигрень	Перикардит
Профилактика	Узловая эритема
Тромбозы (АСК)	Полипоз толстого кишечника

свертывающей системы крови. Именно эти процессы и являются ведущими в развитии НПВП-гастропатий [6, 7].

Следует отметить наличие как местного, так и системного действия НПВП на СО желудка (рис. 2). Так, пероральное применение таблетированных форм препаратов, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, приводит к более быстрому развитию поражений слизистых. Применение парентеральных или ректальных форм также сопровождается деструктивным действием на ЖКТ, однако в более продолжительные сроки [6].

Морфологической особенностью НПВП является обширное точечное поражение СО, преимущественное расположение дефектов в области желудка. С клиниче-

ской точки зрения выделяют 3 основных вида повреждения СО пищевода, желудка и ДПК: точечные кровоизлияния различной интенсивности, эрозии и язвы (рис. 3). Указанные поражения встречаются с различной частотой. Так, диспептические проявления диагностируются в 20–30% случаев, язва желудка – в 5–8%, язва ДПК – в 3–5%, осложнения язвенной болезни (кровотечение, перфорация) – в 1–1,5%. На фоне продолжающегося приема НПВП гастродуоденальные изъязвления в 40% случаев осложняются кровотечением [10].

В реальной клинической практике приходится сталкиваться не только с поражением верхних отделов ЖКТ, но и с энтеропатией. По данным аутопсий, поражение слизистой кишечника отмечается у 8,6% больных, принимавших НПВП, против 0,6% у больных, не принимавших НПВП. При проведении энтероскопии тощей и подвздошной кишок изъязвления отмечаются у 47% больных ревматоидным артритом, принимавших НПВП. Ретроспективные исследования, проведенные в США, связывают до 4% всех резекций тонкой кишки с осложнениями НПВП-терапии. По данным капсульной и двухбаллонной энтероскопии, поражения слизистой кишечника при приеме НПВП встречаются у 16–88% больных [10–16].

Эффективным способом снижения риска развития поражений СО верхних отделов ЖКТ является использование НПВП с наименьшими побочными эффектами (например, ибупрофен), а также препаратов, обладающих более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид).

Для уменьшения частоты развития опасных осложнений был создан новый класс НПВП – селективные ингибиторы ЦОГ-2. К ним относятся семейство коксибов (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб), мелоксикам, нимесулид и др. Ряд крупных исследований, таких как MELISSA, CLASS, VIGOR, TARGET, подтвердили, что на фоне приема этих препаратов серьезные осложнения (желудочно-кишечное кровотечение и перфорации язв) возникают значительно реже, чем при использовании традиционных неселективных НПВП. Однако считать их полностью безопасными нельзя [17].

Главный недостаток коксибов – повышение риска острых сердечно-сосудистых событий. Ведь именно по результатам исследований рофекоксиба использование некоторых препаратов этой группы было запрещено из-за опасности развития инфаркта миокарда. Все НПВП способны оказывать негативное влияние на состояние

Таблица 2. Факторы риска развития НПВП-гастропатий	
Факторы со стороны пациента Возраст более 60 лет Язвенная болезнь в анамнезе	Вероятные факторы Длительный прием НПВП Женский пол
Факторы, связанные с приемом НПВП Прием токсичных доз Высокие дозы НПВП Сочетание нескольких НПВП Применение антикоагулянтов Применение кортикостероидов	Ишемическая болезнь сердца Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> Курение Злоупотребление алкоголем НПВП-гастропатии в прошлом Рефлюкс (дуоденальный, эзофагеальный)



Рис. 1. Механизм действия НПВП

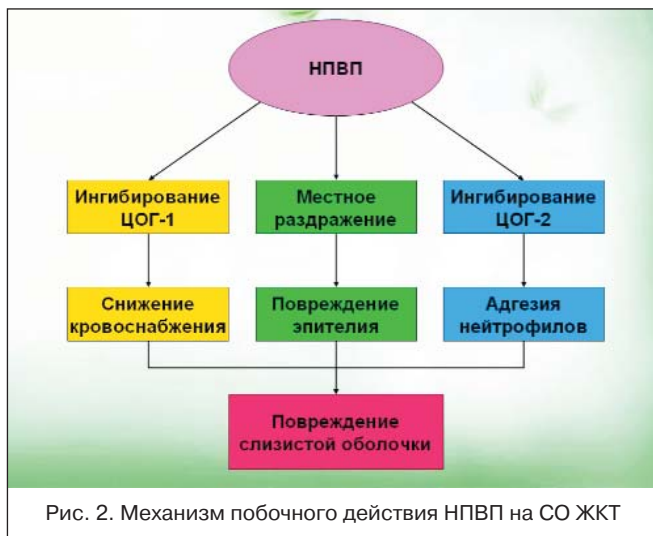


Рис. 2. Механизм побочного действия НПВП на СО ЖКТ

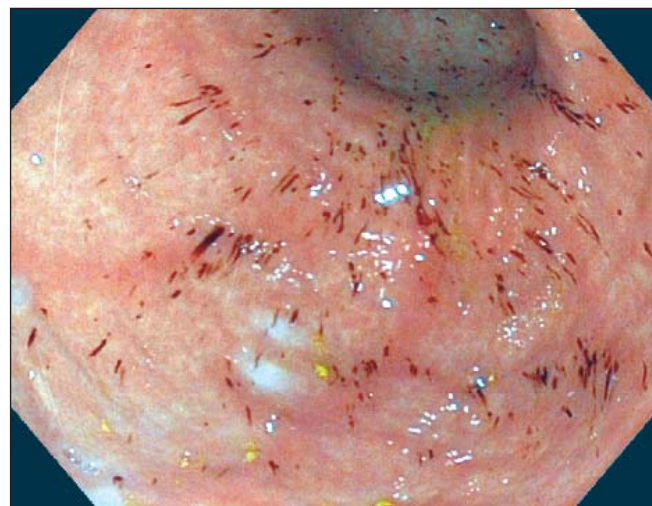


Рис. 3. Типичная эндоскопическая картина НПВП-гастропатии

сердечно-сосудистой системы. Однако именно селективные НПВП традиционно ассоциируются многими врачами с риском кардиоваскулярных осложнений [18].

Благодаря созданию комбинаций НПВП и гастропротекторов стало возможным снижение риска осложнений противовоспалительной терапии. В 1990-х гг. распространение получил комбинированный препарат, содержащий диклофенак и синтетический аналог простагландина (ПГ) мизопростол. Мизопростол доказал свою высокую эффективность в качестве средства для профилактики развития НПВП-ассоциированной патологии ЖКТ. Однако его использование сопровождается побочными эффектами в виде гастралгий и диареи. В настоящее время после появления ингибиторов протонной помпы (ИПП) данный препарат практически не применяется [19, 20].

Использование ИПП в качестве протективного компонента препаратов является достаточно эффективным для защиты верхних отделов ЖКТ и хорошо переносится. Так, в клиническую практику вошли комбинации напроксен + эзомепразол и кетопрофен + омепразол. Кроме этого, в США зарегистрировано лекарство, содержащее ибупрофен + фамотидин. Существенного снижения частоты осложнений позволяет добиться 2- или 3-кратный прием комбинированных препаратов [21–23].

Наиболее значимыми побочными эффектами ИПП являются запоры и развитие гипомагнемии. Антисекреторные препараты защищают лишь верхние отделы ЖКТ, не предотвращая развитие энтеропатии. Кроме этого, длительный прием ИПП ассоциируется с повышением риска развития кишечных инфекций, негативным фармакологическим взаимодействием с рядом важных лекарств и прогрессированием остеопороза [24].

Очевидным требованием клинической практики становится появление новых методов профилактики, связанных с естественными защитными механизмами. Физиологическая система защиты слизистой состоит из 3-х основных компонентов: функциональных, гуморальных и нейрональных факторов. К функциональным факторам защиты относятся: слизисто-бикарбонатный буфер в желудке, секреция бикарбонатов в ДПК, фосфолипиды, микроциркуляция в слизистой и моторика желудка и кишечника. Эти функциональные факторы находятся под контролем гуморальных факторов: ПГ и оксида азота (NO) и нейрональных факторов, представленных капсаицин-чувствительными сенсорными нейронами.

ПГ регулируют уровень бикарбонатов в слизи, микроциркуляцию в слизистой и моторику желудка и кишечника. Именно блокадой ЦОГ-1 и нарушением синтеза ПГ обусловлено развитие эрозивно-язвенных повреждений слизистой при приеме НПВП.

Другим важным гуморальным регулятором цитопротекции является NO, который синтезируется тучными клетками, эпителием СО, гладкими мышцами, инфильтрирующими лейкоцитами. NO активирует синтез бикарбонатов, участвует в регуляции кровотока и моторики ЖКТ. Кроме того, NO следует отнести к числу наиболее важных факторов защиты слизистой. Блокада образования NO влияет на секреторную активность желудка за счет изменения микроциркуляции, ингибирует заживление эрозий и язв [11]. Эндогенный NO защищает НК-клетки от апоптоза, поддерживает их цитолитическую способность, способствует продукции интерферона. Активация макрофагов бактериальными токсинами приводит к увеличению синтеза NO [25, 26].

В исследованиях было продемонстрировано, что высвобождение NO способствует защите СО желудка от раздражающих веществ, стресса, повреждения при воспалении. Недавние исследования установили, что

низкие дозы бактериального эндотоксина способствуют защите СО желудка за счет активации iNOS [27–29].

Основные этапы патогенеза НПВП-гастропатии сопровождаются выраженными микроциркуляторными изменениями, в т. ч. эндотелиальным повреждением и скоплением нейтрофилов, при этом воздействие NO является мощным ингибитором функционирования нейтрофилов [30, 31]. Множество эффектов NO в пищеварительной системе привело к созданию новых NO-ассоциированных НПВП (NO-НПВП), высвобождающих NO или стимулирующих его синтез в ЖКТ [32, 33].

В связи с разработкой и исследованием новых НПВП появился термин COX-inhibiting nitric oxide donors (CINODs), обозначающий препараты, являющиеся донорами NO, способными ингибировать ЦОГ. Основываясь на свойствах NO, было предположено, что добавление NO-высвобождающей части молекулы к действующему веществу НПВП должно уменьшать гастротоксичность препаратов [34, 35].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что NO-высвобождающие производные НПВП действительно оказывают меньшее повреждение СО желудка и ДПК, чем их изначальные НПВП. У здоровых добровольцев эрозии желудка и ДПК развивались реже, чем в группе сравнения. NO-НПВП у здоровых добровольцев увеличивал проницаемость кишечной стенки, при этом назначавшиеся им же НПВП или плацебо не приводили к изменениям стенки кишки. NO-НПВП обладают не меньшей эффективностью по сравнению с традиционными НПВП у больных остеоартритом, демонстрируя при этом лучший профиль безопасности. Однако до рутинного использования препаратов этой группы еще далеко, и, скорее всего, это дело будущего [36–38].

Изучен также и другой подход к снижению риска развития осложнений противовоспалительной терапии, гастротоксичности и энтеропатии. Относительно недавно появился новый НПВП – **Найзилат** (амтолметин гуацил (АМГ)), его основным преимуществом является влияние на активность NO в СО пищеварительного тракта.

АМГ (Найзилат) представляет собой модификацию хорошо известного толметина, который уже более 40 лет применяется в медицинской практике. Это надежный, действенный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами, доказанным терапевтическим потенциалом для купирования острой боли, лечения хронических ревматических заболеваний. В США толметин разрешен для использования в педиатрической практике начиная с 2-летнего возраста [39–41].

Амтолметин ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты и уменьшает образование ПГ (в т. ч. в очаге воспаления). При этом АМГ является уникальным препаратом – он оказывает защитное действие на гастродуоденальную СО. Амтолметин отличается от толметина наличием в молекуле ванилиновой группы, полученной в результате обработки толметина аминокислотой ванилин. Благодаря данной модификации у препарата появились выраженные гастропротективные свойства, связанные с подавлением активности ингибиторов iNOS, что приводит к существенному повышению концентрации NO в СО. В отличие от препаратов – доноров NO повышение продукции NO при приеме амтолметина происходит локально. Метаболиты препарата не обладают способностью стимулировать синтез NO. Повышение NO локально в СО желудка, а не в других тканях является преимуществом по сравнению с донорами NO, т. к. NO обладает широким спектром трудно прогнозируемых биологических эффектов. Результаты экспериментальных работ показы-

вают явный гастропротективный потенциал АМГ и дозозависимое подавление стимулированной желудочной секреции, т. е. антисекреторную активность [42–44].

Амтолметин стимулирует капсаициновые рецепторы, вызывая высвобождение гастроинтестинальных пептидов, включая пептид, кодируемый геном кальцитонина (CGRP), что приводит к увеличению синтеза NO. В исследованиях было показано, что за счет взаимодействия с капсаициновыми рецепторами АМГ может ингибировать секрецию соляной кислоты и увеличивать продукцию бикарбоната в желудке. Капсаицин обладает независимым от ПГ гастропротективным эффектом на слизистую желудка. Капсаициновые рецепторы, расположенные в слизистой всех отделов ЖКТ, участвуют в регуляции моторики, кровообращения и секреции соляной кислоты в СО желудка. Экспериментальные исследования показали, что амтолметин оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, а в самой структуре препарата заложен гастропротективный эффект, компенсирующий гастроотоксичность НПВП [45, 46].

Таким образом, в исследованиях были выявлены значительное увеличение активности iNOS в СО, стимуляция рецепторов капсаицина, усиление синтеза кальцитонин ген-связанного пептида, подавление перекисного окисления липидов, снижение секреции соляной кислоты и ускорение репарации эпителия. Интересными являются противовоспалительное действие, сопоставимое с действием целекоксиба и индометацина, и значимо меньшая частота побочных эффектов. Экспериментальные исследования показали, что особенностями АМГ являются низкая ульцерогенная активность и гастропротективные свойства [47–51].

Интересно сравнение нового препарата с уже существующими. В различных исследованиях сопоставляли терапевтический эффект амтолметина и диклофенака. Определено, что АМГ не уступает препарату контроля и даже превосходит его. Амтолметин демонстрирует достаточную эффективность, схожую с хорошо изученным во множестве исследований терапевтическим эффектом толметина [52].

Более интересными с клинической точки зрения являются профиль безопасности амтолметина и его переносимость, т. к. именно эти критерии послужили причиной появления новых препаратов. Для фундаментального исследования указанных свойств был проведен метаанализ 18 рандомизированных клинических исследований, включающий 780 пациентов, принимавших НПВП курсами от 4 нед. до 6 мес. В исследованиях эффективность и безопасность АМГ сравнивали с таковыми у диклофенака, толметина, индометацина, напроксена, пироксикама и ибупрофена, в основном при остеоартрозе и ревматоидном артрите.

Во всех исследованиях частота побочных эффектов и количество случаев преждевременного прекращения терапии были меньше в группе АМГ по сравнению с другими НПВП. Отношение шансов побочных эффектов АМГ по сравнению с таковыми других НПВП, оцененных вместе, составило 0,2. Отношение шансов эрозивных изменений на фоне АМГ по сравнению с таковыми при применении других НПВП составило 0,3, а язвенных дефектов – 0,1. Общий риск развития осложнений со стороны ЖКТ при терапии АМГ был в 3 раза меньше, чем при использовании других НПВП. Всего лишь у нескольких больных, получавших АМГ, развились легкие изменения слизистой желудка: единичные геморрагии или эрозии. В то время как примерно у половины паци-

АМТОЛМЕТИНА ГУАЦИЛ

Найзилат®

УНИКАЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

Борьба с болью и воспалением
Двойной механизм защиты
слизистой желудка



- ✘ **Обезболивающий, противовоспалительный и десенсибилизирующий эффект**
- ✘ **Влияние на таламические центры болевой чувствительности**
- ✘ **Увеличение порога болевой чувствительности рецепторного аппарата**
- ✘ **Двойной уникальный механизм защиты желудка**
- ✘ **Хорошая переносимость при длительных курсах терапии (до 6 месяцев)**



Найзилат (амтолметин гуацил), таблетки 600 мг № 20

Нестероидный противовоспалительный препарат, неселективный ингибитор ЦОГ. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом.

Показания для применения

Ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, суставной синдром при обострении подагры, бурсит, тендовагинит.

Болевой синдром (слабой и средней интенсивности): артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея; боль при травмах, ожогах. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

Способ применения и режим дозирования

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

Представленная информация является сокращенной.

С полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства амтолметин гуацил Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

ентов, принимавших обычные НПВП, развились эрозии и язвы верхних отделов ЖКТ [53–56].

Наиболее интересно сравнение АМГ с целекоксибом, который до недавнего времени считался стандартом гастроудоденальной переносимости среди всех современных НПВП. Исследование, проведенное на 180 пациентах с ревматоидным артритом в течение 6 мес., показало следующие результаты. Пациенты получали АМГ в дозе 1200 мг (600 мг × 2 р./сут) или целекоксиб в дозе 400 мг, причем всем до и после курса лечения проводилось контрольное эндоскопическое исследование. Эффективность терапии ревматоидного артрита оценивалась по индексу Американской коллегии ревматологов (ACR-20).

Оба лекарственных препарата показали одинаковую эффективность на 4-й, 12-й и 24-й нед. лечения. При оценке симптомов также не было получено статистически значимой разницы, хотя диспепсия, боли и дискомфорт в эпигастрии после 4 нед. терапии чаще регистрировались при терапии целекоксибом, чем при приеме АМГ. Исследование продемонстрировало одинаковую эффективность и безопасность АМГ и целекоксиба. АМГ по уровню переносимости не уступал целекоксибу, причем у подавляющего большинства пациентов не отмечалось изменений СО [57].

Дополнительным преимуществом АМГ является снижение затрат на лечение. Стоимость терапии определяется не только ценой препарата, но и включает в себя стоимость диагностики и лечения побочных эффектов. Общие затраты на лечение с использованием НПВП всегда превышают затраты непосредственно на медикаменты. При оценке суммарных затрат терапия АМГ является более финансово доступной и экономически выгодной по сравнению с терапией пироксикамом, диклофенаком, толметином и индометацином [58].

Заключение и выводы

НПВП широко применяются в клинической практике, однако имеют выраженную гастротоксичность, также вызывают развитие энтеропатии.

Неоднократно предпринимались попытки уменьшить риски негативного влияния на ЖКТ. Однако селективные ингибиторы ЦОГ-2, комбинации НПВП с гастропротекторами (мизопростол, H₂-блокаторы, ИПП), НО-НПВП (CINOD) не нашли широкого применения в клинической практике. Все препараты обладают определенными недостатками, ограничивающими их терапевтическую ценность.

Амтолметин является эффективным обезболивающим и противовоспалительным средством, не уступающим по терапевтическому потенциалу толметину и другим НПВП, что доказано во множестве клинических исследований. Амтолметин обладает собственными гастропротективными свойствами, локально повышает концентрацию NO в СО ЖКТ.

Амтолметин доказанно менее гастротоксичен и ulcerогенен по сравнению с неселективными и селективными НПВП, диклофенаком, целекоксибом. Требуется продолжение исследования эффектов препарата. В самой структуре препарата заложен гастропротективный эффект, компенсирующий гастротоксичность НПВП.

Актуальные данные позволяют рекомендовать амтолметин как альтернативу традиционным НПВП.

Литература

- Rainsford K.D. Anti-inflammatory drugs in the 21st century // *Subcell Biochem.* 2007. Vol. 42. P. 3–27.
- Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Шулепова А.Г., Голикова З.Н. Возможности препарата Контролок у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и множественными фак-

- торами риска кровотечения // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* 2012. № 3. С. 34–40.
- Вялов С.С. Противовоспалительная терапия при хронических заболеваниях верхних отделов ЖКТ // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии.* 2013. № 2. С. 20–27.
- Straube S., Martin R., Tramer R. et al. McQuay Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use *BMC // Gastroenterol.* 2009. Vol. 9. P. 41.
- Вялов С.С. Комплексная терапия рецидивирующих гастродуоденитов. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. М., 2012. С. 4–5.
- Tussay Z., Herszeni L. Gastric mucosal defense and cytoprotection // *Best Pract. Res. Clin Gastroenterol.* 2010. Vol. 24 (2). P. 99–108.
- Bagchi D., McGinn T.R., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // *Dig Dis Sci.* 1999. Vol. 44. P. 2419–2428.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Что мы знаем о хроническом гастрите? // *Фарматека.* 2011. № 10. С. 1–7.
- Каминный А.И. Терапия антиагрегантами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Соотношение риска и пользы // *Лечащий врач.* 2008. № 7. С. 1–6.
- Morris A.J., Madhok R., Sturrock R.D. et al. Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal antiinflammatory drugs // *Lancet.* 1991. Vol. 337. P. 520.
- Kessler W.F., Shires G.T., Fahey T.J. Surgical complications of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel ulceration // *J. Am. Coll. Surg.* 1997. Vol. 185(3). P. 250–254.
- Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F. et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. Vol. 3. P. 55–59.
- Hawkey C.J., Ell C., Simon Beal. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 536.
- Hawkey C.J. NSAIDs, coxibs, and the intestine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 47 (Suppl. 1). P. 72–75.
- Maiden L., Thjodleifsson B., Seigal A. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. P. 1040–1045.
- Matsumoto T., Kudo T., Esaki M. et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study // *Scand. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 43. P. 490–496.
- Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study // *Am J Med.* 2006. Vol. 119. P. 255–266.
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинич. рекомендации. М.: ЭКО-ПРЕСС, 2009.
- Silverstein F. New strategies for the prevention of serious upper GI complication from NSAIDs: lessons from the MUCOSA trial // *New stand Arth Care.* 1996. Vol. 5. P. 2–6.
- Acevedo E., Castaneda O., Ugaz M. et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis // *Scand J Rheumatol.* 2001. Vol. 30. P. 19–24.
- Roberts D., Miner P. Safety aspects and rational use of a naproxen + esomeprazole combination in the treatment of rheumatoid disease // *Drug Health Patient Saf.* 2011. Vol. 3. P. 1–8.
- Gigante A., Tagaro I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors: a focus on ketoprofen/omeprazole // *Clin Druginvestig.* 2012. Vol. 32 (4). P. 221–233.
- Bello A. DUEXIS: a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012. Vol. 4 (5). P. 327–339.
- Вялов С.С. Гипомагниемия и нарушения обмена магния: клиника, оценка и лечение. // *Доктор.ру.* 2014. № 4.
- Журавлева И.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии // *Клин. мед.* 1997. № 75. С. 18–21.
- Konturek S., Konturek P. Role of nitric oxide in the digestive systems // *Digestion.* 1995. Vol. 56. P. 1–13.
- Konturek P.Ch., Brzozowski T. et al. Involvement of nitric oxide and prostaglandins in gastroprotection induced by bacterial lipopolysaccharide // *Stand. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33. P. 691–700.
- Mercer D.W., Castaneda A.A., Denning J.W. et al. Effects of endotoxin on gastric injury from luminal irritants in rats: potential roles of nitric oxide // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. 449–459.
- Binion D.G., Fu S., Ramanujam K.S. et al. iNOS expression in human intestinal microvascular endothelial cells inhibits leukocyte adhesion // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. 592–603.
- Fiorucci S., Antonelli E., Morelli A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-gastroprotection // *Digest. Liver. Dis.* 2001. Vol. 33 (Suppl. 2). P. 35–43.
- Wallace J.L., Keenan C.M., Granger D.N. Gastric ulceration induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process // *Am. J. Physiol.* 1990. Vol. 259. P. 462–467.
- Kubes P., Suzuki M., Granger D.N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc. Nat. Acad. Sci USA.* 1991. Vol. 88. P. 4651–4655.
- Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharm. Rev.* 1991. Vol. 43. P. 109–142.
- Borhade N., Pathan A.R., Halder S. et al. NO-NSAIDs. Part 3: Nitric Oxide-Releasing Prodrugs of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Chem // *Pharm. Bull.* 2012. Vol. 60 (4). P. 465–481.
- Wallace J.L., Miller M.J.S. Nitric oxide in mucosal defense. A little goes a long-way // *Gastroenterology.* 2000. Vol. 119. P. 512–520.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Традиционные и перспективные методы оценки риска инсульта

Профессор **Е.А. Широков**

Многопрофильная клиника «Центр эндохирургии и литотрипсии», служба превентивной ангионеврологии СТОП-ИНСУЛЬТ, Москва

Проблема предупреждения инсульта особенно остро встала в последние десятилетия, когда тенденция к росту заболеваемости и смертности от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) стала очевидной. В настоящее время каждая десятая смерть в мире связана с инсультом – всего около 6 млн случаев ежегодно [1]. Нагрузка от инсульта (комплекс медицинских, социальных и финансовых проблем) заметно отражается на бюджетах развитых стран и ложится непомерным бременем на системы здравоохранения стран с низким уровнем доходов. Лечение больного, пострадавшего от инсульта, обходится примерно в 10 раз дороже, чем лечение больного с инфарктом миокарда (ИМ) [2]. Профилактика инсульта (как первичная, так и вторичная) требует значительных организационных усилий, новых методов диагностики, дорогостоящих лекарств. Это сказывается на доступности медицинской помощи и эффективности профилактических мероприятий. В итоге, распространенность инсульта в странах с низким и средним уровнем доходов примерно в 2 раза выше, чем в странах с развитой экономикой.

Заболеваемость данным заболеванием в Китае за последние 20 лет увеличилась на 50%, и почти весь этот рост пришелся на период экономического развития страны [2]. Летальность от инсульта (отношение умерших к числу заболевших) зависит от состояния неотложной помощи и способности системы здравоохранения обеспечивать дальнейшее лечение больного и его реабилитацию. В последние годы в большинстве развитых стран летальность в остром периоде инсульта заметно снизилась, но в течение года после ОНМК все равно умирают почти 40% больных. Смертность (отношение числа умерших к населению) от инсульта тесно связана с заболеваемостью и эффективностью мер профилактики. В РФ смертность от инсульта на порядок выше, чем в США (251 и 32 на 100 тыс. соответственно) [1]. В целом, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в РФ в 7 раз выше, чем в странах Европы, при одинаковой распространенности заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [3].

Итак, число пострадавших от инсульта растет вместе с заболеваемостью, а уменьшение летальности не снижает, а увеличивает нагрузку от данного заболевания. Ведь абсолютное число больных, требующих мер вторичной профилактики и дорогостоящей реабилитации, становится больше. Единственный путь снижения остроты проблемы инсульта – уменьшение заболеваемости путем повышения эффективности профилактики. Но увеличение затрат на профилактические программы (сегодня в большинстве стран мира они составляют около 3% средств, направляемых на здравоохранение) возможно в ограниченных пределах [3]. Расширения и углубления объема обследования до уровня, позволяющего определить явные и скрытые механизмы заболеваний системы кровообращения, не выдержит даже са-

мая развитая экономика. В основе современной популяционной стратегии профилактики инсульта лежит концепция факторов риска (ФР). Важнейшими факторами сердечно-сосудистого риска являются: ожирение, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение табака, злоупотребление алкоголем, дислипидемия [4]. Управление этими факторами определяет успех популяционных профилактических программ. Насколько успешна эта стратегия в современном мире? A.S. Kim, S.C. Johnston (2013) проанализировали динамику наиболее значимых кардиоваскулярных ФР (табл. 1). Оказалось, что более или менее эффективно удается контролировать только АД.

Число больных с избыточной массой тела и метаболическим синдромом в большинстве стран неуклонно растет. Население развитых стран предпочитает избыточное питание и малоподвижный образ жизни. По данным последнего доклада ВОЗ (2014), в Европе зарегистрирован самый высокий уровень употребления алкоголя на душу населения [5].

В условиях усложнения и удорожания диагностического процесса, недостаточной эффективности популяционных методов профилактики сосудистых катастроф выбор стратегии высокого риска представляется оптимальным решением проблемы. Сущность идеи заключается в ограничении числа пациентов, требующих для предупреждения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений использования сложных методов диагностики и лечения. На этот ограниченный круг больных должен

Таблица 1. Важнейшие кардиоваскулярные факторы риска (медиана). 25-летняя динамика в популяции США, Японии и Китая [2]

Страна	Факторы риска	1980 г.	2005 г.	Тенденция
США	Холестерин (мг/дл)	220	200	↓
	Индекс массы тела	25	27	↑
	Систолическое АД (мм рт. ст.)	130	120	↓
	Глюкоза (мг/дл)	95	103	↑
Япония	Холестерин (мг/дл)	185	200	↑
	Индекс массы тела	22	23	↑
	Систолическое АД (мм рт. ст.)	135	127	↓
	Глюкоза (мг/дл)	89	97	↑
Китай	Холестерин (мг/дл)	165	175	↑
	Индекс массы тела	22	23	↑
	Систолическое АД (мм рт. ст.)	128	125	↓
	Глюкоза (мг/дл)	96	98	↑

быть направлен весь потенциал современных медицинских технологий. Больных с действительно высоким риском инсульта не так много, как можно было бы предположить. Распространенность в популяции заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к инсульту (АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз), достаточно велика, а тяжелые осложнения возникают редко – только у 1% больных [6]. Этот факт неизбежно подводит к выводу, что инсульт у больного, страдающего «обычными возрастными» болезнями, – это маловероятное событие, к которому приводят особые обстоятельства и фатальные изменения характера болезни, ее поведения. Предвидеть катастрофическое развитие событий, выделить из огромной массы больных относительно небольшую группу тех, кому действительно угрожает опасность, можно основываясь на методах оценки индивидуального риска. Сегодня эта задача решается с помощью методов статистического анализа данных, полученных в популяционных исследованиях, таких как Framingham Heart Study, которые показали связь важнейших ФР с заболеваемостью инсультом [4].

Хорошо известно, например, что ежегодный риск инсульта увеличивается с возрастом. Если в возрастной группе 45–54 лет он составляет 1 случай на 1000 человек, то в возрасте 75–84 лет – 1 случай на 50 человек. Подобные данные существуют и в отношении других ФР. Курение табака увеличивает риск инсульта в 2 раза, повышение АД на 10 мм рт. ст. по отношению к норме – в 2–3 раза. В последние годы популяционные риски уточняются не только для больных, но и для здоровых людей. Методами статистического анализа установлено, например, что 10-летний риск сердечно-сосудистых событий для белого мужчины 44–79 лет, некурящего, не страдающего АГ, дислипидемией и СД, составляет 5,3% (2,1% – для белой женщины) [7]. Однако индивидуальное прогнозирование, построенное на относительных популяционных рисках, методически некорректно и исключительно ненадежно. Эти данные важны лишь для того, чтобы получить «нулевую», ориентировочную точку популяционного риска. Индивидуальный риск никогда не будет соответствовать этой точке и может весьма существенно отклоняться в связи со множеством особенностей и обстоятельств, присутствующих индивидуальному.

Шкала SCORE – общепринятая система оценки сердечно-сосудистого риска на основе результатов популяционных исследований [8]. По этой шкале степень 10-летнего риска фатальных сосудистых событий мо-

жет достигать 20% в зависимости от влияния важнейших ФР, таких как АГ, курение, возраст и гиперхолестеринемия (высокий риск). Наглядность и акценты на корригируемые ФР – несомненное достоинство этой шкалы, стимулирующее больных к изменению образа жизни. Но совпадение индивидуального прогноза с реальными событиями – маловероятно. Последние рекомендации по лечению АГ определяют умеренный риск серьезных сосудистых событий как равный или превышающий 7,5% в течение 10 лет [9]. Таким образом, градации десятилетнего риска инсульта, ИМ или сосудистой смерти распределяются примерно так: низкий риск – менее 7,5%, средний – 7–15%, высокий – более 15%. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска на категории низкого, среднего, высокого и очень высокого используется и в Рекомендациях ESH/ESC 2013 г. (табл. 2) [9]. В основе этой прогностической системы лежит АГ – важнейший гемодинамический синдром, патогенетически связанный с большинством сосудистых событий.

До 1994 г. значения АД были единственным критерием для оценки степени риска. В последующем было введено понятие суммарного риска, которое учитывает негативное влияние и других факторов, в совокупности определяющих более тяжелый прогноз. Однако оценка суммарного риска оказалась сложной задачей, поскольку зависимость сосудистых событий от ФР не является линейной. Многочисленные попытки уточнить прогноз с помощью математических формул не увенчались успехом – методики получались громоздкими и не увеличивали точность предсказаний [10]. Приходилось вводить все новые и новые дополнения, которые в последних версиях рекомендаций и руководств охватывают более 30 ФР. В итоге эксперты констатируют, что «любой порог для определения высокого сердечно-сосудистого риска произволен» [9]. Прогностическая точность системы стратификации риска ESH/ESC невелика, но она позволяет на основании объективных критериев определить группу высокого риска. Недостаток этой шкалы – слишком широкий круг больных, которые попадают в категорию высокого риска.

Чувствительность метода прогнозирования зависит от выбора ведущего синдрома, способного привести к инсульту. Чем теснее патогенетические взаимоотношения анализируемых синдромов с сосудистыми событиями, тем точнее прогноз. Для больных с нарушениями ритма сердца более надежной является шкала CHA2DS2VASc (табл. 3) [11].

Таблица 2. Стратификация общего сердечно-сосудистого риска ESH/ESC, 2013

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление (мм рт. ст.)			
	Высокое нормальное САД 130–139 или ДАД 85–89 мм рт. ст.	АГ 1-й степени САД 140–159 или ДАД 90–99 мм рт. ст.	АГ 2-й степени САД 160–179 или ДАД 100–109 мм рт. ст.	АГ 3-й степени САД >180 или ДАД >110 мм рт. ст.
Других факторов риска нет	–	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 фактора риска	Низкий риск	Средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска	Низкий и средний риск	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Поражение органов-мишеней, ХБП 3 ст. или СД	Средний и высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий и очень высокий риск
Клинически манифестные сердечно-сосудистые заболевания, ХБП >4 ст. или СД с поражением органов-мишеней или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
ХБП – хроническая болезнь почек				

Шкала предназначена для определения показаний к назначению антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий и ее прогностическая ценность представляется значительной. Вместе с суммой баллов растёт годовой риск инсульта: 1–2 балла – 4,5%; 8–9 баллов – 18–24%. Вместе с тем, шкала учитывает и другие важные ФР (возраст, диабет), что, несомненно, уточняет прогноз. Введение баллов в структуру шкалы – методический прием, который позволяет ранжировать риски, придавая им разный вес [12]. Примером подобной прогностической системы может служить шкала оценки риска повторных сердечно-сосудистых осложнений ESRS (табл. 4) [13].

Сумма в 3 балла и более свидетельствует о 4% годовом риске серьезных осложнений, и такой риск оценивается как высокий. Примечательно, что степень риска для повторных сосудистых событий возрастает на порядок в сравнении с 10-летним риском по шкале SCORE.

Новые прогностические системы всегда ориентированы на оценку годового риска и, как правило, связаны с «ответственными» за развитие инсульта клиническими, коагулопатическими, гемодинамическими синдромами. Многочисленные клинические исследования высокой степени достоверности продемонстрировали тесную связь репрезентативных синдромов с годовым риском инсульта [6, 14, 15]. Величина этого риска для АГ составляет 4–7%, для аритмии – 2–12%, для гиперкоагуляционного синдрома – 5–7%, для стенозирующих атеросклеротических процессов магистральных артерий головного мозга – 4–12% [6, 10]. Эти обобщения

Фактор риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность	1
АГ	1
Возраст более 75 лет	2
СД	1
Ишемический инсульт, ТИА, системные эмболии	2
Поражение артерий	1
• Инфаркт миокарда	
• АКШ в анамнезе	
• Заболевания периферических артерий	
Возраст 65–74 года	1
Женский пол (за исключением женщин старше 65 лет без других факторов риска, кроме женского пола)	1
АКШ – аортокоронарное шунтирование, ТИА – транзиторные ишемические атаки	

Фактор риска	Баллы
Возраст менее 65 лет	0
Возраст 65–75 лет	1
Возраст более 75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Инфаркт миокарда	1
Другие сердечно-сосудистые заболевания (ХСН, ИБС, желудочковые аритмии), за исключением ИМ и фибрилляции предсердий	1
Заболевания периферических артерий	1
Курение	1
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт в дополнение к оцениваемому событию	1
ХСН – хроническая сердечная недостаточность	

позволили нам предложить «пятипроцентную» шкалу риска инсульта (табл. 5) [6].

Шкала удобна для практических врачей и более точна в сравнении с системами, ориентированными на возрастные и нозологические критерии. Низкий риск определяется как 5% и менее (1 синдром), умеренный риск – 5–10% (2 синдрома), высокий риск – 10–15% (3 синдрома), очень высокий риск – 3–4 синдрома. Граница низкого и умеренного риска служит основанием для принятия решения о превентивном лечении (назначение антитромботических средств, статинов и других лекарств).

Современные системы оценки риска демонстрируют неплохую чувствительность, если они применяются для оценки вероятности повторных сосудистых событий. Это неудивительно, ведь более 30% больных, пострадавших от ОНМК, в течение 5 лет переносят ОНМК или ИМ, а ТИА у 20% больных в течение 1 мес. приводят к инсульту [16, 17].

Шкала ABCD (age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms, diabetes mellitus), которая используется для оценки вероятности развития инсульта у больных с ТИА, кроме основных ФР учитывает важные динамические характеристики болезни: продолжительность клинических проявлений.

Шкала оценки риска инсульта после ТИА – ABCD:

1. Возраст более 60 лет – 1 балл.
2. АД при поступлении выше 140/90 мм рт. ст. – 1 балл.
3. Клинические симптомы: слабость конечностей с одной стороны – 2 балла, речевые расстройства без слабости в конечностях – 1 балл.
4. Длительность существования симптомов: 10–60 мин – 1 балл, более 60 мин – 2 балла.
5. СД – 1 балл.

Специальное мультицентровое проспективное исследование показало, что граница низкого риска по этой шкале находится на уровне 3 баллов. Вероятность развития инсульта у больных, перенесших ТИА и получивших более 3 баллов по шкале ABCD, в 7 раз выше [18].

Итог 0–3 балла. Низкий риск:

- риск инсульта в течение 2 дней: 1,0%;
- риск инсульта в течение 1 нед.: 1,2%;
- риск инсульта в течение 3 мес.: 3,1%.

Итог 4–5 баллов. Умеренный риск:

- риск инсульта в течение 2 дней: 4,1%;
- риск инсульта в течение 1 нед.: 5,9%;
- риск инсульта в течение 3 мес.: 9,8%.

Итог 6–7 баллов. Высокий риск:

- риск инсульта в течение 2 дней: 8,1%;
- риск инсульта в течение 1 нед.: 11,7%;
- риск инсульта в течение 3 мес.: 17,8%.

Репрезентативный синдром	Годовой риск инсульта, %
Артериальная гипертензия	5
Гиперкоагуляционный синдром	5
Аритмия	5
Атеросклеротический стеноз магистральных артерий головного мозга (>50%)	5

Таким образом, у больных с явными признаками декомпенсации мозгового кровообращения (ТИА) шкала ABCD довольно точно выводит на прогноз инсульта.

Хуже обстоит дело с предсказанием первого инсульта или ТИА. Клинические наблюдения показывают, что нередко больные, которых можно уверенно отнести к категории высокого и очень высокого риска, благополучно доживают до глубокой старости, минуя разрушительные сосудистые эпизоды. Но инсульт может настичь относительно молодого человека, не страдающего тяжелым атеросклерозом, гипертонией и аритмией.

Методика оценки риска как первого, так и повторного инсульта должна учитывать не только факт существования болезни и многочисленные ФР. Она должна быть ориентирована на выявление предикторов сосудистых событий. Клиническими предикторами инсульта могут быть гемодинамические кризы. Гемодинамические кризы как внезапное изменение течения болезни часто предшествуют сосудистым катастрофам [6]. Около 60% всех ОНМК связано с гипертоническим кризом [1, 6]. Почти 40% кардиоэмболических инсультов ассоциировано с пароксизмальными нарушениями ритма сердца [6, 7]. Практически все случаи внезапной смерти обусловлены фатальными нарушениями ритма сердца [16, 17]. Клинические проявления кризов возникают остро, однако им, как правило, предшествуют значительные отклонения от нормы гемодинамических показателей. Эти переменные функции отражают состояние системы кровообращения и могут быть динамическими предикторами неблагоприятного развития событий. Таким образом, существуют клинические и физические аспекты проблемы увеличения точности прогностических оценок.

Кровообращение с точки зрения современной физики – это сложная открытая неравновесная колебательная система, поведение которой подчиняется определенным закономерностям [6, 19, 20]. Любой измеримый гемодинамический показатель (функция) (ЧСС, АД, МОК – минутный объем крови, ФВ – фракция выброса и т. д.) колеблется вокруг точки условного равновесия, возвращаясь в исходное положение – завершая цикл. Колебания функций определяются такими характеристиками, как амплитуда и периодичность. Кроме того, кровообращение обеспечивается сопряженной, согласованной работой множества функций, которые выполняют сосуды, сердце, нервные центры и т. д. Необходимая согласованность функций (когерентность) – непременное условие эффективности кровообращения. Когерентность обеспечивается иерархией водителей ритмов (центральная нервная система, проводящая система сердца). Важную роль в функционировании неравновесной колебательной системы играют структура и конфигурация цикла. Хорошо знакомая врачам конфигурация цикла – это графическое изображение повторяющихся циклов работы сердца, имеющее строго определенную форму (ЭКГ). Суточный профиль АД – это тоже цикл определенной архитектуры с более редкой периодичностью колебаний. В виде циклов можно изобразить любые функции элементов системы кровообращения, например, изменения сосудистого тонуса.

Методы математического моделирования показали, что колебательная система, подобная системе кровообращения, способна к самоорганизации и эволюции при изменении внутренних и внешних условий [6, 19, 20]. Такая система при потере равновесия проходит стадию мягкой потери устойчивости, стадию удвоения, утроения, разрушения и потери цикла. Пример мягкой потери

устойчивости динамической системы применительно к системе кровообращения – тахикардия или брадикардия. Пример удвоения и утроения цикла: бигеминия, тригеминия. Пример потери цикла: фибрилляция желудочков, остановка сердца. Потеря устойчивости колебательной системы в рамках клинических представлений означает обострение болезни. Режим обострения колебательной системы характеризуется эволюцией от мягкой потери устойчивости к потере цикла. Например, гипертоническому кризу предшествует изменение суточного профиля АД, аритмическому кризу – тахикардия, брадикардия, экстрасистолия. В теории катастроф обострением называют автокаталитический режим, в котором положительные обратные связи способствуют «разогреву» системы, в результате чего динамическая конструкция стремится к разрушению. Гемодинамический криз – типичный пример автокаталитического обострения. В патогенезе любого гемодинамического криза принимают участие механизмы взаимного отягчения (сосудистый спазм и увеличение нагрузки на миокард, нарушения микроциркуляции и гиперкоагуляция, АГ или гипотония и т. д.) [6, 20]. Признаки потери устойчивости могут служить динамическими предикторами сосудистых катастроф. Существует множество динамических предикторов, отражающих переход системы в режим автокаталитического обострения. **Вот некоторые из них:**

- увеличение амплитуды колебаний;
- изменение структуры и конфигурации цикла (деформация цикла);
- нарушение периодичности колебаний;
- удвоение и утроение цикла;
- утрата когерентности системы и связи функций с водителями ритмов.

Изучение этих свойств системы кровообращения лежит в основе нового направления в разработке прогностических систем – динамического прогностического анализа. В отличие от статических свойств системы (структура и морфология) и анализа данных популяционных исследований динамический анализ основан на оценке пространственно-временных критериев, непосредственно связанных с элементами системы кровообращения у конкретного больного [20]. Исследования функции во времени – обязательное условие такого анализа. Для составления представлений о когерентности некоторых функций (сердечный цикл, например) достаточно короткого наблюдения. Однако для оценки периодичности, выявления эпизодов удвоения цикла, связи с водителями ритма необходимо более длительное наблюдение. Для анализа цикла АД необходимы, как минимум, сутки. Увеличение периода наблюдения позволяет использовать элементы статистической обработки полученных данных.

С помощью современных методов функциональной диагностики можно обнаружить важные отклонения в поведении динамической системы или ее элементов. Например, в последние годы специалисты анализируют такой динамический критерий, как турбулентность ритма сердца (TPC). TPC – метод оценки риска внезапной сердечной смерти по анализу изменчивости интервалов RR после желудочковой экстрасистолы. Другой пример динамического анализа – оценка Deceleration/Acceleration Capacity (DC/AC) (торможение/ускорение ритма сердца). DC/AC – метод оценки риска внезапной сердечной смерти на основе анализа разницы соседних интервалов RR [20]. В свете развивающейся теории динамического анализа получили дальнейшее развитие функциональные пробы, ориентированные на реакцию

системы кровообращение на изменение внешних условий. Например, пассивная длительная ортостатическая проба (ПДОП) проводится на специализированном поворотном столе, позволяющем изменять положение больного – переводить из горизонтального в вертикальное. Непрерывная регистрация гемодинамических показателей (ЧСС, АД, МОК) обнаруживает нарушения когерентности системы, увеличение или уменьшение амплитуды колебаний. Динамический анализ сердечного цикла выявляет предикторы фатальных аритмий – ускользание из-под влияния водителей ритма, удвоение и утроение цикла.

В практическом отношении важно определить прогностическую ценность динамических предикторов обострения, которые можно оценить по возрастающей шкале (табл. 6).

При анализе динамических предикторов речь идет об абсолютном годовом риске сосудистых событий (ТИА, инсульт, ИМ, внезапная смерть). Мы сравнили прогностическую ценность шкалы ABCD и ДПО для уточнения величин абсолютного риска развития инсульта в течение 3 мес. после ТИА. Шкала ABCD была верифицирована с помощью специальных исследований [18]. Поэтому для обеих шкал использованы следующие градации риска: низкий (3,1%), умеренный (9,85), высокий (17,8%). Для прогностической оценки по шкале ДПО использовали результаты следующих исследований: ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточный профиль АД. Исходя из прогностических оценок определяли абсолютное число больных с вероятным развитием инсульта. Полученные результаты через 3 мес. сравнивали с реальными событиями. Критерии включения: ТИА у больных ИБС, АГ и церебральным атеросклерозом. Наблюдала 80 больных (медиана 64 года), перенесших ТИА с признаками нарушения мозгового кровообращения в каротидном бассейне. Прогностическая оценка проводилась через 2 дня полного регресса очаговой неврологической симптоматики. Это время требовалось для проведения диагностических исследований. Всех больных оценивали по двум прогностическим шкалам: ABCD и ДПО (табл. 7).

Оценка риска инсульта, основанная на анализе динамических признаков болезни, оказалась более точной. Хотя шкала ДПО нуждается в дальнейшей валидации, можно предполагать, что методы прогнозирова-

ния инсульта, построенные на изучении индивидуальных, присущих конкретному больному критериев, будут ближе к реальным событиям.

Определение динамических предикторов сосудистых катастроф с развитием методов функциональной диагностики и теоретических положений, отражающих закономерности поведения неравновесных нелинейных динамических систем, становится достоянием клинической практики. В настоящее время проблемой превентивной кардионеврологии является не поиск новых ФР, а изучение закономерностей поведения патологических процессов при изменении условий, определение надежных предикторов обострения. Динамический прогностический анализ результатов объективных исследований сердечно-сосудистой системы может стать важным дополнением к традиционным методам оценки риска сосудистых катастроф.

Литература

- Mathers C., Fat D.M., Boerma J.T. et al. The global burden of disease: 2004 Update. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.
- Kim A.S., Johnston S.C. Temporal and geographic trends in global stroke epidemic // Stroke. 2013. Vol. 44. P. 123–125.
- Бронштейн А.С., Ривкин В.Л., Левин И.С. Частная медицина в России и за рубежом. М.: КВОРУМ, 2013.
- O'Donnell C.J., Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study // Rev. Esp. Cardiol. 2008. Vol. 61(3). P. 299–310.
- Доклад ВОЗ. Более 3 миллионов случаев смерти в мире связаны с алкоголем. 2014. <http://www.who.int/ru/>
- Широков Е.А. Гемодинамические кризы. М.: Издательство КВОРУМ, 2011.
- Goff D.C. et al. 2013 ACC/AHA Cardiovascular Risk Guideline. <http://content.onlinejacc.org/pdfAccess.ashx?url=/data/Journals/JAC/0>
- Conroy R.M. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24. (11). P. 987–1003.
- Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2013. №10(3). С.5–38.
- Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. Вып. 2.
- Прокопенко Ю.И. Анатомия рисков. М.: КВОРУМ, 2013.
- Weimar Ch., Diener H.-Ch., Alberts M.J. et al. The Essen Stroke of Risk Score predicts recurrent cardiovascular events // Stroke. 2009. Vol. 40. P. 350–354.
- Инсульт. Нормативные документы / Под ред. П.А.Воробьева. М.: НЬЮДИМЕД, 2010.
- Halliday A., Harrison M., Hayter E.A. et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial // Lancet. 2010. Vol. 376(9746). P. 1074–1084.
- Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010.
- Schmidt G., Malik M., Barthel P. et al. Heart rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 130–136.
- Tsigoulis G., Stamboulis E., Sharma V.K. et al. Multicenter external validation of the ABCD2 score in triaging TIA patients // Neurology. 2010. Vol. 74(17). P. 1351–1357.
- Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979.
- Симоненко В.Б., Широков Е.А., Фролов В.М. Клиническая кризология в кардионеврологии. Руководство для врачей. М.: КВОРУМ, 2013.

Таблица 6. Прогностическая шкала динамических предикторов обострения (ДПО)

Динамические предикторы	Баллы
Увеличение амплитуды колебаний	1
Изменение структуры цикла	2
Нарушение периодичности колебаний	3
Удвоение и утроение цикла	4
Утрата когерентности системы, разрушение иерархии ритмов, потеря цикла	5
<i>Примечание:</i> 1–5 баллов – низкий риск; 5–10 баллов – средний риск; 10–15 баллов – высокий риск	

Таблица 7. Сравнение прогностических шкал ABCD и ДПО

Признак	Прогностическая шкала	Риск инсульта в течение 3 мес. и абсолютное число больных			Число больных, у которых вероятно произойдет инсульт (прогноз)
		Низкий (3,1%)	Умеренный (9,8%)	Высокий (17,8%)	
Прогноз	ABCD	12	37	31	9
	ДПО	26	38	16	6
Реальные события (число больных, пострадавших от инсульта)					6

ТЕСТЫ

1. Патологический рефлекс, возникающий при центральном параличе:

- а) Брудзинского;
- б) Бернара;
- в) Бенедикта;
- г) Бабинского;
- д) Белла.

2. Следующее движение, в ответ на штриховое раздражение стопы, свидетельствует о положительном симптоме Бабинского:

- а) тыльное сгибание пальцев ноги;
- б) сгибание в коленном и тазобедренном суставах;
- в) разгибание I пальца стопы;
- г) появление клонуса стопы;
- д) «кивание» пальцев стопы.

3. Поражение спинного мозга на следующем уровне может приводить к нижнему центральному парапарезу:

- а) С₂-С₄;
- б) С₅-С₈;
- в) Т₇-Т₈;
- г) L₁-L₅;
- д) S₃-S₅.

4. Поражение спинного мозга на следующем уровне может приводить к периферическому парезу нижних конечностей:

- а) С₂-С₄;
- б) С₅-С₈;
- в) Т₇-Т₈;
- г) L₁-S₂;
- д) S₃-S₅.

5. Следующие симптомы являются признаками центрального паралича:

- а) угнетение глубоких рефлексов;
- б) рефлекс Бабинского;
- в) спастичность мышц;
- г) мышечная гипотония;
- д) симптом «складного ножа».

6. Следующие симптомы являются признаками периферического паралича:

- а) гипотрофия мышц;
- б) фасцикуляции;
- в) высокие глубокие рефлексы;
- г) мышечная гипотония;
- д) патологические рефлексы.

7. Поражение следующего черепного нерва проявляется приступообразными болями в области лица:

- а) лицевого;
- б) глазодвигательного;
- в) тройничного;
- г) блокового;
- д) добавочного.

8. Следующий симптом характерен для поражения лицевого нерва:

- а) боли в половине лица;
- б) гипестезия на половине лица;
- в) парез мимической мускулатуры;
- г) парез жевательной мускулатуры;
- д) птоз.

9. Следующее нарушение речи характерно для поражения подъязычного нерва:

- а) дисфония;
- б) дисфазия;
- в) логоневроз;
- г) дислалия;
- д) дизартрия.

10. Парез следующей мышцы вызывает дизартрию:

- а) голосовых связок;
- б) мягкого неба;
- в) языка;
- г) угловых мышц рта;
- д) нижнеглоточной мышцы.

11. Поражение следующего черепного нерва проявляется диплопией только при взгляде вниз:

- а) глазодвигательного;
- б) отводящего;
- в) глазничного;
- г) блокового;
- д) зрительного.

12. Отсутствие движений одного глазного яблока называется:

- а) паралич взора;
- б) офтальмалгия;
- в) офтальмоплегия;
- г) экзофтальм;
- д) анофтальм.

13. Поражение следующего черепного нерва проявляется сходящимся косоглазием:

- а) глазодвигательного;
- б) блокового;
- в) отводящего;
- г) глазничного;
- д) зрительного.

14. Следующая функция имеет локализацию коркового центра только в одном полушарии (является непарной):

- а) слух;
- б) зрение;
- в) праксис;
- г) гнозис;
- д) речь.

15. Поражение следующих анатомических образований характеризуется развитием нейрогенного мочевого пузыря:

- а) конского хвоста;
- б) конуса спинного мозга;
- в) седалищного нерва;
- г) поперечника спинного мозга;
- д) мозжечка.

16. Следующие нарушения мочеиспускания характерны для двухстороннего поражения спинного мозга в грудном отделе:

- а) задержка мочи;
- б) императивные позывы;
- в) истинное недержание;
- г) парадоксальное недержание;
- д) периодическое недержание.

17. Наиболее информативными методами обследования для выявления нарушений мозгового кровообращения являются:

- а) Эхо-ЭГ;
- б) МРТ, КТ;
- в) ЭЭГ;
- г) дуплексное сканирование;
- д) ангиография.

ОТВЕТЫ

1 – г. 2 – в. 3 – в. 4 – г. 5 – б, в, д. 6 – а, б, г. 7 – в. 8 – в. 9 – д. 10 – в. 11 – г. 12 – в. 13 – в. 14 – д. 15 – а, б, г. 16 – а, б, д. 17 – б, г, д.

ЗАДАЧИ

Задача № 1

Больной не узнает предметы на ощупь правой рукой с закрытыми глазами, но может описать их свойства. Простые виды чувствительности не нарушены.

1. Как называется клинический синдром?
2. Где расположен патологический очаг?

Задача № 2

Больной 63 лет. Утром после сна почувствовал головокружение и слабость левой руки и ноги. Слабость прогрессирует, и в течение трех дней развился паралич левых конечностей, а также стал плохо видеть правым глазом.

Объективно: АД 110/70 мм рт. ст. Пульс ритмичный, 80 уд./мин, удовлетворительного напряжения и наполнения. Тоны сердца глухие. Снижена пульсация правой сонной артерии.

В неврологическом статусе: острота зрения: слева – 1,0, справа – 0,05. Поля зрения левого глаза сохранены. Глазное дно: диски зрительных нервов бледно-розового цвета с четкими контурами, артерии сетчатки сужены, извиты.

Сглажена левая носогубная складка, язык при высовывании отклоняется влево. Отсутствуют активные движения в левых конечностях, тонус мышц в них повышен в сгибателях предплечья и разгибателях голени. Сухожильные и надкостничные рефлексы слева выше, чем справа. Вызывается патологический рефлекс Бабинского слева. Определяется левосторонняя гемипарестезия.

Анализ крови: СОЭ – 10 мм/ч, лейкоциты – 8000 в 1 мкл, протромбиновый индекс 113%.

ЭЭГ: умеренно выраженные диффузные изменения биоритмов, больше в правом полушарии.

При каротидной ангиографии обнаружена закупорка правой сонной артерии на 3 см выше разделения общей сонной артерии на ее основные ветви.

1. Выделить клинические синдромы.
2. Поставить топический диагноз.
3. Установить предположительный клинический диагноз.
4. Определить бассейн нарушенного кровоснабжения.

Задача № 3

Больная Н., 30 лет, жалуется на слабость в ногах, шаткость при ходьбе, учащенное мочеиспускание, которое держится в течение 3-х дней.

Болеет 3 года, когда после стресса возникло онемение ног, которое держалось в течение месяца и самостоятельно прошло. Через год появилась слабость в ногах и шаткость при ходьбе, которые прошли после гормональной терапии. Через 2 года слабость в ногах возобновилась, и появились тазовые расстройства в виде императивных позывов.

В неврологическом статусе: горизонтальный нистагм, нижний спастический парез, мозжечковая атаксия, императивные позывы при мочеиспускании.

На МРТ головного мозга: множественные гиперинтенсивные очаги демиелинизации в белом веществе полушарий головного мозга.

1. Выделить клинические синдромы.
2. Поставить топический диагноз.

Задача № 4

У больного Ш., 43 лет, на фоне полного здоровья повысилась температура тела до 38° С, возникла головная боль и рвота, боли в глазных яблоках.

В неврологическом статусе: зрачки D=S, положительный симптом Манн-Гуревича, ригидность мышц затылка 2 см, симптом Кернига под углом 120°, очаговой неврологической симптоматики не выявлено. На глазном дне отмечается отек сосков зрительных нервов.

Ликвор: давление 250 мм водн. ст., бесцветный, прозрачный, плеоцитоз 300 клеток в 1 мкл за счет лимфоцитов, белок 0,6 г/л. Содержание сахара и хлоридов в норме.

1. Выделить клинические синдромы.
2. Поставить топический диагноз.
3. Оценить состав спинномозговой жидкости.
4. Поставить клинический диагноз.

ОТВЕТЫ

Задача № 1

1. Астереогноз.
2. Поражена верхняя теменная доля правого полушария.

Задача № 2

1. Очаговый оптико-пирамидный синдром в виде амблиопии справа и центральной гемиплегии с центральным парезом VII и XII ЧМН, гемипарестезией слева.
2. Поражены правое полушарие головного мозга (внутренняя капсула и подкорковые узлы) и правый зрительный нерв.
3. ОНМК по ишемическому типу.
4. Правая внутренняя сонная артерия.

Задача № 3

1. Синдромы: нижний спастический парез, мозжечковая атаксия, тазовые расстройства.
2. Поражены пирамидные и вегетативные пути для тазовых функций в грудном отделе спинного мозга и мозжечок.

Задача № 4

1. Инфекционный, общемозговой, менингеальный синдромы.
2. Поражены мозговые оболочки.
3. Лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе свидетельствует о серозном характере воспаления.
4. Острый серозный менингит, средняя степень тяжести.



ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР УЖЕ СЕГОДНЯ НА ВАШ



<http://www.rmj.ru/reg/>

РМЖ

№ 22, 2014
105066, г. Москва,
Спартакoвская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

А.Н. Хитров

редактор

Н.А. Чепкунова

медицинский редактор

Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Б.Р. Гельфанд

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. С.М. Федоров

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Л.А. Щеплягина

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будильникова

А.С. Гудзь

дизайн

Т.В. Литовченко

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднерoвский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50000 экз. Заказ № 16196

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

*За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет*

*Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции*

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

*Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается*

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
(РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

\\ Вейновские Чтения

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

6-7

ФЕВРАЛЯ
2015г.

Москва
ул. Русаковская, 24

ГОСТИНИЦА
Холидей Инн Сокольники

vein.paininfo.ru

vc@paininfo.ru

Еще поиграем!



МЕМАНТАЛЬ®

Таблетки 10 мг №30, №60, №90

- ✓ Достоверно улучшает когнитивные функции у пациентов на ранней и поздней стадиях болезни Альцгеймера при сосудистой деменции
- ✓ Повышает активность и степень бытовой независимости больных
- ✓ Уменьшает выраженность и предупреждает появление поведенческих нарушений, снижая потребность в нейролептиках
- ✓ Хорошо переносится, безопасен для пациентов с сопутствующими заболеваниями

Принимают внутрь, один раз в день.
Максимальная суточная доза 20 мг.
Режим дозирования устанавливают индивидуально.

Регистрационный номер - ЛП000824.
Условия отпуска из аптек: по рецепту врача. Информация для специалистов.

