





НЕЗАВИСИМОЕ
ИЗДАНИЕ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ



Поиск:
Расширенный поиск

- Текущий номер
- Номера 2013 года
- Архив журналов по годам
- Анонс новых номеров
- Каталог статей
- Подписка
- Условия публикации
- Контакты
- О журнале

- Выставки
- Полезная информация
- Опросы
- Форум
- Банерная система
- Мнения врачей
- Вакансии для врачей

**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ НА ВАШ
e-mail**

02 октября 2013 г., № 23



Акушерство. Гинекология

В номере РМЖ № 23 "Акушерство. Гинекология" отражены многие актуальные темы: фармакологические стратегии в лечении предменструального синдрома, терапия различных инфекций у беременных, применение спазмолитических препаратов при подготовке к родам, профилактика и лечение послеродовых осложнений. Представлены доказательства необходимости применения витаминно-минеральных комплексов в послеродовом периоде. Рассмотрена также проблема эффективности и безопасности контрацепции в современных условиях.

[подробнее](#)

Скоро на сайте РМЖ!



№ 24, 2013. Педиатрия

В номере РМЖ № 24 "Педиатрия" рассмотрена проблема лечения часто болеющих детей, профилактика и лечение различных видов ОРВИ и их осложнений, представлен дифференцированный подход к терапии кашля у детей. Представлена тема лечения атолического дерматита, затронута проблема профилактики и лечения лямблиоза, а также возможности регуляции когнитивной функции у детей применением витаминно-минеральных комплексов.

Номера 2013 года



03 сентября 2013 г., № 21

Заболевания костно-мышечной системы

В номере представлены статьи, посвященные болезнью острому при различных заболеваниях костно-мышечной системы и его терапии различными препаратами, затронута проблема зрения у больных ревматоидным артритом, освещена тема клинического значения серповидности и мигрени, даны рекомендации по диагностике и лечению дорсопатии у пожилых.

[Открыть номер](#)



23 августа 2013 г., № 20

Гастроэнтерология

В номере "Гастроэнтерология" РМЖ № 20 рассмотрена современная терапия заболеваний ЖКТ: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита, заболеваний печени, включая алкогольную болезнь печени. Освещена тема эффективности и безопасности безалкогольных заменителей пищи у больных с ожирением. Представлена также актуальная в клинической практике проблема гельминтозов.

[Открыть номер](#)

Последние темы форума:

Тренинги для руководителей и практикующих врачей!
Чтобы всегда оправдывать ожидания пациентов надо увидеть...

Re: Как улучшить зрение дома?
Делаю дома несколько полезных упражнений которые помогают...

Re: Бронхит у ребенка (1 годик).
ЛЕЧЕНИЕ НЕ ПОМОГАЕТ
Ингаляции делали щелочные.
Обратились с проблемой...

Новости

12.07.2013

Номер 15 за 2013 год доступен для чтения на сайте rmj.ru

На сайте опубликован очередной номер журнала "Хирургия"

[подробнее](#)

[все новости](#)

Опрос

Оцените качество статей по диагностике заболеваний

- ☒ Отлично
- ☐ Хорошо
- ☐ Удовлетворительно
- ☐ Неудовлетворительно

[результаты голосования](#)

Copyright "РМЖ (Русский Медицинский Журнал)" 2006-2013.

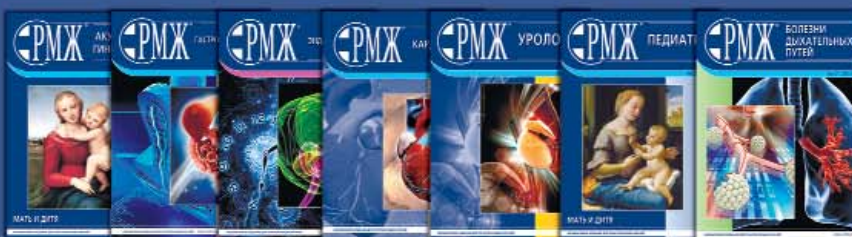
Телефон редакции: +7 (495) 545-09-80
Факс: +7 (499) 267-31-55
E-mail: postmaster@doctormedia.ru

Зарегистрировано в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ ПИ № ФС77-41718.
Мнение редакции журнала и администрации сайта не всегда совпадает с мнениями авторов.
Использование материалов сайта возможно только с письменного разрешения администрации РМЖ.ru

Другие ресурсы издательского дома "РМЖ": Журнал для провизоров и фармацевтов "Да Сигна" | Портал о красоте и здоровье www.alnice.info



- ❖ Независимое издание для практикующих врачей. Издается с 1995 года
- ❖ Самое читаемое издание среди практикующих врачей
- ❖ Область распространения: вся Россия и СНГ
- ❖ Современная полная информация о диагностике и лечении заболеваний для врачей всех специальностей
- ❖ Авторы статей – лучшие профессионалы в своих областях
- ❖ 24 тематических выпуска в год
- ❖ Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны



Реклама

Уважаемые коллеги!

На современном этапе развития медицины междисциплинарное взаимодействие приобретает ключевое значение.

«Русский медицинский журнал» ориентирован на самую широкую аудиторию врачей: терапевтов, кардиологов, неврологов, врачей общей практики. Журнал освещает наиболее актуальные проблемы клинических дисциплин. К работе в нем привлекаются ведущие специалисты, признанные лидеры в ключевых областях клинической медицины.



В данном номере представлены статьи, посвященные различным заболеваниям центральной и периферической нервной системы, с частью которых практикующий невролог встречается ежедневно, а какие-то диагностируются реже. Основное внимание уделено проблеме болей в спине, рассмотрена их различная этиология и соответствующая каждой причине терапия. Также освещены подходы к диагностике и лечению карпального туннельного синдрома, мышечных крампи, когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией и женщин с климактерическим синдромом. Описан интересный клинический случай, посвященный сложностям диагностики и лечения тромбоза мозговых вен и венозных синусов.

Мы надеемся, что предлагаемые вашему вниманию рубрики будут одинаково интересны клиницистам, преподавателям, начинающим врачам и ординаторам.

*Директор ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
член-корреспондент РАН, профессор М.А. Пирадов*

Содержание:

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

Вступительное слово
М.А. Пирадов

1427

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Современные представления о диагностике и лечении
карпального туннельного синдрома**
Н.В. Белова, Д.Г. Юсупова, Д.Ю. Лагода, А.В. Вершинин,
Н.Б. Вуйчик, Н.А. Супонева, С.О. Арестов, А.О. Гуца

1429

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Алгоритм диагностики и принципы терапии боли в спине
М.Н. Дадашева, Б.В. Агафонов

1433

**Возможности и преимущества терапии новой
диспергируемой формой препарата Кавинтон для
пациентов с неврологическими заболеваниями**
В.В. Ковальчук

1437

**Инъекции ботулотоксина – революционный метод
терапии двигательных нарушений**
С.Л. Тимербаева

1441

**Боль в спине при фасеточном синдроме: контroversии
или консенсус?**
Ю.Э. Азимова, М.Б. Нувахова, А.П. Рачин

1446

**Эффективность и безопасность Церебролизина
у пациентов с эпилепсией, имеющих когнитивные
нарушения**
А.С. Котов

1450

**Острый болевой синдром в фокусе дегенеративно-
дистрофического континуума заболеваний позвоночника
и суставов**
И.А. Золотовская, И.Е. Повереннова

1455

**Современные подходы к диагностике и лечению
хронической ежедневной головной боли**
Н.Н. Спирин, Д.С. Касаткин

1459

**Мышечные крампи: вопросы патогенеза,
дифференциальной диагностики и лечения**
И.В. Бородулина, Н.А. Супонева

1463

СОБЫТИЕ

Симпозиум «Боль в спине – назад в будущее»
А.Н. Баринов

1467

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Применение D-, L-гопантеновой кислоты в терапии
когнитивных и тревожных расстройств у женщин
с хронической ишемией головного мозга
и климактерическим синдромом**
В.Н. Шишкова, Л.И. Зотова

1470

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Трудности диагностики тромбоза мозговых вен
и венозных синусов**
М.Ю. Максимова, М.А. Домашенко, В.В. Брюхов

1476

РМЖ

№ 24, 2015
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

и.о. главного редактора

Ж.Г. Оганезова

редакторы-корректоры

Н.А. Виленкина

Т.В. Дека

медицинские редакторы

Е.В. Каннер

А.С. Симбирцева

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

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. В.А. Куташов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. В.В. Цурко

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

Ю.В. Будильникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шиняпина

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 № 20672

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

Современные представления о диагностике и лечении карпального туннельного синдрома

Н.В. Белова, Д.Г. Юсупова, Д.Ю. Лагода, А.В. Вершинин,
к.м.н. Н.Б. Вуйчик, д.м.н. Н.А. Супонева, к.м.н. С.О. Арестов, д.м.н. А.О. Гуца

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Для цитирования. Белова Н.В., Юсупова Д.Г., Лагода Д.Ю., Вершинин А.В., Вуйчик Н.Б., Супонева Н.А., Арестов С.О., Гуца А.О. Современные представления о диагностике и лечении карпального туннельного синдрома // РМЖ. 2015. № 24. С. 1429–1432.

В литературе описано более 30 форм туннельных невропатий [1], и они, по разным источникам, составляют в настоящее время 23–40% всех заболеваний периферической нервной системы [2]. При сдавлении нерва в канале или туннеле развивается локальное повреждение миелиновой оболочки, что приводит к снижению скорости проведения возбуждения по нерву в области компрессии. Длительная компрессия нерва приводит к необратимым последствиям и дегенерации его волокон с последующей неврогенной атрофией мышц и стойкой потерей функции.

Одной из самых распространенных компрессионных невропатий в мире является невропатия срединного нерва в запястном канале, или карпальный туннельный синдром (КТС). Распространенность КТС составляет 150 на 100 тыс. населения. Ряд специалистов в Америке, Европе, России и странах СНГ утверждают, что каждый год сотни тысяч рабочих и служащих, занятых в сельском хозяйстве, промышленности, а также занимающихся офисной и творческой работой, становятся временно нетрудоспособными вследствие различных производственных травм, связанных с перегруженностью костно-мышечной системы рук, в т. ч. и КТС [3, 4].

КТС впервые был описан J. Parget в 1863 г., более подробное описание было дано G. Phalen в 1949 г. [5]. Чаще всего КТС – профессиональное заболевание, встречающееся у офисных служащих, долгое время работающих за компьютером [5, 6], а также работников других специальностей, выполняющих монотонные сгибательно-разгибательные движения кисти (например, пианисты, художники, ювелиры и т. д.). Однако известно, что у женщин КТС встречается в 5–6 раз чаще, чем у мужчин, нередко бывает ассоциирован с гормональными перестройками в организме (беременность, климактерический период, старение), ревматологическими заболеваниями [7], эндокринной патологией (сахарный диабет, гипотиреоз и др.), даже при отсутствии явного

компрессионно-ишемического воздействия [8]. Многофакторность КТС подтверждают также результаты исследования у мужчин-рыбаков, среди которых КТС встречался чаще при условии длительного нахождения рук в холодной воде [9].

Клиническая картина КТС представлена: 1) чувствительными нарушениями в виде онемения и парестезий в зоне иннервации срединного нерва на кисти, особенно усиливающихся в ночное время или после пробуждения; 2) двигательными нарушениями в виде парезов I–III пальцев кисти; 3) атрофией мышц возвышения большого пальца; 4) вегетативными нарушениями в виде нейропатической боли, отека пальцев и кистей, трофических изменений кожи, ногтей, синдрома Рейно [10]. При прогрессировании КТС может приводить к снижению трудоспособности, чаще всего в связи с выраженным нейропатическим болевым синдромом или потерей функции вследствие развития парезов и атрофии мышц кисти.

Большим подспорьем **в диагностике** как для практических врачей, так и для исследователей являются специализированные клинические шкалы и опросники. Если ранее они воспринимались как дополнение, то в настоящее время они считаются наиболее адекватными средствами оценки состояния пациента и широко используются во многих областях медицины. Для пациентов с дисфункцией верхних конечностей и нейропатической болью в руке разработано множество опросников [11]. Однако наиболее информативным в диагностике КТС является Бостонский опросник (Boston Carpal Tunnel Questionnaire – BTCQ) [12]. Он состоит из шкалы тяжести симптомов и шкалы функционального дефицита. Опросник заполняется пациентом самостоятельно и достаточно удобен для интерпретации лечащим врачом.

Согласно правилам надлежащей клинической практики и международным принципам проведения научных исследований, использование разработанной за рубежом версии шкалы или опросника возможно только после прохо-



Рис. 1. Исследование силы длинного сгибателя большого пальца



Рис. 2. Исследование силы короткой мышцы, отводящей большой палец



Рис. 3. Исследование силы мышцы, противопоставляющей большой палец кисти

дения процедуры валидации с последующей кросс-культурной адаптацией. ВТQS уже был переведен на итальянский, шведский, китайский и португальский языки, однако русскоязычной версии до сих пор разработано не было. В настоящее время в ФГБНУ «Научный центр неврологии» начата валидация ВТQS для российской популяции.

Особенности осмотра пациента с подозрением на КТС заключаются в необходимости мультимодальной оценки чувствительности, мышечной силы и вегетативных нарушений. Особое внимание обращают на исследование чувствительности в первых 3 пальцах и медиальной поверхности безымянного пальца, на ладони и запястье (болевая, вибрационная, тактильная, температурная, дискриминационная чувствительность) [13].

Следует затем внимательно визуально оценить объем мышц тенара, а также провести оценку силы мышц кисти с помощью динамометрии либо различных проб. В основном исследуют длинный сгибатель большого пальца (рис. 1), короткую мышцу, отводящую большой палец кисти (рис. 2), мышцу, противопоставляющую большой палец кисти (рис. 3).

Также при осмотре важно обратить внимание на проявления вегетативных расстройств, указанных выше [10].

Существуют различные пробы на выявление компрессии срединного нерва на уровне запястного канала. Наиболее известные – проба Фалена прямая и обратная (рис. 4) и симптом Тиннеля. В 30–50% случаев они дают ложноположительный результат.

Несмотря на то, что диагноз КТС в первую очередь выставляется по совокупности клинических данных, он требует инструментального подтверждения. На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики КТС является электрофизиологическое исследование (рис. 5). Электромиография (ЭНМГ) – это не только единственный объективный метод исследования нервов, но и прогностический инструмент [14]. ЭНМГ-протокол при подозрении на КТС должен включать в себя исследование М-ответа и скорости распространения возбуждения (СРВ) по срединному и локтевому нервам, а также оценку потенциала действия нерва и СРВ по их сенсорным порциям. Для постановки диагноза «КТС» необходимо обращать внимание на следующие показатели: нормальная СРВ по мо-

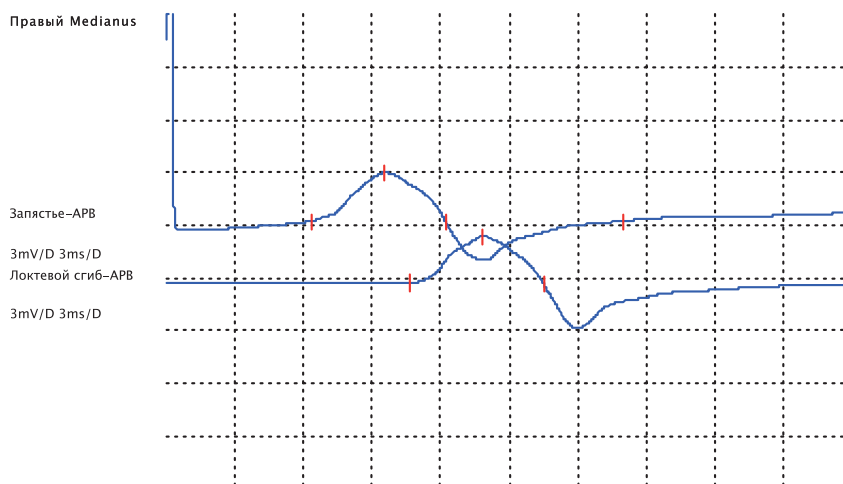


Рис. 4. Проба Фалена

торным волокнам на предплечье (≥ 50 м/с), снижение СРВ по сенсорным волокнам на ладони (< 50 м/с), увеличение дистальных латентностей моторных ($> 4,0$ мс) и сенсорных ответов ($> 3,5$ мс), снижение амплитуды моторных ($< 4,5$ мВ) и сенсорных (< 15 мВ) ответов (нормативные показатели могут быть различными для каждой лаборатории). Для выявления денервационного процесса проводится игольчатая ЭМГ короткой мышцы, отводящей большой палец. В случае если результаты обследования неубедительны, можно расширить протокол исследования, воспользовавшись дополнительными методиками: комбинированный сенсорный индекс (КСИ) – комбинация 3 различных исследований чувствительности (Robinson, 1998) [15]; моторный или сенсорный инчинг на уровне карпального канала; сравнение дистальных моторных латентностей срединного и локтевого нервов на уровне карпального канала (разница не должна превышать 1,8 мс) [16] и др.

Одной из первоочередных задач ЭНМГ является дифференциальная диагностика. В исследовании Witt (2000) описаны 12 пациентов, которым в результате ошибочного диагноза проведено оперативное лечение КТС без эффекта [17]. Дифференцировать КТС следует с мононевропатиями (кубитальный туннельный синдром, пронаторный синдром), генерализованными невропатиями, синдромом выходного отверстия, радикулопатиями, миелопатиями C5–C8, сирингомиелией, лигаментитами, тендинитами, болезнью мотонейрона, рассеянным склерозом, болезнью Рейно.

ЭНМГ также позволяет объективно определить степень повреждения нерва. Можно использовать различные классификации выраженности нарушения проведения по нерву, например, Seddon & Sunderland (1951): стадии I–V, Canterbury (1992): степени 0–6, Padua (1997): степени 0–5. Использование шкал помогает наиболее точно оценить состояние пациента и определить прогноз оперативного лечения. Необходимо отметить, что данные классификации объединяют в себе электрофизиологические и морфологические признаки дегра-



Правый Medianus Motor			
	Lat	Amp	CV
	ms	mV	m/s
Запястье – APB	6.34	2.8	
Локтевой сгиб – запястье	10.7	2.6	57.3

Рис. 5. М-ответ срединного нерва при карпальном туннельном синдроме. Увеличена дистальная латентность на запястье (норма – до 4,0 мс), снижена амплитуда М-ответа (норма – $\geq 4,5$ мВ), нормальная СРВ на предплечье (норма – > 50 м/с)

дации нерва, таким образом, являются отражением патогенеза заболевания. Определенно ясно, что чем лучше показатели ЭНМГ, тем лучше прогноз оперативного лечения у данного пациента. Однако описаны случаи, когда пациенты с грубым нарушением проводящей функции нерва были успешно прооперированы и довольны лечением [18–22].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в диагностике КТС применяется сравнительно недавно, повсеместно используется с 2000 г. Этот метод, в отличие от ЭНМГ, позволяет оценить анатомию нерва без оценки его функции и, кроме того, визуализировать окружающие структуры, воздействующие на нерв. Несмотря на достаточно высокую информативность УЗ-методики, это субъективный, оператор-зависимый метод. Тем не менее он может применяться не только для диагностики, но и нести навигационную [23], а также мониторирующую в послеоперационном периоде функцию [24]. Несомненно, эффективность методики значительно возрастает в совокупности с клиническим и, главное, нейрофизиологическим обследованием – стимуляционной ЭНМГ [25]. Важно отметить, что до сих пор нет универсальной классификации для УЗИ и морфологических находок в измененном периферическом нерве. Существуют различные УЗ-протоколы, включающие разнотипный набор исследуемых параметров, наиболее показательными из которых считаются площадь поперечного сечения срединного нерва на уровне гороховидной кости (норма – 4–9 мм²) [26], а также наличие «симптома песочных часов», убедительно указывающего на компрессию нерва (рис. 6).

Кроме того, при УЗИ измеряются толщина поперечной связки, толщина короткой мышцы, отводящей большой палец, снижение высоты в дистальном сегменте запястного канала и уточняются изменения интраневральной васкуляризации при энергетическом доплеровском картировании [27]. В послеоперационном периоде УЗИ проводится по тому же протоколу, с оценкой всех перечисленных выше параметров, но особо обращается внимание на: 1) уменьшение площади поперечного сечения, отражающее корректное выполнение оперативного вмешательства [26]; 2) неполное рассечение карпальной связки (указывает на обратное); 3) признаки интраоперационной травмы нерва.

Лечение КТС – подчас непростая задача. Существуют консервативные и хирургические способы лечения КТС. После установления окончательного диагноза обычно пациенту предлагается консервативная терапия, в особенности на ранних сроках заболевания. Оперативное вмешательство рекомендуется при неудовле-

творительных результатах консервативного лечения, до возникновения стойкой потери функции [28, 29]. Консервативное лечение в виде лечебных блокад с глюкокортикостероидами в карпальный канал, физиотерапии, кинезиотейпирования, ношения ортеза эффективно обычно в первые 6 мес. от начала заболевания, т. е. до формирования стойкого болевого синдрома, чувствительного дефицита или двигательных нарушений. При всем богатстве выбора в настоящее время доказана эффективность только одного вида консервативного лечения – лечебных блокад. По рекомендации Американской ассоциации ортопедических хирургов (AAOS, 2011) [28] они проводятся в период от 2 до 7 нед. от начала заболевания. В настоящее время назвать точное число необходимых инъекций и сроки их проведения довольно сложно, т. к. все зависит от длительности эффекта выполненной процедуры у каждого конкретного пациента [30]. В связи с риском развития спаечного процесса в канале многие специалисты проводят не более 3 блокад с интервалом 3–5 дней. При отсутствии положительной динамики по клиническому и инструментальному данным рекомендуется оперативное лечение – уровень доказательности А, I (AAOS, 2011) [28].

По данным Gelfman (2009), операция декомпрессии нерва на уровне карпального канала является одной из самых часто проводимых в США (350 тыс. процедур в год) [31]. Чрезвычайно важно понимать, насколько может быть эффективным хирургическое лечение при КТС. По результатам исследований, проведенных в University of Maryland Medical Centre, 70–90% пациентов, которым была выполнена операция, навсегда освободились от боли и онемения в ночные часы. Более того, хирургическое лечение, по их мнению, гораздо эффективнее терапии медикаментами и физиотерапии. В Ист-Кенте (Великобритания) проведен опрос 6000 пациентов с КТС, которым была выполнена декомпрессия срединного нерва на уровне запястья. У половины пациентов после операции полностью регрессировали все жалобы, 75% пациентов довольны результатами. У 87% состояние в той или иной степени улучшилось [32]. То есть при КТС хирургическое лечение можно смело отнести к разряду методов, сохраняющих орган (функцию). Однако необходимо четко донести до пациента, что оперативное вмешательство может быть эффективным только в тех случаях, когда восстановление в принципе возможно. J.H.J. English и D.P. Gwynne-Jones, проанализировав 10-летний опыт хирургического лечения и наблюдения 2300 пациентов, выявили корреляцию между тяжестью КТС и возрастом: у пожилых пациентов степень страдания нерва по данным ЭНМГ была выше, особенно в

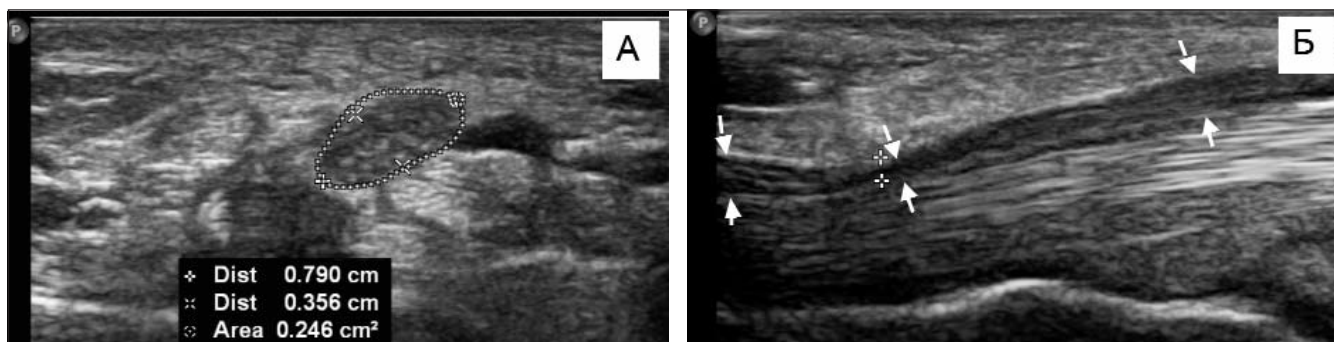


Рис. 6. УЗ-картина при запястном туннельном синдроме.

- А. Утолщенный срединный нерв (обведен пунктирной линией) при поперечном сканировании, площадь окружности которого в 2 раза ($\text{Area}=24,6 \text{ мм}^2$) превышает норму.
Б. Срединный нерв при продольном сканировании со сниженной высотой в дистальном сегменте канала («симптом песочных часов») и отечно-воспалительными изменениями проксимальнее сдавления. Стрелками обозначены границы, а маркерами – место сужения нерва

возрасте старше 65 лет. Существенное превышение (более 60%) частоты развития данного синдрома в возрастной популяции 70–79 лет ставит, однако, под сомнение эффективность лечения пациентов в данной возрастной группе ввиду отсутствия продолжительного эффекта [33].

Существует большое количество модификаций оперативного лечения КТС, базирующихся всего на 2 основных методах: открытом (рис. 7) и мини-инвазивном (рис. 8).

Оба эти метода направлены на эффективную декомпрессию срединного нерва в канале путем полного рассечения карпальной связки. В настоящее время не доказана большая эффективность того или иного метода оперативного вмешательства. В ФГБНУ НЦН специалистами отделения нейрохирургии выполняется минимально инвазивная декомпрессия срединного нерва, позволяющая использовать общехирургический инструментарий при размерах хирургического доступа до 15 мм в проекции входа нерва в карпальный канал. Операции при КТС относятся к малым хирургическим вмешательствам. Госпитализация обычно занимает не больше 2–3 дней. Показано, что пациенты, которым выполнялся мини-инвазивный доступ, быстрее возвращались на работу [34], однако долгосрочный прогноз у всех пациентов при условии полного рассечения карпальной связки был одинаков [34, 35]. Большинство авторов приводят данные о том, что после эндоскопических операций больные приступали к рабочим обязанностям на 2 дня раньше, однако необходимо понимать, что здесь важнейшую роль играет не метод операции, а вид занятости пациента. Так, Cowan et al. показали, что офисные работники могли приступить к обязанностям в адаптированных условиях труда уже на 7-й день после вмешательства, к обычной своей работе – через 10 дней [36]. Остальным пациентам требовалось для возвращения на службу 18 и 30 дней соответственно. Также существует интересное наблюдение, что пациенты, стремившиеся пораньше вер-

нуться на работу еще до операции, приступают к своим обязанностям быстрее, чем те, кто планировал дольше не выходить на работу (пациенты в сравнимых группах) [36]. В октябре 2015 г. группой ученых из Швеции опубликованы результаты метаанализа различных способов хирургического лечения [37], который наряду с другими исследованиями показал преимущества и недостатки различных методов: в частности, более раннее исчезновение послеоперационной боли наряду с высокой частотой рецидива нейропатии при проведении эндоскопических вмешательств по сравнению с микрохирургическими. При этом статистически значимых различий в плане осложнений, сроков возобновления работы, общего удовлетворения пациентов выявлено не было.

Очевидно, что немаловажным аспектом эффективного лечения КТС является реабилитация в послеоперационном периоде. На сегодняшний день среди специалистов, занимающихся туннельными невропатиями, нет консенсуса в отношении сроков и объема реабилитационных мероприятий, а также пока не разработан четкий алгоритм выбора эффективной реабилитационной программы для той или иной группы пациентов с КТС.

В заключение данного обзора следует еще раз подчеркнуть важность проблемы КТС. На первый взгляд, КТС кажется малозначимым заболеванием, однако он становится причиной инвалидизации трудоспособного населения и ведет к серьезным затратам на лечение как в России, так и за рубежом [38]. Несмотря на характерную клиническую картину и простоту диагностики, на практике нередко встречаются ошибки как на этапе установления диагноза, так и при выборе тактики лечения, которые приводят к неудовлетворенности пациентов результатами лечения и последующей стойкой нетрудоспособности со снижением качества жизни. На базе ФГБНУ НЦН была создана группа специалистов, работающих над усовершенствованием диагностики КТС, уточнением показаний к консервативному и оперативному лечению и созданием алгоритма эффективной персонализированной реабилитационной программы. В нее входят неврологи, нейрофизиологи, нейрохирурги, ортопеды, инструкторы – методисты лечебной гимнастики, лингвисты и программисты.

Литература

1. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА, 2005.
2. Козлов А.Е. и др. Мануальная терапия при вторичной компрессии срединного нерва в запястном канале // Мануальная терапия 2007. № 1 (25).
3. Bonfiglioli R., Mattioli S., Violante F.S. Occupational mononeuropathies in industry // Handb Clin Neurol. 2015. Vol. 131. P. 411–426. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00021-4.

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



Рис. 7. Открытый метод декомпрессии срединного нерва на уровне карпального канала, продольный разрез 35 мм



Рис. 8. Мини-инвазивный доступ декомпрессии срединного нерва на уровне карпального канала, А, Б – поперечный разрез 15 мм

Алгоритм диагностики и принципы терапии боли в спине

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

Профессор **М.Н. Дадашева**, к.м.н. **Б.В. Агафонов**

Для цитирования. Дадашева М.Н., Агафонов Б.В. Алгоритм диагностики и принципы терапии боли в спине // РМЖ. 2015. № 24. С. 1433–1436.

Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем на сегодняшний день является проблема боли в спине, обусловленная дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и суставов. В этой связи перед практическим доктором стоят сложные задачи правильной постановки диагноза, проведения дифференциальной диагностики с болевым синдромом при соматическом заболевании, назначения из имеющегося сегодня широкого ассортимента лекарственных средств наиболее эффективных и безопасных.

В современной литературе достаточно подробно описаны ведущие синдромы при боли в спине, тем не менее их диагностика нередко представляет трудности для врача общей практики. Традиционно выделяют мышечно-тонический, миофасциальный и фасеточный синдромы [1–3].

Мышечно-тонический синдром развивается на фоне дегенеративно-дистрофического процесса в позвоночнике, связках, мышцах на фоне действия различных провоцирующих факторов: значительной физической нагрузки, травмы, резкого движения, длительного нахождения в статической позе, общего или местного переохлаждения. У лиц с мышечно-тоническим синдромом часто выявляется врожденная или приобретенная патология позвоночника: шейные ребра, синостоз позвонков, аномалия Киммерли, сакрализация или люмбализация позвонков, сколиоз, остеопороз и др. Провоцирующие факторы способствуют развитию биохимических реакций с выделением аллогенов: гистамина, брадикинина. При достаточной аккумуляции данных медиаторов происходит активация периферических рецепторов А-альфа нервных волокон. От участков ноцицепции импульсация поступает по нервным волокнам в ганглии заднего корешка и заднего рога, переключается на передние рога и вызывает рефлекторное мышечное сокращение.

Мышечное напряжение воздействует на нервные рецепторы и сосуды в мышцах, межпозвонковый нерв Люшка фиброзной капсулы, провоцирует тем самым стойкий болевой синдром. Боль рефлекторно усиливает мышечный спазм. Формируется замкнутый круг: спазм – отек тканей – боль – усиление спазма.

Таким образом, для мышечно-тонического синдрома характерны напряжение, уплотнение одной или нескольких мышц и ограничение объема движения в соответствующем двигательном сегменте в результате возникшего спазма. Повышенный мышечный тонус может быть различным по интенсивности – от незначительного до резко выраженного и охватывать часть, всю мышцу или сразу несколько мышц. В зависимости от локализации выделяют различные мышечно-тонические синдромы. По данным статистики, одним из распространенных в общеврачебной практике является синдром передней лестничной мышцы. Он был описан американским хирургом Н. Naffziger в 1937 г. Его называют еще «скале-

нус-синдром», «синдром передней лестничной мышцы» или «синдром верхней апертуры грудной клетки». Клинически проявляется болью в шее и онемением в области IV–V пальцев руки. При повороте и разгибании головы болезненные проявления, как правило, усиливаются. Между передней и средней лестничными мышцами, а также I ребром снизу находится межлестничное пространство, в котором проходят подключичная артерия и плечевое нервное сплетение. При напряжении передней лестничной мышцы возможно сдавление плечевого нервного сплетения и подключичной артерии. При пальпации определяются припухлость и болезненность в над- и подключичной ямке. Нарушение кровотока в подключичной артерии может привести к ухудшению кровоснабжения головного мозга. При поворотах головы и глубоких вдохах подключичная артерия может компримироваться, что вызывает ослабление или исчезновение пульса на лучевой артерии больной руки. При хроническом процессе развивается атрофия мышц кисти, преимущественно V и I пальцев [3–7].

Мышечно-тонический синдром настолько распространен, что при невыраженной боли пациенты не всегда обращаются за медицинской помощью. Это ведет к хронизации процесса и развитию миофасциального синдрома (МФС). При хроническом соматическом заболевании может развиваться соматогенный МФС. Ишемический спазм мышцы приводит к спазму артериол и расширению венул, вследствие чего нарушается локальный кровоток, накапливаются медиаторы воспаления: простагландины, субстанция Р, брадикинин, капсаицин, серотонин и гистамин. Это вызывает активацию болевых рецепторов и рефлекторное сокращение мышц. В спазмированной мышце формируются сенситизированные участки болезненного мышечного уплотнения – так называемые триггерные точки (ТТ), патогномоничные для МФС. При осмотре такого пациента в спазмированной мышце пальпируется болезненный тяж, появляется «узнаваемая» пациентом боль, которая усиливается в ТТ и уменьшается при инъекции в мышцу или при ее растяжении. Вовлечение в процесс нескольких мышц осложняет течение и диагностику МФС, зоны отраженных болей перекрывают друг друга, и возможно появление нарушения чувствительности в виде парестезий. Патологическим изменениям при МФС подвергаются преимущественно тонические мышцы: трапециевидная, грушевидная, мышца, поднимающая лопатку, мышца, выпрямляющая позвоночник, широчайшая мышца спины, квадратная мышца поясницы.

В общеврачебной практике достаточно часто встречается синдром грушевидной мышцы. Напряжение этой мышцы приводит к сдавлению седалищного нерва и нижней ягодичной артерии. Растяжение мышцы, ее перенапряжение вследствие спортивных занятий или физической перегрузки, внутримышечная инъекция в эту область вызывают боль в ягодице, крестцово-под-

вздошном и тазобедренном суставах, по ходу нерва и онемение ноги.

При пальпации отмечается болезненность в месте прикрепления этой мышцы, верхне-внутренней области большого вертела бедренной кости и крестцово-подвздошного сочленения. Патогномоничен симптом Бонне – Бобровниковой – появление боли при пассивном приведении бедра с одновременной ротацией его внутрь [4–7].

При дегенеративно-дистрофическом процессе в хряще дугоотростчатых (фасеточных) суставов формируется фасеточный синдром. Этот синдром может быть вызван также острым или хроническим инфекционным заболеванием (туберкулезным спондилитом), системным ревматоидным артритом, метаболическими расстройствами (подагрой). Для фасеточного синдрома характерны подвывихи позвонков, разрыв капсулы суставов, микроперелом в них. Клинически это проявляется тугоподвижностью и локальной болью в зоне воспаленного сустава, что обусловлено многочисленной иннервацией суставов мелкими волокнами. Боль усиливается в утренние часы после сна, а также при движении, особенно вращательно-разгибательного характера, ее интенсивность может меняться в течение дня. Боль локализуется паравертебрально, в отдельных случаях может иррадиировать, но зона отражения не всегда совпадает с ходом нервного корешка. Так, при цервикальной локализации боль может отдавать в голову, верхне-грудной отдел, плечи, при люмбальной – в ягодичную область, бедро [4–6].

Алгоритм диагностики боли в спине включает жалобы, анамнез, неврологический и – для исключения вторичного характера боли – общесоматический осмотр. С целью уточнения состояния костного аппарата позвоночника рекомендуется функциональная рентгенография. Дополнительные снимки в боковой проекции позволяют определить пространственное расположение позвонков, наличие аномалий и дегенеративно-дистрофических изменений. Так, при спондилоартрозе на рентгеновских снимках видны сужение и деформация межпозвонковой и суставной щели, субхондральный склероз сочленяющихся поверхностей суставных отростков, краевые костные разрастания, артроз унковертебральных суставов [5–7].

При нейропатии или радикулопатии проводят электронейромиографию. Для уточнения этиологии боли, особенно при хроническом процессе, современным методом исследования позвоночника является нейровизуализационное исследование – магнитно-резонансная томография (МРТ), которая характеризуется безвредностью и возможностью с большой точностью получить срезы позвоночного столба и спинного мозга, оценить размеры и расположение протрузии или грыжи.

Лечение вертеброгенных болевых синдромов – как правило, консервативное. Алгоритм терапии состоит из нескольких этапов: купирования боли, активизации обмена веществ, предупреждения хронизации процесса, проведения полноценного курса реабилитационных мероприятий и профилактики рецидива обострений. Препаратами выбора для купирования боли являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. При воспалительном процессе фермент циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) способствует превращению арахидоновой кислоты в простагландины и тем самым усиливает воспаление и боль. Механизм действия НПВП заключается в ингибировании ЦОГ-2. Выделяют 3 группы НПВП: ЦОГ-2 неселективные, или традиционные, ЦОГ-2 селективные и ЦОГ-2 высокоселектив-

ные. При выраженном болевом синдроме лечение начинают с традиционных препаратов, поскольку они обладают выраженным и быстрым обезболивающим и противовоспалительным эффектом. Одним из представителей этой группы является Кеторол® (действующее вещество – кеторолак). Он представляет собой рацемическую смесь S- и R-энантиомеров, в которой обезболивающее действие обусловлено S-формой. Благодаря приближающейся к 100% биодоступности его пиковая концентрация в крови достигается через 1 ч после перорального приема и сопоставима с таковой морфина, эффект отмечается уже через 20–30 мин. Таким образом, с учетом скорости действия препарат может назначаться для ургентного обезболивания. Выпускается в виде раствора для в/м и в/в введения, таблеток и геля для наружного применения. В ампулах из светозащитного стекла содержится 1 мл, или 30 мг, препарата. Анальгетический эффект сохраняется 4–6 ч. Рекомендуются назначать 3 р./сут, но не более 60 мг одномоментно. Таблетки кеторолака покрыты пленочной оболочкой зеленого цвета, имеют круглую двояковыпуклую форму с тиснением буквы «S» на одной стороне, содержат 10 мг действующего вещества. Препарат назначают не более чем на 5 дней. При переходе с парентерального введения препарата на его прием внутрь суммарная суточная доза обеих лекарственных форм в день перевода не должна превышать 90 мг для больных с 16 до 65 лет и 60 мг – для больных старше 65 лет или с нарушенной функцией почек. При этом доза препарата в таблетках в день перехода не должна превышать 30 мг. Для наружного применения назначают 2% Кеторол® гель. Это первый и единственный в России кеторолак для наружного применения, который обладает выраженным обезболивающим действием и содержит эффективный трансдермальный проводник диметилсульфоксид (ДМСО).

В подострый период или лицам с коморбидной патологией, в частности с артериальной гипертензией (АГ), рекомендованы ЦОГ-2 селективные препараты. В эту группу входят нимесулиды. Среди нимесулидов наиболее назначаемым и популярным является препарат Найз, он выпускается в таблетках по 100 мг. Особенности препарата являются быстрый анальгетический эффект, высокая биодоступность. Результаты многочисленных зарубежных и российских клинических исследований показали эффективность и невысокий риск развития побочных симптомов нимесулида. Было доказано, что гепатотоксичность нимесулидов не выше, чем у других НПВП. Найз, как и все нимесулиды, обладает хондропротективным действием, подавляет провоспалительные цитокины, в т. ч. интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа. Данные 21 исследования, которые были проведены с 1995 по 2009 г. с участием более 2 тыс. пациентов с болью, показали, что нимесулиды по сравнению с другими НПВП гораздо реже вызывали гастропатию, АГ и не чаще других препаратов этого класса отменялись из-за осложнений [7–9].

Проведенные к настоящему времени клинические исследования свидетельствуют, что эффективность лечения болевого вертеброгенного синдрома повышается при включении в комплексный курс терапии витаминов группы В. Открытие витаминов группы В принадлежит исследователям Х. Эйкману и К. Функу, которые выделили и изучали вещество, в состав которого входил азот. Впоследствии было выяснено, что это сложное химическое соединение содержит 20 различных витаминов В. Витамины этой группы получили название «нейротропные», поскольку активно влияют на центральную

и периферическую нервную систему, регулируют обмен основных нейромедиаторов и аминокислот, стимулируют синтез протеинов и создают условия для более успешной регенерации нервов. Наиболее значимыми среди них являются витамины В₁, В₆ и В₁₂ [10, 11].

Витамин В₁ (тиамин) – это бесцветное кристаллическое вещество. Поступает из продуктов питания ограниченно – около 15 мг/сут, поскольку активно разрушается ферментом тиаминазой. Накапливается преимущественно в скелетных мышцах в небольшом количестве – в среднем 30 мг. Этим обусловлена необходимость постоянно пополнять дефицит В₁ из продуктов. В₁ содержится в дрожжах, оболочке злаков, муке грубого помола. В организме человека присутствуют 4 различные формы тиамин, наиболее важной из которых является тиамин дифосфат. В₁ участвует в процессах метаболизма углеводов, жиров и белков: улучшает проведение нервного импульса, обладает антиоксидантной активностью, играет роль коэнзима в цикле Кребса, основном цикле утилизации глюкозы с образованием энергии. Исследования показали, что В₁ самостоятельно или в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ тормозит прохождение болевой импульсации на уровне задних рогов спинного мозга и таламуса, что приводит к уменьшению интенсивности боли и парестезий и улучшению температурной и вибрационной чувствительности.

Витамин В₆ (пиридоксин) в небольшом количестве синтезируется микрофлорой кишечника, однако человек не испытывает его дефицит, т. к. этот витамин легко поступает в организм из фруктов, овощей, мясных и молочных продуктов. Витамин В₆ представлен несколькими формами, наиболее важной из них является пири-

доксин. Все формы окисляются до пиридоксальфосфата, который принимает участие в белковом обмене, является катализатором синтеза протеинов, создает условия для более успешной регенерации нервных волокон, в т. ч. миелиновой ткани. Регулирует обмен микроэлементов, синтез нейромедиаторов серотонина, адреналина, норадреналина, дофамина, гистамина, гамма-аминомасляной кислоты. Принимает участие в образовании эритроцитов, усвоении глюкозы, обмене липидов. Снижает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы.

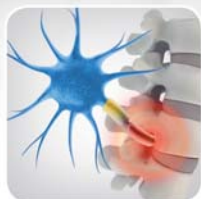
Витамин В₁₂ (цианокобаламин) преимущественно вырабатывается микрофлорой кишечника, небольшая его часть поступает в организм с животными продуктами. Запас В₁₂ откладывается в стенках кишечника, печени и почках. Витамин В₁₂ представлен различными формами, содержащими кобальт, к наиболее активным относят цианокобаламин. Как и В₁ и В₆, витамин В₁₂ принимает участие в обмене белков, углеводов и жиров. Участвует в синтезе ДНК всех делящихся клеток и тем самым стимулирует процессы регенерации. Способствует образованию и созреванию эритроцитов, улучшает свертывание крови. Участвует в метаболизме фолиевой кислоты и синтезе миелина. Оказывает обезболивающее действие.

Начиная с 1950-х гг. многочисленные клинические исследования доказали, что комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂ более эффективна, чем монотерапия каким-либо из этих витаминов. Так был предопределен выход на фармацевтический рынок препарата Нейробион® в виде раствора для инъекций и таблеток, международное непатентованное название которого – пиридоксин + тиа-

MERCK

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

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



Боль в спине



Нейропатическая боль



Полинейропатия

Кто сказал,
что нервные клетки
не восстанавливаются?



Dr.Reddy's 

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

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

мин + цианокобаламин. В 1 ампуле для инъекций из темного стекла с нанесенными точкой разлома и маркирующей полоской содержится 3,0 мл раствора красного цвета, в состав которого входит: 100 мг тиамин гидрохлорида (B_1), 100 мг пиридоксина гидрохлорида (B_6), 1000 мкг цианокобаламина (B_{12}). Витамины в ампуле не взаимодействуют между собой благодаря содержанию вспомогательных веществ. Нейробион® таблетки содержат 100 мг тиамина дисульфида, 200 мг пиридоксина гидрохлорида, 200 мкг цианокобаламина. Их рекомендовано принимать во время еды, запивая водой и не разжевывая.

В 1991 г. в Мюнхене было проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата. Нейробион® назначался пациентам в возрасте от 30 до 65 лет при острых и хронических вертеброгенных болевых синдромах с поражением только позвоночника или позвоночника и периферических нервов. Согласно полученным данным, 481 пациенту из этой группы были назначены Нейробион® в ампулах, лечебная физкультура и физиотерапия, 239 – только Нейробион®. В 78% случаев результат лечения был оценен как «заметное улучшение», «хороший», «очень хороший» или «выздоровление».

В 1987 и 1991 гг. немецкими исследователями проанализированы результаты лечения 2 групп пациентов с болью в шейном и поясничном отделах позвоночника, которые находились под наблюдением врачей общей практики и хирургов. В группе из 503 пациентов «хороший» и «очень хороший» клинический эффект был отмечен врачами в 45% случаев. В 47% наблюдалось «заметное улучшение» или «небольшое постепенное ослабление симптомов». В другой группе из 235 пациентов с вертеброгенным болевым синдромом терапия препаратом Нейробион® была оценена как «очень хорошая» и «хорошая» в 105 (44%) случаев, в 113 (48%) случаев наблюдалось «заметное улучшение», у остальных – «ослабление симптомов в целом». В 68 случаях были получены следующие результаты: «более продолжительное отсутствие жалоб», «облегчение неврологических симптомов», «снижение потребности в НПВП / обезболивающих средствах» или «лучше, чем при предшествующей терапии» с использованием НПВП, тиамида, физиотерапии.

Интерес представляют результаты эксперимента на животных (крысах), проведенного в Германии, по изучению электрофизиологического действия смеси витаминов пиридоксина, тиамина и цианокобаламина при боли. Исследователи пришли к выводу, что тиамин проявляет небольшую активность при адьювант-индуцированном артрите, цианокобаламин активен при отеке, пиридоксин демонстрирует антиноцицептивное действие в моделях теплового болевого раздражения и подавляет ноцицептивную активность нейронов таламуса. Таким образом, было продемонстрировано, что каждый из витаминов играет определенную роль при боли или воспалении [10, 11].

По сравнению с отдельными формами витаминных групп В Нейробион® содержит комбинацию нейротропных витаминов B_1 , B_6 и B_{12} в высоких дозах, благодаря чему обеспечиваются большая эффективность и высокая комплаентность. Нейробион® оказывает эффект как при ноцицептивной, так и при нейропатической боли. При ноцицептивной боли усиливает действие норадреналина и серотонина — главных антиноцицептивных нейромедиаторов, потенцирует обезболивающий эффект НПВП, улучшает двигательные функции, тем самым способствует более быстрому регрессу болевого

синдрома и повышению эффективности консервативной терапии. Благодаря двум формам выпуска (раствор для инъекций и таблетки) Нейробион® может применяться для лечения как острого, так и хронического болевого синдрома. Для поддерживающей терапии Нейробион® назначают по 1 таблетке 3 р./сут, продолжительность лечения зависит от выраженности боли и может длиться до 1–1,5 мес. Частота повторных профилактических курсов – не менее 2 р./год. По результатам клинических исследований отмечается хорошая переносимость препарата, аллергические реакции и побочные симптомы редки и незначительны [10, 11].

Из немедикаментозной терапии при боли в спине показаны физиотерапия, иглорефлексотерапия, мануальная терапия, массаж, лечебная гимнастика, ортезы. Они оказывают болеутоляющее, миорелаксирующее и сосудорасширяющее действие. Из физиотерапевтических процедур назначаются электротерапия, магнитотерапия, ультразвуковая терапия, ионофорез с гидрокортизоном. Достаточно популярный в настоящее время метод иглорефлексотерапии практически безвреден и прост, широко назначается при данном виде патологии. Мануальная терапия включается в курс лечения только после рентгенологического и нейровизуализационного обследования позвоночника. Рекомендовано применять мобилизацию, методику ручного воздействия, обеспечивающую постепенное, безболезненное восстановление объема движения за счет устранения функциональных блоков или спазматического укорочения мышц при помощи повторных разнообразных ритмических движений. Регулярные занятия лечебной физкультурой, укрепление мышц спины, формирование правильной осанки и периодическая релаксация мышц во время нахождения в фиксированной позе позволяют избежать рецидивов.

Учитывая результаты многочисленных клинических исследований, своего собственного практического опыта, можно сделать вывод: для оптимизации терапии представляется целесообразным включение в лечебный комплекс при боли в спине препарата Нейробион® наряду с НПВП и комплексом немедикаментозной терапии, что позволяет сократить длительность терапии болевого синдрома, уменьшить риск побочных эффектов, повысить приверженность больного лечению.

Литература

1. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. чл.-корр. РАМН А.М. Вейна. М.: МЕДпресс-информ, 2001. С. 5–72.
2. Голубев В.Л. Боль – междисциплинарная проблема // PMЖ. 2008. Т. 16. Спец. вып. С. 3–7.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
4. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 670 с.
5. Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М., 2001. Т. 1.
6. Матхаликов А.Ф. Неврологические синдромы шейного остеохондроза. Методическое пособие. Ташкент, 2003. 25 с.
7. Von Albert H. Diagnosis and therapy in neurology. Cervical syndrome, shoulder–neck pain: clinical picture and diagnosis // Fortschr. Med. 1990. Vol. 108 (15). P. 301–304.
8. Сител А.Б. Мануальная терапия. М.: Издатцентр, 1998. 304 с.
9. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // PMЖ. 2001. № 15. С. 6–8.
10. Тутельян В.А., Кукес В.К. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палей, 2001. 465 с.
11. Mibielli M., Geller M., Cohen J. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // Curr Med Res Opin. 2009. Vol. 25 (11). P. 2589–2599.

Возможности и преимущества терапии новой диспергируемой формой препарата Кавинтон для пациентов с неврологическими заболеваниями

ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург

Профессор **В.В. Ковальчук**

Для цитирования. Ковальчук В.В. Возможности и преимущества терапии новой диспергируемой формой препарата Кавинтон для пациентов с неврологическими заболеваниями // РМЖ. 2015. № 24. С. 1437–1440.

В последние годы в обществе увеличивается спрос на более удобные для приема пациентами лекарственные формы, использование которых, помимо всего прочего, способствует и повышению комплаентности терапии. Кроме того, поскольку стоимость разработки новых молекул препаратов очень высока, усилия производителей в настоящее время направлены на создание новых лекарственных форм уже существующих препаратов с улучшенным профилем безопасности, повышенной эффективностью и возможностью уменьшения частоты приема.

В большинстве случаев предпочтительным путем введения лекарственных препаратов по-прежнему представляется пероральный путь, что связано прежде всего с более высокой приверженностью пациентов лечению, нежели при использовании иных путей введения препаратов. Обычные таблетки для проглатывания и желатиновые капсулы являются на данный момент наиболее распространенными формами пероральных препаратов. Однако прием данных форм лекарственных средств некоторыми категориями пациентов, а также в отдельных ситуациях сопряжен с определенными трудностями. Так, проблемы с приемом обычных таблеток и желатиновых капсул могут возникать у детей и людей пожилого возраста, пациентов с когнитивными и психоэмоциональными расстройствами, при наличии тошноты, а также у людей, ведущих активный образ жизни, путешественников и при ограниченном доступе к воде, которая необходима для приема таких лекарственных форм.

Для удовлетворения потребностей пациентов данных категорий была разработана новая лекарственная форма, известная как ородиспергируемая таблетка (ОДТ). Подобные таблетки в течение нескольких секунд распадаются под действием слюны в ротовой полости без необходимости запивать их водой. Растворение и всасывание препарата и, соответственно, наступление клинического эффекта при приеме ОДТ происходят в значительно более ранние сроки, чем при приеме обычных пероральных форм лекарственных средств [1, 2].

Показательны результаты одного из исследований, посвященных анализу предпочтений и потребностей больных при проведении лечения: 70% пациентов обращаются к своему врачу с просьбой выписать ОДТ, 70% приобретают в аптеках данную форму препаратов и бо-

лее 80% при наличии выбора между ОДТ и обычными таблетками и растворами предпочитают ОДТ [3].

ОДТ описывается как твердая дозированная форма препарата, содержащая лекарственные вещества, которые быстро (как правило, в течение нескольких секунд после размещения их на языке) диспергируются [4].

Таким образом, основными достоинствами рассматриваемой формы лекарственных препаратов являются высокая биодоступность и быстрое начало действия. Скорость наступления терапевтического эффекта после растворения действующего вещества ОДТ в ротовой полости и поступления в системный кровоток сравнима с таковой при внутривенном и ингаляционном путях введения препаратов.

Данная форма различных препаратов была разработана для терапии пациентов с рядом заболеваний, например, для купирования приступов мигрени, когда важно немедленное начало действия препарата; при когнитивных расстройствах и психических заболеваниях, когда, с одной стороны, чрезвычайно важно соблюдение пациентами рекомендаций по лечению, а с другой стороны – это достаточно проблематично.

Возможность доставки действующего вещества лекарственного препарата через слизистую оболочку ротовой полости определяется способностью его всасывания, особенности которого и сопряженная с ним элиминация во многом зависят от места всасывания. Существенную роль в адсорбции действующего вещества играет слюна, постоянно присутствующая в ротовой полости. Благодаря действию слюны разрушение ОДТ происходит без дополнительного механического воздействия (жевания). Лекарственные вещества при соприкосновении со слюной подвергаются ферментативному слабощелочному или слабощелочному воздействию.

Препараты, введенные в организм посредством обычных таблеток и капсул, подвергаются пресистемному метаболизму, т. е. метаболизму, происходящему до момента попадания действующего вещества в системный кровоток, что, безусловно, может оказывать негативное влияние на биодоступность лекарственного средства.

Отличительной особенностью ОДТ является избегание так называемого эффекта первичного прохождения (first pass metabolism) [4]. Известно, что обычные пероральные формы лекарственных препара-

ратов после прохождения через стенку желудка и кишечника поступают в порталный кровоток и печень, после чего многие лекарственные вещества под влиянием ферментов печени подвергаются существенным изменениям, что и обозначается как эффект первичного прохождения. Для достижения терапевтического действия при наличии данного эффекта необходимо увеличение дозы обычных таблетированных препаратов.

Кроме того, всасывание лекарственного препарата в кишечнике также встречает ряд трудностей. Прежде всего это барьеры на пути адсорбции в просвете кишечника, мембрана клетки эпителия, обращенная к капиллярам, базальная мембрана капилляра [5]. Также на процесс всасывания действующего вещества лекарственного препарата из кишечника влияют такие биологические факторы, как разрушение вещества желудочно-кишечным соком, нарушение всасывания в результате усиленной перистальтики кишечника, особенности взаимодействия лекарственного вещества с пищей.

Существует ряд способов для избегания пресистемного метаболизма лекарственного вещества, к которым можно отнести увеличение разовой дозы препарата и сокращение интервалов между приемами, создание и использование пролекарств, подвергающихся пресистемному метаболизму, после чего они трансформируются в активные вещества.

Наиболее удачным методом преодоления пресистемного метаболизма и биотрансформации действующего вещества в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) является использование альтернативных путей введения лекарственных препаратов, наиболее ярким примером чего служит ородиспергируемая таблетированная форма препарата.

Существенная часть действующего вещества ОДТ адсорбируется слизистой оболочкой ротовой полости, что предотвращает ее попадание в нижние отделы ЖКТ и предохраняет от эффекта первого прохождения через печень и метаболизма в кишечнике. Следовательно, еще одним из основных преимуществ ОДТ является то, что для достижения эквивалентного терапевтического эффекта лекарственного средства может быть использована меньшая доза препарата по сравнению с традиционными таблетками и капсулами. Кроме того, количество неактивных метаболитов при использовании диспергируемой формы таблетированного препарата уменьшается, что снижает риск возникновения тех или иных побочных явлений.

Ородиспергируемая таблетированная форма препарата отличается от имеющихся в распоряжении специалистов и пациентов таблеток для рассасывания под языком или за щекой, а также таблеток-леденцов значительно меньшим количеством времени, необходимым для распада лекарственного вещества. Как известно, время, необходимое для растворения перечисленных форм препаратов, исчисляется минутами.

Критерии, предъявляемые к идеальной форме ОДТ:

- отсутствие необходимости в жидкости для быстрого (в течение секунд) растворения таблетки в полости рта;
- обеспечение приятных вкусовых ощущений;
- достаточная прочность таблетки для устойчивости во время процесса ее производства и дальнейшей транспортировки и хранения;

– отсутствие чувствительности к неблагоприятным условиям хранения, таким как влажность и перепады температуры воздуха.

Прием ОДТ приобретает особое значение в случае, когда возникают трудности с глотанием обычных таблеток или капсул и/или приемом необходимого количества воды для того, чтобы их запить, что может наблюдаться у:

- детей и пожилых пациентов, которые имеют затруднения глотания твердой пищи и, соответственно, твердой формы лекарственного препарата;
- пациентов, которые не желают глотать твердые формы вследствие страха удушья;
- очень пожилых пациентов, которые не в состоянии глотать суточную дозу назначенных им препаратов;
- пациентов с:
 - дисфагией;
 - наличием тошноты и рвоты;
 - психическими заболеваниями;
- ведущих активный образ жизни, которых очередной прием препарата может застать в любой ситуации;
- путешественников;
- при отсутствии необходимого количества воды.

Одной из последних новинок фармацевтического рынка является ородиспергируемая таблетированная форма препарата Кавинтон форте – Кавинтон Комфорт.

Кавинтон / Кавинтон форте / Кавинтон Комфорт (винпоцетин) является производным алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинок малый. Данный препарат оказывает связанный с ингибированием фосфодиэстеразы вазоактивный эффект, проявляющийся избирательным вазодилатирующим и антивазоконстрикторным действием в отношении сосудов головного мозга [6, 7]. Кроме того, Кавинтон обладает нейрометаболическими свойствами, способствуя интенсификации окислительно-восстановительных процессов, транспортировке кислорода и глюкозы, нормализации энергетического метаболизма, а также увеличению сродства гемоглобина к кислороду и повышению толерантности тканей головного мозга к гипоксии. Обнаруживается мощное антиоксидантное действие Кавинтона, проявляющееся прежде всего угнетением образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов, снижением степени выраженности окислительного стресса и уменьшением синтеза эндогенного пероксида. Кавинтон усиливает калиевый ток, причем не путем прямого воздействия на калиевые каналы, а посредством повышения уровня внутриклеточного цГМФ, а также блокирует кальциевые и натриевые каналы, усиливает захват глутамата и тормозит деполяризацию нейронов [8]. Также данный препарат обладает мембраностабилизирующим эффектом и стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации ствола головного мозга. Кроме того, Кавинтон улучшает пластические свойства эритроцитов, уменьшает вязкость крови и агрегационную способность тромбоцитов [9].

Одним из преимуществ данного препарата является то, что он не только оказывает вазоактивное действие, но и обладает нейроцитопротективным эффектом, что проявляется блокадой NMDA-рецепторов и транспорта Ca^{2+} в клетку, а также снижением перекисного окисления липидов [10].

Одним из основных критериев эффективности того или иного препарата при терапии пациентов с



Кавинтон ВИНПОЦЕТИН®
Комфорте

Комфортное лечение когнитивных нарушений

Первый ноотропный препарат
в диспергируемой
лекарственной форме¹

НОВАЯ ФОРМА!



таблетки для рассасывания

- Улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода к тканям мозга²
- Стимулирует метаболизм в головном мозге²
- Повышает устойчивость к гипоксии²



ГЕДЕОН РИХТЕР

1. По данным IMS Health за август 2015 г., рынок NO6D (упаковки).
2. Инструкция по медицинскому применению препарата «Кавинтон® Комфорте».

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8;
тел.: (495) 987-15-55; факс: (495) 987-15-56;
e-mail: centr@g-richter.ru

сосудистыми заболеваниями головного мозга и особенно при проведении медикаментозной реабилитации пациентов после инсультов является влияние лекарственного средства на процессы нейропластичности. Пластичность мозга заключается в способности нервной ткани менять как структурную, так и функциональную организацию под влиянием внешних и внутренних факторов. В основе концепции пластичности центральной нервной системы лежат полифункциональность нейрона и вертикально организованная иерархия конвергенции. Конвергенция на одни и те же нейроны множества импульсов, несущих разномодальную информацию, позволяет предположить, что нервные клетки и другие элементы мозга в известной степени полифункциональны, т. е. возможно их участие в реорганизации различных нарушенных функций.

Нейрональная реорганизация и, соответственно, пластичность нервной системы связаны с такими механизмами, как [6]:

- функционирование ранее неактивных связей;
- спрутинг волокон сохранившихся нейронов (возобновление роста пораженного аксона, изменение ветвистости волокон, площади и плотности шипиков дендритов);
- формирование новых синапсов;
- синаптическое ремоделирование (изменение конфигурации и свойств синапсов);
- реорганизация нейрональных цепей (формирование многих цепей, обеспечивающих близкие функции);
- обеспечение внесинаптической нейрональной передачи возбуждения;
- изменения астроглии – структуры астроцитов, увеличение числа контактов синапсов и астроцитов.

Кавинтон принимает активное участие в модуляции процессов нейропластичности, прежде всего, способствуя росту дендритических шипиков.

Таким образом, препарат оказывает полимодальное действие, сочетая в себе вазоактивные, нейроцитопротекторные, нейрометаболические, антиоксидантные, гемореологические свойства [11, 12].

Высокая эффективность Кавинтона при сосудистых заболеваниях головного мозга достоверно продемонстрирована в ходе различных исследований [8, 10, 13]. Как показали результаты ряда последних исследований, при длительном пероральном приеме Кавинтона оптимальным выбором является применение такой лекарственной формы данного препарата, как Кавинтон форте [10, 13, 14].

Использование Кавинтона форте достоверно повышает эффективность терапии пациентов с когнитивными расстройствами, пирамидным, амиостатическим, атактическим, псевдобульбарным синдромами, помогает нормализации глазодвигательных функций, а также служит дополнительной мерой, способствующей нормализации устойчивости пациентов и профилактики их падений.

Также, согласно результатам ряда исследований, Кавинтон является препаратом выбора при терапии хронической ишемии головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и при первичной профилактике инсультов у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне АГ [13, 14].

Кроме того, как показывают результаты ряда исследований, использование Кавинтона повышает эффективность восстановительного лечения пациентов после инсульта и улучшает качество их жизни [10, 15], что является конечной целью реабилитации [16].

Среди основных результатов данных исследований наиболее важными с практической точки зрения являются следующие выводы:

- Кавинтон форте значительно уменьшает субъективные проявления хронической ишемии головного мозга: головную боль, головокружение, нарушение походки, шум в ушах, психоэмоциональные и когнитивные расстройства;
- Кавинтон форте вызывает достоверный регресс глазодвигательных нарушений, нистагма, проявлений вестибулярного, атактического и амиостатического синдромов;
- Кавинтон форте достоверно улучшает двигательную активность и когнитивные функции у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне АГ;
- возраст пациентов, в рамках которого Кавинтон форте показывает максимальный эффект и лучшую переносимость, – 20–50 лет;
- применение Кавинтона способствует уменьшению выраженности неврологического дефицита у пациентов, перенесших инсульт, повышая сте-

пень восстановления в первую очередь речевых, двигательных и когнитивных функций;

- использование Кавинтона в достоверной степени повышает уровень функциональной независимости пациентов и социально-бытовой адаптации;
- применение Кавинтона потенцирует эффективность базовой терапии инфаркта головного мозга, в т. ч. эффект гипотензивных средств;
- хорошая переносимость Кавинтона и высокий уровень его безопасности, в т. ч. кардиальной, дают возможность широкого применения данного препарата у пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей соматической патологией;
- достоверно доказанная эффективность длительной комбинированной терапии с использованием Кавинтона – первоначальный курс инфузионной терапии с последующим длительным приемом пероральных форм препарата (оптимальная схема терапии: в/в капельное введение в течение 7 дней: первые 4 дня – по 25 мг/сут, последующие 3 дня – по 50 мг/сут; затем – Кавинтон форте – по 10 мг 3 р./сут после еды в течение 3 мес.) [10].

Таблетированная форма Кавинтон Комфорте является ородиспергируемой формой таблеток Кавинтона с апельсиновым вкусом. ОДТ Кавинтон Комфорте можно как проглатывать целиком с небольшим количеством воды, так и рассасывать, поместив таблетку на язык. Суточная доза препарата составляет 30 мг (по 1 таблетке, содержащей 10 мг винпоцетина, 3 р./сут).

Если человеку нравится апельсиновый вкус, то даже в случае отсутствия трудностей глотания и наличия в момент приема препарата необходимого количества воды пациенту приятнее будет принимать таблетки Кавинтон Комфорте, рассасывая их, что, безусловно, будет способствовать повышению комплаентности терапии.

Прием Кавинтон Комфорте наиболее предпочтителен в следующих ситуациях: при дисфагии, жалобах на тошноту, нежелании глотать твердые формы вследствие страха удушья или вследствие иных причин, при когнитивных расстройствах, психоэмоциональных нарушениях, психических заболеваниях; при отсутствии необходимого количества воды, а также пациентами молодого и среднего возраста, ведущими активный образ жизни; путешественниками.

Таким образом, появление новой ородиспергируемой формы препарата Кавинтон – Кавинтон Комфорте способствует повышению комплаентности и безопасности терапии пациентов с различными неврологическими заболеваниями. При применении данной формы препарата отмечается наступление значительно более быстрого и прогнозируемого терапевтического эффекта, чем при применении традиционной таблетированной формы, что при адекватном исполь-

зовании в свою очередь будет способствовать достижению значительного преимущества данной пероральной формы Кавинтона перед аналогом, выпускаемым в традиционной форме.

Литература

1. Sreenivas S.A., Dandagi P.M., Gadad A.P., Godbloo A.M., Hiremath S.P., Mastiholmath, V.S. (Orodispersible tablets: New-fangled drug delivery systems – A review // *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2005. Vol. 39 (4). P. 177–181.
2. Seager H. Drug-delivery Products and the Zydys Fast-dissolving Dosage Form // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1998. Vol.50 (4). P. 375–382.
3. Brown D. Orally disintegrating tablets: Taste over speed // *Drug Deliv Tech*. 2001. Vol. 3 (6). P. 58–61.
4. Hirani J., Rathod D., Vadalía K. Orally Disintegrating Tablets: A Review // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2009. Vol. 8 (2).
5. Могилюк В.В. Орально дезинтегрируемые таблетки: биофармацевтические аспекты // *Провизор*. 2009. № 1-2. С. 32–35.
6. Гехт А.Б. Ишемический инсульт: вторичная профилактика и основные направления фармакотерапии в восстановительном периоде // *Consilium medicum*. 2001. № 5. С. 227–232.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // *Consilium medicum*. 2003. Специальный выпуск. С. 18–25.
8. Moln r P., Erd S. Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltage-gated Na⁺ channels in rat cortical neurons // *European Journal of Pharmacology*. 1995. Vol. 273 (3). P. 303–306.
9. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients // *Arzneim-Forschung*. 1992. Vol. 42 (4). P. 425–427.
10. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мультимодальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы СОКОЛ (Сравнительная оценка эффективности кавинтона и общепринятых схем лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012. № 12. С. 20–30.
11. Guly s B., T th M., Schain M., Airaksinen A., Vas ., Kostulas K., Lindstr m P., Hillert J., Halldin C. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: A PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [11C]vinpocetine // *Journal of the Neurological Sciences*. 2012. Vol. 320 (1-2). P. 110–117.
12. Zhao Y., Yu J., Li Q., Ma C., Lu C., Xiao B. TSPO-specific ligand Vinpocetine exerts a neuroprotective effect by suppressing microglial inflammation // *Neuron Glia Biol*. 2011. Vol. 7 (2-4). P. 187–197.
13. Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа «КАЛИПСО» // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. № 12. С. 49–52.
14. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы «ГЛОБУС» (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. № 5. С. 33–38.
15. Ковальчук В.В. Медико-социальная реабилитация пациентов после инсульта: Практическое руководство. СПб. – М., 2013. 87 с.
16. Ковальчук В.В., Хафизова Т.Л., Галкин А.С. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. № 11. С. 61–66.

Инъекции ботулотоксина – революционный метод терапии двигательных нарушений

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

д.м.н. С.Л. Тимербаева

Для цитирования. Тимербаева С.Л. Инъекции ботулотоксина – революционный метод терапии двигательных нарушений // РМЖ. 2015. № 24. С. 1441–1445.

Открытие способности ботулинического токсина (БТ), продуцируемого грамотрицательной облигатной анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*, блокировать холинергическую трансмиссию в нервно-мышечном соединении положило начало эпохе ботулинотерапии. Из 8 (A – B – C₁ – C₂ – D – E – F – G) серологически различных типов БТ 7 (A – B – C₁ – D – E – F – G) называются нейротоксинами в связи с тропностью к нервной системе. Ботулинический токсин типа А (БТА) – наиболее активный нейротоксин и самый сильный из известных человечеству ядов.

Ботулинические токсины продуцируются бактерией как белковые комплексы, содержащие нейротоксин в виде единой полипептидной цепочки, не обладающей токсическим действием, и ряда ассоциированных нетоксических белков. Под влиянием эндопептидаз полипептидная цепочка расщепляется на легкую, весом 50 кДа, и тяжелую, весом 100 кДа, цепи, объединенные дисульфидной связью (рис. 1) [1]. Таким образом, собственно токсин образуется в процессе посттрансляционной модификации белка. Тяжелая цепь БТА имеет высокое сродство к специфическим акцепторам на пресинаптической мембране холинергических терминалей мотонейронов, участвуя в этапе связывания БТА с выбранной мишенью. Легкая цепь обладает цинк-зависимой протеазной активностью и в цитоплазме нейронов разрушает один из транспортных белков – синаптосомальный ассоциированный белок 25 (SNAP-25), осуществляющий экзоцитоз ацетилхолина, что делает невозможным высвобождение этого медиатора в синаптическую щель, прерывает нервно-мышечную передачу.

Локальное введение БТА в лечебных дозах приводит к развитию дозозависимой хемоденервации и долго-

временному расслаблению мышц. Процесс реиннервации мышц происходит в среднем в течение 3–4 мес., определяя ширину «терапевтического окна» БТА.

Ботулинотерапия обычно хорошо переносится больными, побочные эффекты немногочисленны, обратимы и представлены в основном локальной слабостью близлежащих к месту инъекции мышц. Соблюдение разработанных на основе клинического опыта правил применения БТА позволяет сохранить чувствительность пациентов к БТА на протяжении длительного периода лечения.

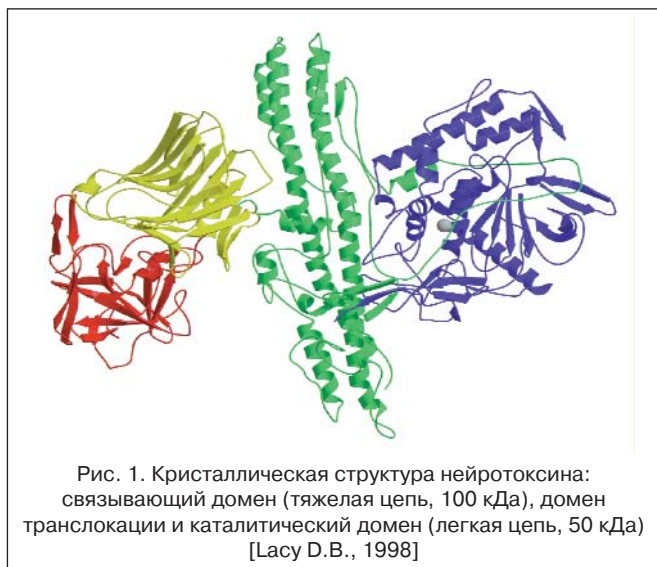
Хемоденервационный эффект БТА, сопровождающийся миорелаксацией, совершил революцию в лечении двигательных расстройств. Сегодня препараты, созданные на основе БТА, применяются в самых различных областях медицины: неврологии, офтальмологии, урологии, гастроэнтерологии, гинекологии, косметологии и др. Инъекции БТА стали методом выбора для лечения ряда тяжелых, резистентных к традиционной терапии состояний, таких, например, как фокальные дистонии (спастическая кривошея, блефароспазм и др.).

История отечественной ботулинотерапии началась в декабре 1994 г., когда в НИИ неврологии РАМН был проведен обучающий курс инъекциям БТА (Ботокс®) у больных с фокальными формами первичной дистонии. С января 1997 г. первый препарат БТА Ботокс® стал доступен для клинического применения.

В настоящий момент в РФ зарегистрированы 5 препаратов БТА: Ботокс® (onabotulinumtoxinA) («Аллерган», США), Диспорт® (1999) (abobotulinumtoxinA) («Ипсен», Франция), Лантокс® (2005) (Ланжоусский институт биологической продукции, Китай), Ксеомин (2008) (incobotulinumtoxinA) («Мерц фарма», Германия) и Релатокс® (2012) («Микроген», РФ). Опыт ФГБНУ НЦН лечения больных препаратами БТА сегодня составляет тысячи эффективных инъекций. Основными показаниями к применению БТА являются двигательные расстройства, а именно фокальные формы дистонии и спастичность [2–5].

Лидером по клинической востребованности является препарат БТА Диспорт®, разрешенный к применению в РФ (регистрационный номер П №011520/01 от 15.08.2011 г.) по показаниям: блефароспазм, гемифациальный спазм, спастическая кривошея, спастичность руки после инсульта у взрослых, динамическая деформация стопы, вызванная спастичностью у детей с церебральным параличом (ДЦП) с 2-летнего возраста.

В состав данного препарата входит токсин-гемагглютининовый комплекс в виде лиофилизированного порошка во флаконе активностью 500 и 300 мышиных единиц (ЕД) (активность 1 ЕД равна летальной дозе LD50). Локальное его введение вызывает химическую денервацию мышц, находящихся в состоянии патологического напряжения, что приводит к их расслаблению.



Изучению эффективности и безопасности терапии Диспортом различных форм двигательных расстройств посвящены многочисленные клинические и плацебо-контролируемые исследования, в т. ч. с российским участием, показавшие выраженный клинический эффект и хорошую переносимость однократных и повторных курсов инъекций [6–19].

При любых двигательных нарушениях, будь то дистония, постинсультная спастичность, ДЦП и др., цель ботулинотерапии состоит не только в уменьшении тяжести заболевания, но и в улучшении качества жизни пациента. Данное положение лежит в основе современной индивидуальной стратегии лечения для удовлетворения потребностей пациентов.

Ботулинотерапия дистонии

A.J. Lees et al. первыми представили результаты лечения фокальных дистоний Диспортом, а именно цервикальной дистонии (ЦД), ларингеальной дистонии и дистонических спазмов мышц руки [20]. Авторы пришли к выводу об эффективности инъекций 500 ЕД препарата, проявлявшейся в виде устойчивого уменьшения дистонических гиперкинезов и отчетливого анальгетического эффекта. A.J. Lees et al. не нашли корреляции между дозой БТА и частотой наиболее серьезного нежелательного явления при терапии им – дисфагии.

Известно, что эффект препаратов БТА дозозависим, в связи с чем ряд исследований были посвящены определению оптимальной эффективной дозы Диспорта. W. Roewe et al. методом проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого дозоранжирующего испытания на тщательно отобранной гомогенной группе больных с ЦД установили эффективную дозу препарата в диапазоне 250–1000 ЕД [7]. Авторы отметили дозозависимость эффекта, однако с целью снижения частоты побочных реакций при удовлетворительном клиническом улучшении рекомендуют начинать лечение с 500 ЕД Диспорта, титруя дозу в соответствии с достигнутым эффектом и чувствительностью пациента.

Проведенное в Германии и Австрии проспективное открытое многоцентровое исследование ставило своей целью оценить эффективность и безопасность введения Диспорта у пациентов с ЦД в соответствии со стандартизированным алгоритмом лечения, включавшим 3 основных этапа: определение основного типа и вторичного компонента кривошеи, выявление признаков гипертрофии грудино-ключично-сосцевидной мышцы [21]. Использование данного простого алгоритма помогло выбрать эффективную дозу препарата в соответствии с индивидуальными потребностями пациента и достичь не только клинического улучшения, но и снижения боли и улучшения качества жизни. Результаты исследования подтвердили универсальность стандартной дозы БТА 500 ЕД, не зависящей в начале лечения от тяжести заболевания. Клинические исследования, построенные на принципах доказательной медицины, поддерживают обоснованность применения начальной дозы препарата 500 ЕД с дальнейшей ее коррекцией при необходимости.

W. Roewe и T. Entner также отметили дозозависимость эффекта БТА. Пациенты, получившие 1000 ЕД Диспорта с целью лечения ЦД, демонстрировали более значительное и продолжительное улучшение без четкой зависимости при этом анальгетического эффекта от величины дозы препарата [22].

Залог успеха ботулинотерапии зависит в том числе от постановки реалистичных целей. Многомерный подход к лечению БТА включает обсуждение потребностей

и ожиданий пациентов и определение клиницистами долгосрочных задач терапии. В международном многоцентровом неинтервенционном проспективном исследовании с российским участием эффективности лечения препаратами БТА ЦД в реальной врачебной практике (INTEREST IN CD) использовали новое многофакторное определение эффекта терапии, основанное на 4 критериях:

1) выраженность эффекта – улучшение состояния $\geq 25\%$ по шкале тяжести ЦД TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) на пике эффекта;

2) длительность эффекта – ≥ 12 нед. между введением БТА и датой, когда пациент сообщил о клинически выраженном снижении эффекта, предполагающем необходимость повторного курса лечения;

3) хорошая переносимость лечения – отсутствие связанных с лечением тяжелых нежелательных явлений;

4) удовлетворенность пациента – «значимое улучшение» или «очень значимое улучшение» [5, 14].

Большинство наблюдавшихся больных (69%) получили инъекции Диспорта (500 ЕД). Почти в 1/3 случаев (28,6%) отмечались хорошие результаты оценки мультифакторных критериев: уменьшение тяжести СК по шкале TWSTRS на 25% у 73,6% пациентов, отсутствие тяжелых нежелательных явлений у 97,5% больных, «значимое» и «очень значимое» улучшение по оценке 69,8% пациентов. Данное исследование подтвердило и расширило понимание высокой степени эффективности и безопасности инъекций БТА, а полученные результаты еще раз напомнили о клинической значимости использования многофакторного подхода к лечению в повседневной практике врача.

Немецкая исследовательская группа во главе с проф. K.R. Kessler представила фундаментальный обзор результатов первого длительного наблюдения (более 5 лет) за большим числом пациентов с ЦД, получивших более 6 инъекций БТА [8]. Данное исследование отчетливо показало, что БТА характеризуется высокой эффективностью в лечении ЦД даже на протяжении длительного периода времени. После нескольких первых введений препарата большинство больных отмечали значительное улучшение состояния. Препарат был эффективен в лечении как простых форм кривошеи, так и более сложных клинических случаев. На основе проведенного исследования K.R. Kessler et al. рекомендовали соблюдать межинъекционный интервал более 10 нед. (предпочтительно 12 нед.) и применять как можно более низкие дозы БТА.

Долгосрочные эффективность и безопасность лечения Диспортом ЦД тестировали также в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом испытании с российским участием [13]. Исследование продемонстрировало уменьшение симптомов ЦД после однократного введения 500 ЕД препарата в пораженные мышцы шеи. Эффективность была достигнута в отношении как первичных (боль, тяжесть клинических симптомов, нетрудоспособность, самооценка), так и вторичных критериев. Результаты исследования подтвердили, что 500 ЕД являются безопасной и эффективной дозой для пациентов с ЦД.

Публикация F. Grandas et al. обобщила первый опыт лечения Диспортом большого числа пациентов с блефароспазмом (БСП) [23]. Авторы дали детальную характеристику больных по параметрам семейной отягощенности, клинических симптомов, течения болезни, методов терапии и т. д. Эффективность терапии БСП БТА составила более 75% с почти полным прекращением спазма у 1/3 больных. Улучшение состояния пациентов сохра-

БУДЬ СОБОЙ



Новая перспектива для пациентов с постинсультной спастичностью

ДИСПОРТ® – основной компонент

программы реабилитации пациентов со спастичностью, способствует восстановлению
активных и пассивных движений у пациентов, что повышает их независимость в повседневной жизни^{1,2}



Регистрационный номер: ПН011520/01

ИНСТРУКЦИЯ

Регистрационный номер: ПН011520/01 от 15.08.2011, ЛП 001486 от 08.02.2012

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 500 ЕД/300 ЕД.

Состав: активное вещество: один флакон содержит комплекс ботулинический токсин типа А – геммагглютинин 500 ЕД/300 ЕД*

Вспомогательные вещества: альбумин человека – 125 мкг, лактозы моногидрат – 2,5 мкг

*ЕД единица активности фирмы.

Механизм действия: токсин Clostridium botulinum тип А блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, что приводит к снятию мышечного спазма в области введения препарата.

Показания к применению: лечение блефароспазма, гемифациального спазма, спастической кривошеи, спастичности руки после инсульта, гиперкинетических складок (мимических морщин) лица у взрослых, лечение динамической деформации стопы, вызванной спастичностью, у детей с церебральным параличом с 2-х летнего возраста, лечение гипергидроза подмышечной области.

Противопоказания: беременность, период грудного вскармливания, острая фаза заболеваний, повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата.

Меры предосторожности при применении: лечение препаратом должно проводиться специалистами, имеющими опыт в диагностике и лечении подобных состояний и прошедшими подготовку по проведению лечения. Пациенты, получающие Диспорт® в терапевтических дозах, могут испытывать общую мышечную слабость. С осторожностью следует вводить Диспорт® больным с нарушениями функций глотания и дыхания, так как данные нарушения могут быть усугублены вследствие распространенного действия токсина на соответствующие мышцы. Больные и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть предупреждены о необходимости срочного обращения к врачу в случаях возникновения нарушений глотания, речи и дыхания. Иные риски причинения вреда здоровью содержатся в инструкции по применению препарата.

Условия хранения и транспортирования: всеми видами крытого транспорта при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать.

Диспорт® нельзя выдавать на хранение пациенту.

Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска: препарат отпускается, хранится и применяется исключительно в специализированных учреждениях.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по применению.

¹ Royal College of Physicians. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. 2009. (Королевский колледж врачей. Лечение спастичности у взрослых с применением ботулинического токсина. 2009) <https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/spasticity-in-adults-management-botulinum-toxin.pdf>.

² Jean-Michel Gracies et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. Lancet Neurol 2015, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-4422\(15\)00216-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-4422(15)00216-1) (Проф. Грасье и соавторы. Оценка эффективности и безопасности применения АББотулинического токсина для лечения гемипареза у взрослых пациентов после травмы и инсульта. Ланцет. Неврология, 2015)

Информация предназначена для специалистов. Информация по препарату предоставляется в соответствии с пп. 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 препарат, направьте, пожалуйста, свои претензии 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 pharmasovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999 30 28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700 40 25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

ООО «ИПСЕН»

Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 19. Тел.: +7 (495) 258 54 00; факс: +7 (495) 258 54 01. E-mail: dysport.moscow@ipsen.com

нялось в период до 9–10 нед. и более. Нежелательные реакции были, как правило, локальными и преходящими. Накопленный авторами опыт лечения БСП Диспортом позволил утверждать, что данный терапевтический метод является лучшим из тех, которые можно предложить больным.

J.S. Elston et al. опубликовали результаты длительного (7 лет) лечения Диспортом БСП и гемифациального спазма [24]. Представленные результаты подтвердили высокую эффективность данного вида терапии, сохранявшуюся при проведении до 40 введений БТА. Авторы считают инъекции токсина лучшим методом лечения БСП и опровергают мнение о снижении эффективности терапии при долгосрочном применении.

J. Wissel et al. представили первый опыт эффективного (76%) лечения Диспортом дистонии руки, а именно писчего спазма (ПС), положив начало широкой востребованности ботулинотерапии при данной фокальной форме заболевания [25].

C. Cordivari et al. обобщили предварительный опыт использования ЭМГ-контролируемого введения Диспорта в лечении дистонии руки [26]. Достигнутая мышечная релаксация привела к значительному уменьшению боли и улучшению функционального статуса больных. ЭМГ-контроль инъекций БТА позволил избежать появления нежелательных явлений и был рекомендован авторами к применению в клинической практике. Сегодня использование ЭМГ-контролируемого введения БТА признано необходимым условием проведения успешной ботулинотерапии фокальных форм дистонии [27].

На протяжении достаточно длительного периода времени проводились сопоставительные исследования препаратов БТА с целью установления конверсионного коэффициента. T. Odergren et al. изучали эквивалентность доз Ботокса и Диспорта с помощью двойного слепого метода [6]. Полученные результаты показали, что больные с ЦД, лечение которых проводили клинически установленными дозами Ботокса и в 3 раза большими дозами Диспорта, имели аналогичное улучшение состояния и не выявили статистически значимых различий профилей безопасности. Таким образом, авторы пришли к заключению, что 1 ЕД Ботокса клинически эквивалентна 3 ЕД Диспорта. Подобные исследования продолжаются до настоящего времени, хотя сегодня признано, что все препараты индивидуальны и уникальны, в связи с чем не нуждаются в пересчете доз [28, 29].

Ботулинотерапия спастичности

Локальные инъекции БТА для лечения спастичности способны улучшить положение конечности, пассивные и активные движения, уменьшить спазмы, повысить качество жизни пациентов.

Современные тенденции назначения ботулинотерапии при спастичности включают:

- 1) случаи уже развившейся спастичности;
- 2) резистентность к другим методам лечения;
- 3) раннее прогрессирование спастичности;

4) применение БТА с диагностическими целями (помогает отличить истинную спастичность от анкилоза или мышечно-сухожильной контрактуры).

В дискуссии о сроках начала ботулинотерапии остается открытым вопрос раннего лечения спастичности. Однако понятие превентивного действия БТА на развитие спастичности является привлекательным. В настоящее время меньшее число экспертов стали бы лечить пациентов с высоким риском появления спастичности. Этот показатель заметно увеличивается при использо-

вании БТА с исследовательской целью. Изменение «градиента готовности» – показатель прогресса современной практики от клинических показаний к исследовательским и, наоборот, регресс стремления лечить выраженную или резистентную спастичность.

Публикации европейских авторов посвящены применению Диспорта при спастичности руки вследствие перенесенного инсульта [9, 11]. Выполненные по рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому протоколу исследования полностью соответствовали принципам доказательной медицины. Полученные результаты согласуются по параметрам эффективности и безопасности терапии постинсультной спастичности Диспортом. Дозы препарата 1000 и 1500 ЕД приводили к достоверному улучшению состояния пациентов в сравнении с применением плацебо. Эффективность терапии проявлялась снижением спастичности сгибателей предплечья, тем самым уменьшалась степень инвалидизации больных. По показателям переносимости лечения не наблюдалось статистической разницы между группами активного лечения и плацебо, что свидетельствовало в пользу безопасности терапии БТА. По мнению авторов, повышение эффективности лечения возможно при условии оптимизации сопутствующих методов терапии.

Целью исследования ULIS (Upper Limb International Survey) явилась документация клинических профилей и терапевтических ожиданий у больных со спастичностью руки, которым было необходимо проведение инъекций БТА [11]. 974 больных из 31 страны, в т. ч. России, получили инъекции 500–800 ЕД Диспорта по поводу спастичности руки. К целям лечения относились улучшение активной функции в первые 3 мес. от начала спастичности и пассивной функции в хронической стадии (>3 мес.) заболевания. Восстановление пассивной функции способствовало предотвращению контрактур, облегчению соблюдения гигиены и одевания. Улучшение активной функции проявлялось в сжатии кисти, освобождении «руки-помощника». Основная сопутствующая терапия была представлена физиотерапией, оккупационной терапией и шинированием. Для оценки ответа на лечение применялась пациент-ориентированная шкала достижения индивидуальных целей (Goal Attachment Scale (GAS)).

В международном постмаркетинговом многоцентровом наблюдательном проспективном продолженном исследовании ULIS-II с российским участием был продемонстрирован высокий процент успешного ответа на терапию БТА в лечении спастичности верхней конечности в повседневной реальной клинической практике [30, 31]. Результаты исследования ULIS-II позволили обобщить информацию о международной клинической практике применения БТА в лечении постинсультной спастичности руки и подтвердили эффективность ботулинотерапии. У подавляющего большинства пациентов инъекции БТА позволяли добиться как клинического эффекта в виде снижения мышечного тонуса, так и функциональных результатов, а именно улучшения пассивной и активной функции верхней конечности, что способствовало улучшению качества жизни.

Недавно завершившееся многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование 500–1000 ЕД Диспорта в лечении постинсультной спастичности руки с российским участием еще раз продемонстрировало эффективность лечения в виде снижения тонуса мышц руки (сгибатели локтя, кисти, пальцев), увеличения объема активных движений и клинического улучшения состояния больных с гемипарезом

[18]. В последующих испытаниях планируется изучить результаты повторных курсов инъекций с акцентом на активные движения, измерение ко-контракции инъецированных мышц и оценку состояния функции руки как основного показателя эффективности лечения.

В целом современная клиническая практика доказательно демонстрирует высокий терапевтический потенциал БТА в виде отчетливого уменьшения уровня спастичности, улучшения функциональных возможностей и повышения качества жизни больных с благоприятным профилем безопасности. Пациент-ориентированная тактика реабилитации с использованием ботулинотерапии станет ведущей составляющей будущих исследований инвалидизирующей спастичности.

Модификация структуры препарата

Современный этап ботулинотерапии характеризуется новациями в области модификации структуры препаратов БТА, нацеленными на повышение как эффективности, так и безопасности лечения, прежде всего при их долгосрочном применении.

В используемом в клинической практике препарате Диспорт® 500 и 300 ЕД в состав лиофилизированной формы комплекса «ботулинический токсин типа А – гемагглютинин» (ВТХ-А-НАС) входят лактоза (наполнитель) и сывороточный альбумин человека. Разработка заменителей полученного из плазмы альбумина как вспомогательного вещества для медицинских препаратов рекомендуется Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМЕА), в связи с чем был разработан готовый к использованию раствор для инъекций. В состав данной лекарственной формы не входят такие вспомогательные вещества, как сывороточный альбумин человека или лактоза. В процессе разработки новой, готовой к использованию лекарственной формы эти вещества были заменены растительными и синтетическими вспомогательными веществами, поддерживающими активность БТА в жидкой лекарственной форме.

В исследованиях на животных моделях проводилось сравнение жидкой формы Диспорта и лиофилизата для приготовления инъекций, не выявившее различий в фармакодинамических эффектах и иммуногенности данных препаратов.

Первое многоцентровое проспективное рандомизированное исследование 3-й фазы с периодами двойного слепого и открытого лечения и использованием активного и плацебо-контроля у больных с ЦД показало сопоставимость клинической эффективности 2 лекарственных форм Диспорта: порошок (флаконы по 500 ЕД) и жидкая форма (готовый к использованию раствор для инъекций) после 1 цикла лечения, а также краткосрочной и долгосрочной эффективности и безопасности новой формы препарата Диспорт® после нескольких циклов лечения.

Заключение

К основным преимуществам широко применяющегося в неврологической практике препарата Диспорт® можно отнести высокую эффективность и длительный период лечебного воздействия. Оптимальные дозы для 1 инъекционной сессии отработаны в клинических исследованиях при лечении различных заболеваний. Диспорт® представляет собой оригинальный препарат, единицы действия которого являются специфическими, а количество единиц, определенное как лечебная доза, различно для Диспорта и других препаратов, содержащих БТА. Пик эффекта достигается после 1-й инъекции

и поддерживается при повторных инъекционных сессиях без потери достигнутого улучшения. Диспорт® занимает позицию российского лидера по накопленному клиническому опыту в неврологии, количеству зарегистрированных неврологических показаний и производимых инъекционных сессий с постоянно обновляемым профилем безопасности.

Литература

1. Lacy D.B., Tepp W., Cohen A.C. et al. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity // *Nat. Struct. Biol.* 1998. Vol. 5 (10). P. 898–902.
2. Тиммербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Левин О.С. Лечение экстрапирамидных расстройств ботулотоксинами. // *Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению* / под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002. С. 567–577.
3. Тиммербаева С.Л. Ботулинический токсин типа А (Диспорт®) – новое слово в клинической нейрфармакологии // *Фарматека. Неврология, психиатрия.* 2005. Т. 112. № 17. С. 40–46.
4. Тиммербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Дисс. ... докт. мед. наук. 2013.
5. Тиммербаева С.Л., Хасанова Д.Р., Коренко Л.А., Бельская Г.Н. Результаты лечения российской группы пациентов в рамках международного наблюдательного исследования «Факторы, определяющие ответ пациентов с идиопатической цервикальной дистонией на терапию ботулиническим токсином типа А // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115. № 5. С. 52–56.
6. Odegren T., Hjalason H., Kaakkola G. et al. A double blind randomized, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia // *JNNP.* 1998. Vol. 64. P. 6–12.
7. Poewe W., Deuschl G., Nebe A. et al. What is optimal dose if botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind placebo controlled, dose ranging study using Dysport® // *JNNP.* 1998. Vol. 64 (1). P. 13–17.
8. Kessler K.R., Skutta M., Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency // *J. Neurol.* 1999. Vol. 246. P. 265–274.
9. Bakheit A.M., Thilman A.F., Ward A.B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke // *Stroke.* 2000. Vol. 31 (10). P. 2402–2406.
10. Bakheit A.M., Fedorova N.V., Skoromets A.A. et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. Vol. 75 (11). P. 1558–1561.
11. Bakheit A.M., Zakine B., Maisonneuve P. et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey // *Int. J. Rehabil. Res.* 2010. Vol. 33 (3). P. 199–204.
12. Pittock S.J., Moore A.P., Hardiman O. et al. A double-blind randomized placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke // *Cerebrovasc. Dis.* 2003. Vol. 15 (4). P. 289–300.
13. Truong D., Brodsky M., Lew M. et al. The efficacy of Dysport® (botulinum toxin Type A) for the treatment of cervical dystonia: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // *Parkinsonism and related disorders.* 2010. Vol. 16. P. 316–323.
14. Misra V.P., Enter E., Zakine B. et al. Factors influencing response to Botulinum toxin type A in patients with idiopathic cervical dystonia: results from an international observational study // *BMJ. Open.* 2012. Vol. 2 (3). P. 1–8.
15. Rosales R.L., Chua-Yap A.S. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity // *J. Neural. Transm.* 2008. Vol. 115 (4). P. 617–623.
16. Mordin M., Masquel C., Abbott C., Copley-Merriman C. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *BMJ Open.* 2014. Vol. 16. № 4 (10).
17. Dashtipour K., Chen J.J., Walker H.W., Lee M.Y. Systematic literature review of abobotulinumtoxinA in clinical trials for adult upper limb spasticity // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2015. Vol. 94 (3). P. 229–238.
18. Gracies J.M., Brashear A., Jech R. et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomized controlled trial // *Lancet Neurol.* 2015. Vol. 14 (10). P. 992–1001.
19. Yun J.Y., Kim J.W., Kim H.T. et al. Dysport and Botox at a ratio of 2.5:1 units in cervical dystonia: a double-blind, randomized study // *Mov. Disord.* 2015. Vol. 30 (2). P. 206–213.

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

Боль в спине при фасеточном синдроме: controversии или консенсус?

К.м.н. Ю.Э. Азимова, к.м.н. М.Б. Нувахова, профессор А.П. Рачин

Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва

Для цитирования. Азимова Ю.Э., Нувахова М.Б., Рачин А.П. Боль в спине при фасеточном синдроме: controversии или консенсус? // РМЖ. 2015. № 24. С. 1446–1448.

Боль в спине является многофакторным заболеванием, и все больше исследователей и практикующих врачей обращают внимание на патологию фасеточных суставов как источник дорсалгии. Несмотря на то, что синдром впервые был описан в 1911 г. Golthwaite [16], консенсуса по диагностическим критериям и методам ведения пациентов не существует до настоящего времени. По данным разных исследований, распространенность фасеточного синдрома (ФС) в структуре причин боли в спине составляет от 5 до 90%, этот показатель существенно зависит от использующихся критериев диагностики [8, 12, 22, 24, 25, 30, 31, 36]. В крупных исследованиях с более строгими критериями отбора показано, что распространенность ФС среди пациентов с болью в спине составляет 5–15% [14, 26, 32, 38]. Во всех крупных исследованиях показано, что распространенность ФС существенно возрастает с возрастом.

Фасеточные суставы являются парными и расположены сверху и снизу каждого тела позвонка, формируя основные суставные поверхности вдоль его диска, что обеспечивает движение позвоночника. Фасеточный сустав – истинный диартроидальный сустав, имеющий суставной хрящ и синовиальную капсулу с большим количеством ноцицепторов. В патогенезе ФС участвуют хроническое воспаление, микротравматизация сустава и повышенная нагрузка на сустав при дегенерации межпозвонкового диска. Дальнейшее прогрессирование приводит к нарушению подвижности, подвывихам, нестабильности и спондилолистезу. Может возникать стеноз межпозвонкового отверстия, отмечаться развитие корешковой боли [2].

Клиническая картина ФС характеризуется прежде всего аксиальной болью, локализованной паравертебрально с 2 сторон. Боль тупая, характерна иррадиация в область бедра или паховую область. Боль от верхних поясничных фасеточных суставов иррадирует в переднебоковую поверхность бедра, а от нижних поясничных фасеточных суставов – в заднюю поверхность бедра. Иррадиация боли ниже колена не характерна для ФС и является важным дифференциально-диагностическим критерием с корешковой болью [28].

Специфических объективных симптомов ФС не существует. Диагноз ставится на основании обследования двигательной функции. Так, наибольшая нагрузка на нижние поясничные суставы происходит во время наклона вбок и разгибания, при этом боль у пациента усиливается. На основании нейроортопедического обследования Revel [38] сформулировал критерии болевого синдрома при патологии фасеточных суставов:

- боль не усиливается при:
 - кашле, чихании, натуживании;
 - выпрямлении из положения флексии;

- разгибании с ротацией;
- гиперэкстензии;
- уменьшается при сгибании.

В дальнейшем экспертным советом [43] были выделены другие наиболее чувствительные критерии ФС:

- положительный эффект от блокады фасеточного сустава;
- локализованная двусторонняя боль в поясничной области;
- отсутствие корешковых симптомов;
- усиление боли при нажатии на область фасеточного сустава или поперечный отросток;
- боль возникает при разгибании, наклоне в сторону;
- болезненный мышечный спазм в области пораженного сустава;
- боль не иррадирует ниже колена;
- боль уменьшается при флексии;
- радиологические признаки дегенерации фасеточных суставов.

Как и в случае неспецифической боли в спине, при дифференциальной диагностике ФС необходимо прежде всего обращать внимание на симптомы – «красные флажки». К таким симптомам относятся: нарушение тазовых функций, анестезия промежности, нижний парализ (синдром конского хвоста), лихорадка, сыпь, иммуносупрессия (инфекция), длительный прием кортикостероидов, травма, остеопороз (перелом), начало после 50 лет, онкологические заболевания в анамнезе, необъяснимое снижение веса (опухоль), немеханический характер боли, нарастание или отсутствие улучшения в течение 6 нед., очаговый неврологический дефицит: прогрессирующий или выраженный. Также при дифференциальной диагностике аксиальной боли рассматриваются дискогенная боль, дисфункция крестцово-подвздошного сочленения, миофасциальный синдром.

Наиболее чувствительным дифференциально-диагностическим критерием ФС является положительный эффект лечебно-диагностической блокады. Инъекция проводится под рентгенологическим контролем внутрь сустава, или блокируется нерв, иннервирующий фасеточный сустав. Частота ложноположительных результатов составляет 15%, ложноотрицательных – 11% [10, 21]. Ложноположительные эффекты связывают с действием «сухой» пункции на миофасциальные триггеры, распространением локального анестетика в другие ткани, плацебо-эффектом. Ложноотрицательные результаты могут быть обусловлены повреждением суставной капсулы иглой, особенностями расположения медиальной ветви, абсорбцией активного препарата.

Лечение пациентов с ФС в идеальных условиях должно осуществляться мультидисциплинарной коман-

дой специалистов и включать фармакотерапию, когнитивно-поведенческую психотерапию, лечебную гимнастику, физиотерапевтические процедуры, а также интервенционные методы (рис. 1). Интересно, что, несмотря на высокую чувствительность и специфичность в качестве диагностической процедуры, блокады приносят лишь временный терапевтический эффект. Так, в исследовании Carette et al. эффективность блокады активным препаратом и плацебо через 6 мес. статистически не различалась (22 и 10% соответственно) [7]. В 2 наблюдательных исследованиях было показано, что анальгетическое действие блокад сохраняется в течение лишь 3 мес. [13, 35]. Эффективность радиочастотной абляции, несмотря на ее широкое распространение для лечения боли в спине, также является дискуссионной. В метаанализе 6 контролируемых исследований было показано несомненное преимущество радиочастотной абляции перед плацебо [9]. Тем не менее продолжительность ее эффекта невелика. Так, в исследовании Gallagher et al. [15] эффект через 6 мес. был достоверно лучше, чем в группе плацебо, лишь в популяции пациентов, ответивших положительно на диагностическую блокаду. В другом исследовании van Kleef et al. продолжительность эффекта радиочастотной абляции составила 12 мес. [42]. Было предложено несколько методик хирургического лечения ФС, однако их эффективность не была доказана в контролируемых исследованиях. Таким образом, интервенционные методы обладают ограниченной продолжительностью эффекта, и необходимы другие, консервативные, методы ведения пациентов с ФС.

Поскольку специальных аналитических исследований эффективности консервативного лечения ФС не проводилось, эксперты предлагают экстраполировать рекомендации для неспецифической боли в спине и остеоартроза на модель ФС. Однако даже международные или национальные рекомендации содержат неоднозначные данные (табл. 1). Так, Американская коллегия ревматологов рекомендует использовать пероральные или местные НПВС как средства первой линии [18]. Согласно рекомендациям Европейской лиги против ревматизма, местные НПВС могут использоваться на любой стадии, пероральные НПВС – при

неэффективности парацетамола [19]. Международное общество по изучению остеоартрита не рекомендует местные НПВС при ФС, а пероральные НПВС – при значимых коморбидных заболеваниях [27]. Европейское общество клинических и экономических аспектов остеоартрита и Национальный институт надлежащей клинической практики (Великобритания) рекомендуют использовать местные НПВС вместе с парацетамолом и хондропротекторами, а при неэффективности – пероральные НПВС [6]. Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, НПВС применяют в случае неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления. При сильной боли в суставах лечение следует начинать сразу с НПВС. НПВС применяются в минимальной эффективной дозе, назначаются на максимально короткие сроки [4]. Согласно всем международным рекомендациям, при высоком гастроинтестинальном риске предпочтительны селективные ингибиторы ЦОГ-2, тогда как назначения неселективных НПВС необходимо избегать. При высоком кардиальном риске предпочтителен напроксен, необходимо избегать назначения высоких доз ибупрофена, диклофенака и селективных ингибиторов ЦОГ-2. При высоком ренальном риске назначение любых НПВС нежелательно.

Скепсис экспертов по отношению к симптоматическим лекарственным средствам замедленного действия (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SySADOA)) значительно уменьшился в последние годы. Это связано с накоплением данных исследований, показавших эффективность хондропротекторов как для профилактики прогрессирования заболевания, так и для снятия болевого синдрома. В 2 контролируемых исследованиях внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты приводило к уменьшению болевого синдрома и улучшению функции сустава [34, 40]. В то же время международные рекомендации по использованию хондроитин сульфата и глюкозамина исключительно противоречивы – от самой высокой степени доказательности до полной неэффективности. Положительное действие на восстановление хрящевой ткани препаратов хондроитин сульфата и глюкозамина, доказанное при помощи рентгенологических методов, было выявлено в 5 плацебо-контролируемых исследованиях [17, 20, 29, 33, 37]. Такое расхождение связано с рядом причин: недоступностью хондропротекторов в ряде стран, отсутствием стандартов в отношении дозы, длительности приема и показателей эффективности, гетерогенностью пациентов в исследованиях. Так, в одном исследовании с негативным результатом доза глюкозамина составила 500 мг 3 р./сут вместо рекомендованной производителем 1500 мг 1 р./сут, что повлияло на фармакокинетические свойства препарата [5]. В то же время Кохрейновский обзор [41] 20 контролируемых исследований показал уменьшение болевого синдрома на 28% при приеме глюкозамина по сравнению с плацебо и улучшение двигательной функции на 21%, что было статистически значимым. Необходимо подчеркнуть, что в контролируемых исследованиях анальгетический эффект SySADOA у пациентов с остеоартритом сопоставим с таковым при приеме анальгетиков, однако развивается гораздо позже – через 6–12 мес. от начала приема [11]. Таким образом, препараты группы SySADOA обладают несомненным терапевтическим эффектом, однако он развивается в течение месяцев, также для реализации эффекта необходимо строго придерживаться инструкции по приему

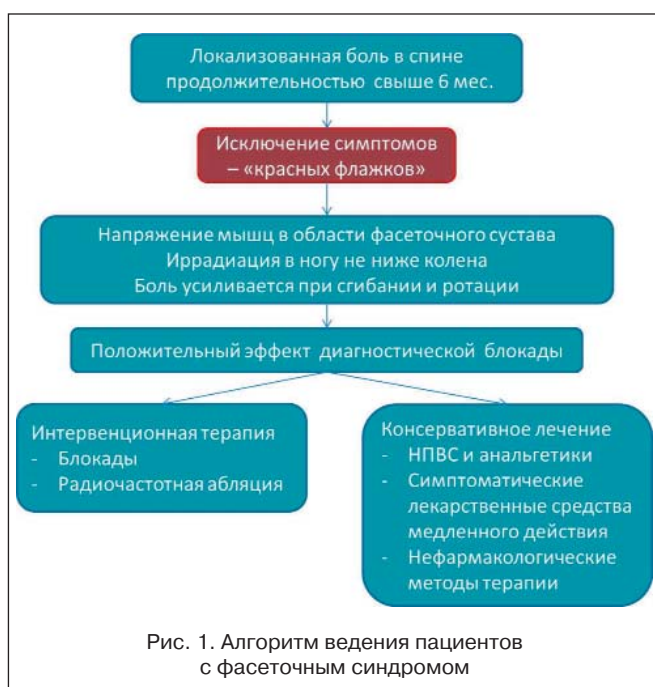


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с фасеточным синдромом

Таблица 1. Рекомендации международных и национальных обществ по лечению остеоартрита

Метод	Американская коллегия ревматологов (ACR)	Европейская лига против ревматизма (EULAR)	Международное общество по изучению остеоартрита (OARSI)	Европейское общество клинических и экономических аспектов остеоартрита (ESCEO)	Национальный институт надлежащей клинической практики (NICE)	Ассоциация ревматологов России
НПВС перорально	Первая линия терапии	При неэффективности парацетамола	Не рекомендованы при значимой коморбидности	При неэффективности парацетамола и хондропротекторов	При неэффективности парацетамола или местных НПВС	При неэффективности парацетамола и сильной боли
Местные НПВС	Первая линия терапии	На любой стадии	Только при остеоартрозе колена	Вместе с парацетамолом и хондропротекторами при недостаточной эффективности	Первая линия, в сочетании с парацетамолом	Только при остеоартрозе коленей и кистей
Опиаты						Для купирования острой боли
Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты	При неэффективности других видов лечения	Существуют доказательства эффективности	Только при ОА колена	Только для дополнительной терапии		Может применяться для уменьшения боли
Хондроитин сульфат / глюкозамин сульфат	Рекомендовано не использовать	Самая высокая степень доказательности (1A) и самый высокий уровень рекомендаций (A)	Неубедительные данные в отношении профилактики, не эффективен при болевом синдроме	Рекомендованы для комплексной терапии		Рекомендованы для уменьшения боли и улучшения функции сустава

средств. В исследовании Л.И. Алексеевой с соавт. [1] на примере использования препарата Терафлекс, содержащего 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата, было показано, что терапевтический эффект отмечается как при непрерывном приеме, так и при курсовом (3 мес. – прием, 3 мес. – перерыв, 3 мес. – прием), однако при курсовом приеме во время перерыва болевой синдром возобновлялся.

Насколько возможно экстраполировать данные эффективности модифицирующих средств замедленного действия на суставы позвоночника? Выводом недавно проведенного метаанализа [39] стало то, что в настоящее время, несмотря на множество проведенных исследований (148 работ), большинство из них имеют методологические недостатки. В условиях рутинной клинической практики специалисты отмечают несомненный эффект, улучшаются показатели оценочных шкал боли и функциональной активности, однако нейровизуализационные критерии эффективности на настоящий момент не разработаны.

Так, в одном из исследований [3] изучалась эффективность **Терафлекса** у пациентов с остеохондрозом. В исследование вошли 40 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника с острыми и хроническими болями различной интенсивности. Значимое улучшение состояния с регрессом болевого синдрома отмечалось у 75% больных. У 20% больных уменьшалась интенсивность болевого синдрома, эффект отсутствовал лишь у 5% больных. В том же исследовании было показано, что при сочетании Терафлекса с НПВС анальгетический эффект наступал в 2 раза быстрее, а потребность в терапевтических дозах НПВС снижалась.

Немедикаментозные методы лечения в обязательном порядке должны включаться в схемы лечения пациентов с ФС. Одним из базовых методов, включенных во все рекомендации, является обучение пациентов, в т. ч. врач должен дать рекомендации по изменению образа жизни, снижению веса и физическим нагрузкам, по приему лекарственных средств. Имеют доказательную базу и рекомендованы к применению тепловые процедуры, чрескожная электронейростимуляция, акупунктура [4]. Когнитивно-поведенческая психотерапия является неотъемлемой частью ведения пациентов с болевыми синдромами, в т. ч. и при ФС. Применение дополнительных ортопедических приспособлений или поясов недостаточно изучено.

Таким образом, ФС является распространенной причиной боли в спине, однако недостаточно диагностируется. Существуют определенные методологические сложности диагностики и ведения пациентов с патологией фасеточных суставов. Лечебные блокады и радиочастотная абляция высокоэффективны, но эффект проходит со временем. Пролонгированный эффект дает использование симптоматических лекарственных средств замедленного действия (например, Терафлекса), что позволяет замедлить прогрессирование заболевания, уменьшить потребность пациентов в НПВС и отсрочить инвазивные манипуляции.

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

ТЕРАФЛЕКС®



Последовательная помощь суставам:
уменьшение боли, улучшение подвижности!

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

- уменьшение боли с первых дней применения¹
- одновременно обезболивающий и хондропротективный эффект³
- увеличение приверженности пациентов терапии²

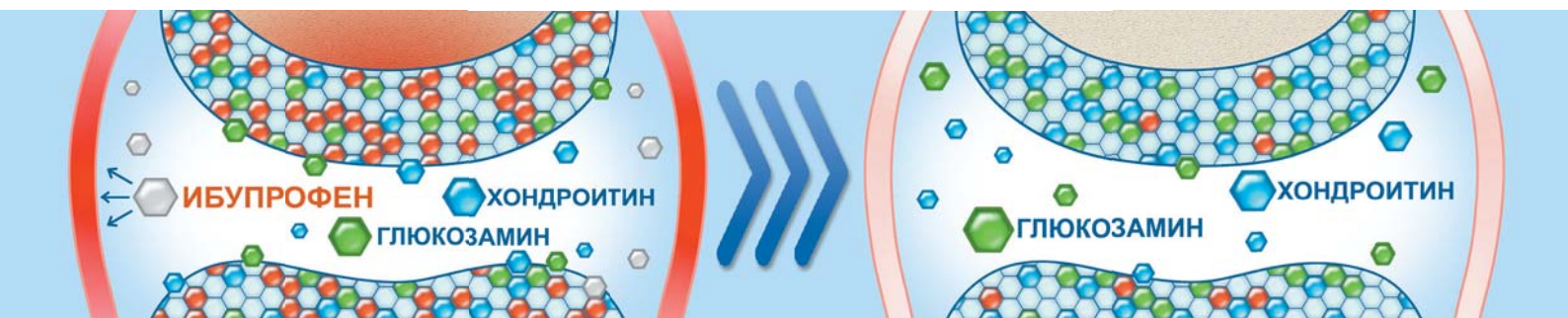
ТЕРАФЛЕКС®:

- комбинация эффективных доз глюкозамина и хондроитина⁵
- замедление прогрессирования остеоартроза⁴
- уменьшение приема НПВС⁴

20 дней
2 капсулы 3 раза в сутки*

+

90 дней
1 капсула 2-3 раза в сутки**



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

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



Терафлекс® 1 капсула содержит:

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

*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, язвенный колит). Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух. Подтвержденная гиперкалиемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина – менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Период после проведения аортокоронарного шунтирования. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. Побочное действие: При применении 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. Отпуск из аптек – без рецепта. **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 (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Отпуск из аптек – без рецепта.

1. D.R. Mehlisch, J/Int J Clin Pract, January 2013, 67 (Suppl. 178), 3-8. 2. Зюнова Е.В. // Эффективная фармакотерапия 56/2014. С. 18–22. 3. Светлова М.С., И.В. Хейфец // PMX. Т. 18. №24, 2010. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс. 5. M Hochberg et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 22 (2014) S7–S56.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Эффективность и безопасность Церебролизина у пациентов с эпилепсией, имеющих когнитивные нарушения

Профессор А.С. Котов

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

Для цитирования. Котов А.С. Эффективность и безопасность Церебролизина у пациентов с эпилепсией, имеющих когнитивные нарушения // РМЖ. 2015. № 24. С. 1450–1454.

Введение

Те или иные когнитивные нарушения описаны у большинства пациентов любого возраста с любыми формами эпилепсии [1, 2]. Среди всех причин, ведущих к когнитивному снижению у пациентов с эпилепсией, можно выделить 3 основные группы:

- заболевание или состояние, поражающее головной мозг и являющееся причиной как приступов, так и когнитивных нарушений (например, травма, инсульт, энцефалит, диффузная энцефалопатия и т. д.);
- прямое негативное воздействие приступов на когнитивные функции (например, мнестические нарушения у пациентов с височными приступами);
- негативное влияние на когнитивные функции антиэпилептических препаратов (АЭП) (например, фенобарбитала) [3].

Разумеется, в реальной клинической практике все 3 фактора, как правило, действуют параллельно, и точно установить «удельный вес» каждого из них не представляется возможным. Следует учитывать, что помимо вышеизложенных факторов обуславливать когнитивное снижение у пациента с эпилепсией может параллельно протекающий паталогический процесс, не связанный с эпилепсией, но ведущий к интеллектуально-мнестическому снижению (например, различные формы деменции), хотя в этом случае вопрос о том, связана ли эпилепсия с дементирующим процессом или нет, во многих случаях остается дискуссионным.

Для коррекции когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией используются несколько типов воздействий:

- ликвидация причины приступов (например, хирургия эпилепсии);
- подавление приступов АЭП;
- назначение АЭП с условно нейтральным или позитивным влиянием на когнитивные функции [4];
- применение препаратов для лечения деменции;
- терапия неспецифическими ноотропными препаратами, способными влиять на энергетический обмен, микроциркуляцию, нейропластичность, процессы нейротрансмиссии и т. д. По некоторым данным, ряд этих препаратов может снижать частоту эпилептических приступов [5, 6].

Целью нашей работы было изучение влияния Церебролизина на когнитивные функции и частоту приступов у пациентов с эпилепсией, имеющих когнитивные нарушения.

Материалы и методы

Среди пациентов старше 18 лет, обратившихся за помощью к эпилептологу, было проведено тестирование с использованием опросника MoCA. Критериями включения в исследование были:

- достоверный диагноз эпилепсии (клинические и инструментальные данные, подтверждающие или не противоречащие диагнозу «эпилепсия»);
- наличие у пациента когнитивных нарушений (оценка ≤ 25 баллов по MoCA);
- стабильная терапия АЭП на протяжении не менее 3 мес. до визита к врачу;
- регулярная фиксация пациентом всех приступов на протяжении не менее 3 мес. до визита к врачу.

Основными критериями, ограничивающими число пациентов, которых можно было включить в исследование, были стабильная терапия АЭП и регулярный учет приступов на протяжении 3 мес. до визита к врачу.

Клиническая практика показывает, что большинство пациентов (особенно не наблюдающихся у эпилептолога на регулярной основе) либо совсем не ведет учет приступов, либо фиксирует только «тяжелые» (генерализованные судорожные) приступы. Еще более затруднен учет приступов у лиц с когнитивными нарушениями (они попросту забывают отмечать прошедшие приступы в дневнике приступов). Единственным способом преодолеть это ограничение было включение в исследование пациентов с относительно редкими (обычно не чаще 1 р./мес.) и стереотипными приступами, наличие которых пациенты или их родственники фиксировали, обводя числа в карманном календаре.

Стабильная терапия одним и тем же (одними и теми же) АЭП в одинаковой дозе на протяжении не менее 3 мес. до визита была необходимым условием потому, что смена препаратов или их дозировки могли сами по себе влиять на частоту приступов и/или когнитивный статус пациентов. Как и следовало ожидать, большинство пациентов, получающих льготные АЭП, сталкивались с регулярной дженерической заменой препаратов, что в ряде случаев вело к изменению дозировки используемого лекарства и нередко – к ухудшению переносимости терапии.

Таким образом, «типичным портретом» пациента – кандидата на участие в исследовании был следующий набор параметров:

Таблица 1. Количество приступов у пациентов за предшествующие назначению терапии 3 месяца (n=24)

День – 90 – день – 60	День – 50 – день – 30	День – 29 – день – 0
37	45	29

- Длительное наблюдение у эпилептолога, предшествующее назначению Церебролизина (больной осознавал необходимость регулярного ведения дневника приступов и делает это сам или с помощью родственников).

- Стабильное течение заболевания с относительно редкими и нетяжелыми приступами.

- Удовлетворенность текущей терапией и нежелание ее менять (что гарантирует стабильность приема АЭП и, следовательно, нивелирует влияние смены АЭП на когнитивный статус и частоту приступов).

- Получение льготных препаратов (как правило, карбамазепина и вальпроатов), что обуславливает регулярные визиты к эпилептологу «для получения новых заключений на выдачу лекарств».

В соответствии с обычной практикой проведения клинических исследований у пациентов с эпилепсией в исследование не были включены пациенты с тяжелыми психическими нарушениями, некомплаентностью, тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации, процессуальными поражениями головного мозга (растущие опухоли или текущие воспалительные процессы в головном мозге).

Результаты и обсуждение

В рамках специализированного эпилептологического приема было выявлено 24 пациента, удовлетворяющих вышеприведенным критериям. Всем больным был рекомендован Церебролизин 10,0 в/в ежедневно № 10 или 5,0 в/м ежедневно № 20. Назначение препарата осуществлялось в строгом соответствии с показаниями к назначению, указанными в инструкции к препарату:

- болезнь Альцгеймера;
- синдром деменции различного генеза;
- хроническая цереброваскулярная недостаточность;
- ишемический инсульт;
- травматические повреждения головного и спинного мозга.

При этом основным показанием к назначению препарата, как и следовало ожидать, был второй пункт – «синдром деменции различного генеза». Отметим, что в исследование не были включены пациенты, с детства страдающие отставанием в нервно-психическом развитии или когнитивными нарушениями.

Также следует подчеркнуть, что эпилепсия не является противопоказанием к назначению Церебролизина (хотя в противопоказаниях и указан эпилептический статус). Однако эпилептический статус представляет собой принципиально иное состояние, чем дискретные самокупирующиеся эпилептические приступы [7].

Потенциальная польза от назначения Церебролизина у пациентов с эпилепсией может быть обусловлена механизмом действия препарата, а именно стимуляцией нейропластичности за счет эффекта, аналогичного воздействию нейротрофических факторов [8].

На основании дневников, которые вели пациенты в предшествующие 3 мес., было вычислено общее количество приступов (табл. 1).

При тестировании по шкале МоСА все пациенты имели относительно умеренное когнитивное снижение (укладываясь в интервал 14–25 баллов), причем у 20 больных из 24 оценка составляла > 18 баллов. Тем не менее на основании клинической картины заболевания и результатов выполнения конкретных заданий в структуре теста МоСА больные были разделены на несколько подгрупп:

- Пациенты пожилого возраста, имеющие нарушения памяти с трудностями узнавания и неэффективностью подсказок ранее заученных слов, относительную сохранность речи, гнозиса и праксиса (n=3). Данная группа пациентов имела клиническую картину ранней стадии деменции альцгеймеровского типа (далее – подгруппа с деменцией альцгеймеровского типа).

- Пациенты любого возраста с наличием очагового поражения головного мозга (травматического, сосудистого, воспалительного или опухолевого генеза и коррелирующего с локализацией поражения нейрокогнитивного дефицита (n=9)). В данной группе больных поражения теменной доли, например, ассоциировались с нарушением пространственного мышления и абстракции, лобной доли – с трудностями выполнения произвольных движений и/или речевыми нарушениями и т. д. (далее – подгруппа с органическим поражением головного мозга). Следует пояснить, что в данную подгруппу был включен пациент, перенесший операцию удаления опухоли мозга без признаков продолженного роста опухоли, таким образом, его включение в исследование не противоречило критериям исключения.

- Пациенты молодого возраста с тяжелой эпилепсией, возникшей вследствие перенесенного вирусного энцефалита герпетической этиологии (n=2). Больные из данной подгруппы, по данным теста МоСА, имели нарушения мнестических функций, что, очевидно, было связано с двусторонним поражением гиппокампов вследствие перенесенного герпетического энцефалита [9] (далее – подгруппа с последствиями герпетического энцефалита). Для пациентов данной подгруппы были характерны относительно частые приступы (до 10 в месяц, иногда – серийные), что вносило «основной вклад» в суммарное количество приступов, указанное в таблице 1.

Таблица 2. COMPLAINTS OF PATIENTS (n=24)

	Визит 1 (стартовый)			Визит 2 (через 1 месяц)			Визит 3 (через 3 месяца)		
	Дневник	МоСА	Назначение Церебролизина	Дневник	МоСА	Получали Церебролизин	Дневник	МоСА	Выполнили все процедуры исследования
Подгруппа с деменцией альцгеймеровского типа	3	3	3	3	3	3	2	2	2
Подгруппа с органическим поражением головного мозга	9	9	9	5	7	6	5	6	5
Подгруппа с последствиями герпетического энцефалита	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Подгруппа с криптогенной эпилепсией	10	10	10	6	7	4	5	5	4
Всего	24	24	24	15	18	14	13	14	12

• Пациенты молодого и зрелого возраста с резистентной криптогенной эпилепсией, отсутствием патологических изменений головного мозга по данным МРТ и негрубым снижением по нескольким когнитивным доменам ($n=10$), причем эти нарушения встречались в различных комбинациях. Можно предположить, что причинами заболевания у большинства из этих пациентов были генетические причины, нарушения метаболизма или микроструктурные поражения головного мозга, не имеющие, за исключением приступов, грубых клинических проявлений и оставшиеся нераспознанными на современном этапе развития лабораторных, инструментальных и клинических методов диагностики (далее – подгруппа с криптогенной эпилепсией).

После стартового визита, во время которого производилось назначение Церебролизина, пациентам были рекомендованы повторные визиты через 1 и 3 мес. для оценки клинического состояния, изучения дневника приступов и повторного тестирования по МоСА (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, полностью выполнили все процедуры исследования лишь 12 пациентов из 24. Интересно отметить, что все 12 пациентов предпочли в/в введение Церебролизина по 10 мл № 10, инъекции обычно выполнялись в поликлинике или дневном стационаре по месту житель-

ства. Ни в одном случае пациенты не предъявляли жалобы на побочные эффекты, предположительно связанные с применением Церебролизина.

Данные о динамике изменения частоты приступов и баллов по шкале МоСА у этих 12 пациентов приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у большинства пациентов существенной динамики в исследуемых параметрах не отмечалось.

При оценке частоты приступов ее значительное увеличение отмечалось в течение 1-го месяца наблюдения (между визитами 1 и 2) только у пациента № 5 из подгруппы с органическими поражениями головного мозга и у пациента № 1 из подгруппы с криптогенной эпилепсией. При этом у пациента № 5 3 приступа произошло в течение 4 дней после 6-й по счету инъекции Церебролизина, никаких явных причин для учащения приступов у этого пациента не было. У пациента № 1 произошла серия ночных приступов через 5 дней после прекращения введения Церебролизина, пациент связывал эту серию приступов со «стрессом» и «полнолунием».

В интервале между визитами 2 и 3 (в этом периоде пациенты уже не получали Церебролизин) учащение приступов отмечалось прежде всего у пациента № 3 из

Таблица 3. Динамика изменения оцениваемых параметров ($n=12$)

	Визит 1 (стартовый)		Визит 2 (через 1 месяц)		Визит 3 (через 3 месяца)	
	Дневник (от 90 до 0)	МоСА	Дневник (от 1 до 30)	МоСА	Дневник (от 31 до 90)	МоСА
Подгруппа с деменцией альцгеймеровского типа						
Пациент 1	1	22	0	20	1	21
Пациент 2	3	19	1	19	0	17
Среднее число приступов за 1 мес. на 1 пациента	0,7		0,5		0,25	
Средний балл по МоСА ($n=2$)		20,5		19,5		19
Подгруппа с органическим поражением головного мозга						
Пациент 1	4	24	0	24	2	25
Пациент 2	2	21	0	20	0	21
Пациент 3	1	25	2	26	1	26
Пациент 4	0	20	0	21	0	20
Пациент 5	3	24	5	26	3	26
Среднее число приступов за 1 мес. на 1 пациента	0,7		1,4		0,6	
Средний балл по МоСА ($n=5$)		22,8		23,4		23,6
Подгруппа с последствиями герпетического энцефалита						
Пациент 1	25	24	9	23	13	23
Среднее число приступов за 1 мес. на 1 пациента	8,3		9		6,5	
Средний балл по МоСА ($n=1$)		24		23		23
Подгруппа с криптогенной эпилепсией						
Пациент 1	3	21	9	20	4	18
Пациент 2	2	19	0	19	1	19
Пациент 3	7	23	4	21	27	22
Пациент 4	2	24	0	29	0	28
Среднее число приступов за 1 мес. на 1 пациента	1,2		3,25		4	
Средний балл по МоСА ($n=4$)		21,75		22,25		21,75
Все пациенты ($n=12$)						
Всего приступов ($n=12$)	53		30		52	
Среднее число приступов за 1 мес. на 1 пациента	1,5		2,5		2,2	
Средний балл по МоСА ($n=12$)		22,2		22,3		22,2

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

препарат с доказанным нейротрофическим действием

Нейропротекция

Нейропластичность

Нейрогенез

Нейротрофичность

Церебролизин® Нейровосстановление

Рег. уд. П. N013827/01 от 08.07.2007 Р. Украина



«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1
Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Церебролизин® (Cerebrolysin®). Регистрационный номер: П N013827/01. Раствор для инъекций (ампулы и флаконы). 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, хроническая цереброваскулярная недостаточность, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей, гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата; острая почечная недостаточность; эпилептический статус. В период беременности и кормления грудью применять с осторожностью. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и др. Крайне редко отмечались аллергические реакции, проявляющиеся головной болью. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ. А-4866 Унтерах, Австрия, Европа.

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.

подгруппы криптогенной эпилепсии. В данном клиническом случае серийные фокальные приступы (18 приступов в течение 5 суток, из них 3 – с вторичной генерализацией) были, безусловно, связаны с резкой отменой фенобарбитала и попыткой одномоментного перехода на вальпроаты (данные рекомендации были даны пациенту врачом из поликлиники по месту жительства). Некоторое учащение приступов отмечалось также у пациента №1 из подгруппы с последствиями герпетического энцефалита, однако для этого пациента и ранее было характерно волнообразное течение эпилепсии с периодическими сериями ночных судорожных приступов, возникающими «из-за стресса» или без видимых причин.

Можно предположить, что те 12 из 24 пациентов, которые явились на все визиты и выполнили все процедуры, имели относительно более тяжелое течение эпилепсии с более частыми приступами, чем в определенной степени и объяснялась их комплаентность.

Таким образом, из всех пациентов, завершивших исследование, учащение приступов, которое теоретически могло быть связано с Церебролизин, отмечалось лишь у пациента № 5 из подгруппы с органическими поражениями головного мозга (после 6-й по счету инъекции Церебролизина), во всех остальных 11 случаях учащения приступов либо не было, либо оно заведомо не было связано с исследуемым препаратом.

Изменение когнитивных функций у пациентов, как уже отмечалось выше, зависело не только от исследуемого препарата, но и от органических изменений головного мозга, а также частоты и тяжести приступов.

Обращает на себя внимание тенденция к некоторому повышению результативности по результатам теста МоСа на 2-м визите по сравнению с 1-м и на 3-м по сравнению со 2-м у пациентов из подгруппы с органическими изменениями головного мозга. Можно предположить, что повторные тестирования сопровождалось меньшим стрессом (пациент выполнял задание повторно и меньше волновался), а также возможностью запомнить и учесть предыдущие ошибки (в случае, если пациенты не страдали мнестическими нарушениями) [10].

Тем не менее в подгруппе деменции альцгеймеровского типа наблюдалась тенденция к снижению баллов по МоСа, что, очевидно, было связано с прогрессированием альцгеймеровского процесса.

В подгруппах с герпетическим энцефалитом и криптогенной эпилепсией результаты тестирования на разных визитах практически не изменялись.

Статистически достоверных различий по частоте приступов на разных визитах не было выявлено ни в одной подгруппе ($p > 0,05$).

Выводы и заключение

Согласно полученным данным, лечение Церебролизин не ведет к учащению эпилептических приступов, флуктуация частоты приступов среди обследованных была связана или с особенностями течения заболевания (в большинстве случаев), или с неадекватным режимом применения АЭП.

На фоне лечения Церебролизин имеет тенденция к улучшению показателей по тесту МоСа у пациентов с органическим поражением головного мозга и к снижению – у пациентов с альцгеймеровской деменцией, что в первом случае может быть связано с индукцией процессов нейропластичности, а во втором – с необратимым дегенеративным процессом, лежащим в основе заболевания.

Литература

1. Bourgeois B.F. Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy // *Epilepsia*. 1998. Vol. 39 (9). P. 913–921.
2. Dodrill C.B. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy // *Prog Brain Res*. 2002. Vol. 135. P. 399–407.
3. Brunbech L., Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents // *Drugs*. 2002. Vol. 62 (4). P. 593–604.
4. Banks G.K., Beran R.G. Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients // *Clin Exp Neurol*. 1991. Vol. 28. P. 230–237.
5. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Вальдман Е.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Крикова Е.В., Авакян Г.Г., Чуканова А.С., Стойко М.И., Савенков А.А. Экспериментальная и клиническая эпилептология // *Эпилепсия*. 2010. № 4. С. 41–54.
6. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Авакян Г.Н., Юцкова Е.В. Возможности применения ноотропных препаратов в комплексном лечении эпилепсии (обзор литературы) // *Эпилепсия*. 2013. № 2. С. 24–30.
7. Карлов В.А. Эпилептический статус. М.: Медицина, 1974.
8. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2011. Vol. 20 (4). P. 310–8.
9. Donaire A., Carreno M., Agudo R., Delgado P., Bargall N., Setoa X., Boget T., Raspall T., Falip M., Rumi J., Pintor L., Maestro I. Presurgical evaluation in refractory epilepsy secondary to meningitis or encephalitis: bilateral memory deficits often preclude surgery // *Epileptic Disord*. 2007 Jun. Vol. 9 (2). P. 127–133.
10. Chiti G., Pantoni L. Use of Montreal Cognitive Assessment in patients with stroke // *Stroke*. 2014 Oct. Vol. 45 (10). P. 3135–3140. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004590.

Острый болевой синдром в фокусе дегенеративно-дистрофического континуума заболеваний позвоночника и суставов

К.м.н. И.А. Золотовская, профессор И.Е. Повереннова

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования. Золотовская И.А., Повереннова И.Е. Острый болевой синдром в фокусе дегенеративно-дистрофического континуума заболеваний позвоночника и суставов // РМЖ. 2015. № 24. С. 1455–1458.

В данной статье обсуждается вопрос коррекции острого болевого синдрома (БС) у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и суставов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. На сегодняшний день, по данным отдельных наблюдательных исследований, проводимых в Российской Федерации, 65–69% случаев всех БС – это боли, связанные с патологией опорно-двигательной системы, а именно позвоночника и суставов, в виде как острого, так и хронического вариантов течения. Острая боль в спине является крайне актуальной проблемой для врачей различных специальностей на этапе первичной медико-санитарной помощи. Необходимость верификации диагноза у пациента с острой болью в спине с исключением жизнеугрожающих состояний, онкологической и острой соматической патологии не вызывает сомнения. В клинической практике должен применяться алгоритм диагностики именно с учетом возможных заболеваний и состояний, требующих оказания специализированной помощи.

Вместе с тем у большинства пациентов, обращающихся в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) с жалобами на боль в спине, боль носит прогностически благоприятный характер и обусловлена дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. При этом, по нашему мнению, следует отметить, что дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника – это наднозологический термин, использование которого абсолютно правомочно с точки зрения понимания комплекса патофизиологических изменений в анатомических структурах позвоночника. Этот комплекс включает в себя в первую очередь изменения в связочном, су-

ставном, мышечно-сухожильном аппарате позвоночника, которые возникают в том числе и как патофункциональные возрастные изменения.

Мы предлагаем использовать термин «дегенеративно-дистрофический континуум», определяя им имеющийся процесс, связанный с возрастом, качественными изменениями анатомических структур позвоночника, играющих значительную роль в формировании БС. Важно отметить, что саму причину возникновения у пациента боли на уровне того или иного отдела позвоночника в реальной клинической практике врач далеко не всегда может определить даже с использованием широко распространенных методов лучевой и ультразвуковой диагностики. Решение вопроса определяется в первую очередь возможностями врача в определении тактики лечения, приоритетных лекарственных средств (ЛС), их комбинаций, сочетания с нефармакологическими методами лечения для коррекции БС. В случае острой боли в спине это чрезвычайно актуально, т. к. первоочередная задача – эффективное купирование БС. С учетом высокой распространенности боли в спине с благоприятным прогнозом на фоне адекватной терапии повышение эффективности лечения пациентов с острой болью в спине на этапе первичного звена здравоохранения является неотъемлемым компонентом оказания помощи таким больным.

Наиболее часто встречающиеся причины болей в спине:

1. Неспецифические причины, связанные с неадекватной физиологической позой, мышечной перегрузкой, переохлаждением, переутомлением, резким нестереотипным движением.
2. Компримирование нервного корешка (радикулопатия), стеноз позвоночного канала – 10–15% случаев.
3. Специфические причины (онкологическая патология, заболевания внутренних органов, туберкулез) – 1–2% случаев.

Показатель	Группа 1 (n=151)	Группа 2 (n=227)
Мужчины (n/%)	84 (55,7%)	58 (25,6%)
Женщины (n/%)	67 (44,3%)	169 (74,4%)
Средний возраст, Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	42,3 (35,9–47,5)	59,4 (56,2–65,1)
Социальный статус:		
Работающий (n/%)	147 (97,4%)	71 (31,3%)
Пенсионер (n/%)	-	133 (58,5%)
Инвалид (n/%)	7 (4,6%)	33 (13,7%)

Показатель	Группа 1 (n=151)	Группа 2 (n=227)	p
ВАШ, баллы (см)	8,1	7,6	p<0,05
p<0,05 – достоверные различия			

4. Патология суставов позвоночника: дугоотростчатых суставов, крестцово-подвздошного сочленения [1].

Боли в спине в зависимости от длительности их существования можно разделить на:

- острые – длительностью менее 2–4 нед.;
- подострые – до 12 нед.;
- хронические – как правило, длительностью более 12 нед.

Рентгенография или нейровизуализация (компьютерная или магнитно-резонансная томография) позволяет врачу верифицировать структурные изменения позвоночника и сопоставить их с имеющейся клинической картиной. В первую очередь следует обратить внимание на описание изменений суставов между телами позвонков, т. к. дегенеративно-дистрофические изменения, распознаваемые на макроуровне, развиваются именно в суставном аппарате, формируя так называемый остеоартроз (остеоартрит) фасеточных суставов [2]. В большом проценте случаев формирование острого БС, особенно без явных клинических признаков компримирования корешка, связано именно с этой патологией. Сам процесс возрастных изменений в фасеточных суставах позвоночника под влиянием ряда провоцирующих факторов приводит к развитию острого БС в сочетании с миофасциальным компонентом и высокой вероятностью хронизации боли.

Боль в спине – наиболее частая причина обращения в ЛПУ к врачам-специалистам различных профилей. Методом случайной выборки проведен ретроспективный анализ 378 амбулаторных карт пациентов, обратившихся с острой болью в спине первично в текущем календарном году. Средний возраст пациентов составил 56,2 (32,8–73,1) года, из них лица в возрасте до 50 лет – 39,9% (n=151), старше 50 лет – 60,1% (n=227). Гендерная характеристика больных: 236 женщин (62,4%) и 142 мужчины (37,6%). Был проведен более дифференцированный анализ в соответствии с возрастным критерием у больных ≤50 лет (группа 1) и >50 лет (группа 2) (табл. 1). Пациенты обеих групп не имели достоверных различий по визуальной аналоговой шкале для изучения боли (ВАШ). Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют лишь о менее выраженном БС у пациентов группы 2.

Таблица 3. Характеристика групп больных в соответствии с наличием соматической патологии в анамнезе (n/%)

Заболевание	Пациенты ≤ 50 лет (n=151)	Пациенты > 50 лет (n=227)
АГ	16 (10,4%)	179 (78,9%)
ИБС	4 (2,6%)	21 (9,3%)
СД	3 (1,9%)	29 (12,8%)
ОА	5 (3,3%)	44 (19,4%)
ФП	2 (1,3%)	13 (5,7%)
ХОБЛ	2 (1,3%)	9 (3,9%)
БА	4 (2,6%)	5 (2,2%)
ХБП	3 (1,9%)	11 (7,3%)
ЯБ в анамнезе	3 (1,9%)	10 (4,4%)
Гастрит хронический	5 (3,3%)	48 (21,1%)
Всего:	47 (31,1%)	369 (162,5%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, ОА – остеоартроз, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ХБП – хроническая болезнь почек, ЯБ – язвенная болезнь

Таким образом, среди лиц <50 лет из вышеперечисленных заболеваний на 1 больного приходилось 0,3 болезни, тогда как в другой группе существенно больше – 1,6. Обращает на себя особое внимание наличие высокого процента случаев АГ (78,9%), хронического гастрита (21,1%), ОА (19,4%) и СД (12,8%) среди лиц > 50 лет (табл. 3). Наличие столь значимой коморбидности, а также перечня уже принимаемых лекарственных средств требует от врача определенной ответственности за тактику выбора медикаментозной коррекции острого БС.

Далее был проведен анализ интервала, характеризующего время от начала заболевания до обращения в лечебное учреждение. Данные представлены в таблице 4. Большинство больных из обеих групп обратились в ЛПУ в течение 2 сут от начала развития БС. При этом следует отметить, что в течение 1-х сут обратившихся было больше среди пациентов группы 1. Этот факт, на наш взгляд, можно связать как с более высоким порогом болевой чувствительности у лиц старших возрастных групп, так и с тем обстоятельством, что пациенты группы 1 нуждались еще и в решении вопроса экспертизы трудоспособности, т. к. в 97,4% случаев являлись работающими.

Данный анализ был проведен с целью определения социально-демографического «портрета» пациента, обращающегося в амбулаторное лечебное учреждение с острым БС. При не отличающемся уровне боли 2 группы больных показали существенные различия в социальном плане, что было ожидаемо. Таким образом, гендерные различия, время обращения в ЛПУ и, самое главное, наличие выраженной соматической патологии являются существенными моментами для врача в отношении выбора оптимальной тактики лечения, направленной в первую очередь на быстрое купирование БС. По нашему мнению, быстрое купирование боли одинаково необходимо и для пациентов <50 лет, в первую очередь для восстановления работоспособности, и для больных >50 лет, краткосрочная эффективная медикаментозная коррекция у которых позволит избежать лекарственных осложнений, обусловленных наличием у них коморбидной патологии.

Одним из наиболее эффективных ненаркотических лекарственных препаратов, предназначенных для купирования острого БС на этапе первичной медико-санитарной помощи, является кеторолак трометамин (Кеторол). Данный препарат относится к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) с широким спектром показаний для купирования сильной и умеренно выраженной боли.

Основные показания в соответствии с инструкцией:

- травмы;
- зубная боль;
- боли в послеродовом и послеоперационном периоде;
- онкологические заболевания;
- миалгия, артралгия, невралгия, радикулит;
- вывихи, растяжения;
- ревматические заболевания.

Таблица 4. Характеристика длительности болевого анамнеза до обращения в ЛПУ (n/%)

Длительность боли до обращения в ЛПУ	Группа 1 (n=151)	Группа 2 (n=227)
В течение 1-х сут	37 (24,5%)	33 (14,5%)
В течение 2-х сут	89 (58,9%)	151 (66,5%)
До 5 сут	14 (9,3%)	28 (12,3%)
Более 5 сут	11 (7,3%)	15 (6,6%)

Диагнозы в соответствии с МКБ-Х – в их структуре имеет место БС, для купирования которого возможно использование Кеторола:

- M07.3 Другие псориатические артропатии (L40.5+)
- M10.9 Подагра неуточненная
- M19.9 Артроз неуточненный
- M25.5 Боль в суставе
- M42.1 Остеохондроз у взрослых
- M45 Анкилозирующий спондилит
- M50-54 Другие дорсопатии
- M65.9 Синовит и тендосиновит неуточненный
- M71.9 Бурсопатия неуточненная
- M77.0 Медиальный эпикондилит
- M77.1 Латеральный эпикондилит
- M77.9 Энтезопатия неуточненная
- M79.0 Ревматизм неуточненный
- M79.1 Миалгия
- M79.2 Невралгия и неврит неуточненные
- R68.8.0* Синдром воспалительный
- T14.0 Поверхностная травма неуточненной области

тела

T14.3 Вывих, растяжение и повреждение капсульно-связочного аппарата сустава неуточненной области тела

T14.9 Травма неуточненная

Эффективность Кеторола была продемонстрирована в ряде клинических исследований, в т. ч. в сравнительных с другими НПВП. Также, с нашей точки зрения, представляют интерес данные, опубликованные в 2014 г., свидетельствующие о высокой эффективности кеторолака в сравнении с в/в введением лидокаина у пациентов с выраженным БС, обусловленным компримированием корешка на уровне поясничного отдела позвоночника [3].

Все это показывает высокую эффективность Кеторола в купировании острого БС. Получаемый клинический эффект обусловлен фармакодинамическим и фармакокинетическим профилем лекарственного препарата. Как и ряд других НПВП, Кеторол неселективно угнетает фермент циклооксигеназу (ЦОГ), тем самым уменьшая выработку простагландинов, участвующих в формировании практически любого БС. Обезболивающий эффект Кеторолака, сравнимый с таковым наркотических анальгетиков, обусловлен S-формой энантиомеров рацемической смеси. На сегодняшний день доказано представительство в организме человека фермента ЦОГ в 2 изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Эти изоформы имеют разную функциональную направленность и различаются по концентрации распределения в органах и тканях. Длительность использования НПВП и увеличение дозы в случае неэффективности обезболивания приводят к нарастанию их ингибирующей активности по отношению к ЦОГ-1 у неспецифических НПВП и ЦОГ-2 – у специфических. Этим будет обусловлена возможность появления побочных клинических эффектов. С учетом фармакокинетических особенностей препарата эффект обезболивания наступает быстро – в течение 20–30 мин. (в зависимости от метаболических особенностей организма и возрастного фактора). Период полувыведения при в/в и в/м введении составляет около 5 ч, у пожилых пациентов удлиняется до 7 ч. Установленная связываемость с белками плазмы – более 90%. Основной путь выведения Кеторола – через почки. Эти фармакокинетические и фармакодинамические параметры чрезвычайно важны при назначении препарата пожилым пациентам, а также лицам, имеющим нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации.

ANTI
PAIN
DR. REDDY'S
LIFE-SCIENCE

Dr.Reddy's



КЕТОРОЛАК
КЕТОРОЛ®

Купирование боли
любой
ИНТЕНСИВНОСТИ

- ▶ Стартовая терапия боли
- ▶ Быстрое начало действия
- ▶ Высокая безопасность при коротких курсах терапии

Разнообразие форм выпуска:

- раствор для внутривенного и внутримышечного введения
- таблетки №20
- гель для наружного применения 2%



Кеторол для в/в и в/м введения. РУ ЛП-001365 от 16.12.2011

Кеторол таблетки. РУ П N015823/02 от 03.06.2009

Кеторол гель для наружного применения, 2%. РУ ЛП-001080 от 02.11.2011

РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников.
Подробнее см. инструкцию по медицинскому применению препарата.

Режим дозирования при острой боли в спине: в/м 30 мг (1 мл), возможно через каждые 4–6 ч. Суточная доза не должна превышать 90 мг. Длительность инъекционной терапии – не более 5 сут. В случае уменьшения выраженности БС (снижение балла по ВАШ) в срок до 5 сут необходимо переходить на таблетированную терапию препаратом Кеторол, используя его в максимально эффективных дозах минимально по длительности: по 1 таблетке до 4 р./сут (максимальная суточная доза – 40 мг). Максимальная длительность использования Кеторола, как инъекций, так и таблеток – 5 сут. Обезболивающая терапия может включать также лекарственные средства в форме гелей, мазей, крема [4]. Эффективность локальной терапии обеспечивается способностью ЛС преодолевать кожный барьер и диффузией в окружающие ткани. Форма Кеторол гель – это НПВП для наружного применения с местным выраженным анальгезирующим и противовоспалительным эффектом. Локальная терапия, как правило, демонстрирует не только достаточный уровень обезболивания, но и высокую compliance всех групп больных. При местном применении Кеторол гель вызывает ослабление или исчезновение болей в месте нанесения геля, в т. ч. болей в суставах в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений. Повторно использовать препарат следует не ранее чем через 4 ч после предыдущего нанесения и не более 4 р./сут.

Выбор любого НПВП для лечения пациента с острым БС в рамках дегенеративно-дистрофического

континуума обозначен определенным алгоритмом действий и пониманием фармакокинетических особенностей ЛС [5]. В случае использования препарата Кеторол как в инъекциях, так и в таблетках и в форме геля основным преимуществом является быстрое купирование БС. Возможность прерывания патологического процесса, приводящего к хронизации боли и формированию длительного рецидивирующего БС в спине, крайне актуальна для пациентов любой возрастной категории: для лиц трудоспособного возраста – это уменьшение времени пребывания на больничном, для лиц старшей возрастной группы – сокращение времени приема НПВП, минимизация побочных эффектов с учетом наличия коморбидной патологии у этих больных.

Литература

1. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Конавалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 688 с.
2. Лучевая диагностика: учебник / под ред. Г.Е. Труфанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 496 с.
3. Tanen D.A., Shimada M., Danish D.C., Dos Santos F., Makela M., Riffenburgh R.H. Intravenous lidocaine for the emergency department treatment of acute radicular low back pain, a randomized controlled trial // J Emerg Med. 2014 Jul. Vol. 47 (1). P. 119–124. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.12.014. Epub 2014 Apr 24.
4. Никифоров А.С., Авакян Г.Н., Мендель О.И. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника / 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 272 с.
5. Повереннова И.Е., Золотовская И.А. К вопросу выбора оптимальной и безопасной фармакокоррекции боли в спине // Русский медицинский журнал. 2015. Т. 23. № 2. С. 89–92.

Вейновские чтения

5-6

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

ФЕВРАЛЯ 2016г.



Москва, Кутузовский проспект,
дом 2/1, строение 6

Конгресс-парк гостиницы
«Редиссон Ройал, Москва»

veinconference.paininfo.ru

Современные подходы к диагностике и лечению хронической ежедневной головной боли

Профессор **Н.Н. Спирин, Д.С. Касаткин**

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования. Спирин Н.Н., Касаткин Д.С. Современные подходы к диагностике и лечению хронической ежедневной головной боли // РМЖ. 2015. № 24. С. 1459–1462.

Головная боль – один из самых распространенных в популяции симптомов, значимо снижающих качество жизни и работоспособность [8]. В 2007 г. были опубликованы данные популяционного исследования, проводимого под эгидой Всемирной организации здравоохранения, по выявлению распространенности головной боли в мире [20], включившие в себя метаанализ 107 публикаций с 1982 по 2011 г. Анализируя распространенность головной боли в мире, было установлено, что она значимо чаще встречается в популяциях развитых стран Европы и Северной Америки (60%), по сравнению со среднемировой (45%), при этом отмечается существенное преобладание распространенности головной боли у женщин – 52% против 37% у мужчин. В России распространенность головной боли среди обратившихся на прием в поликлинику составляет около 37% [1].

Наиболее социально значимой и инвалидизирующей является хроническая ежедневная головная боль (ХЕГБ), объединяющая различные типы головной боли, которые возникают 15 и более раз в месяц на протяжении более 3 мес. Распространенность такого типа боли в развитых странах составляет 5–9% от всей женской популяции и 1–3% от популяции мужчин [19]. Важным аспектом является и тот факт, что 63% пациентов с хронической головной болью вынуждены в течение 14 и более дней в месяц принимать анальгетические средства [24], при этом в большинстве случаев наблюдаются признаки передозировки лекарственных средств, что дополнительно повышает риск развития осложнений [4].

Для упрощения дифференциальной диагностики ХЕГБ разделяется на боль с короткой продолжительностью, длящуюся до 4 ч, и длительную боль – продолжительностью свыше 4 ч [3]. К 1-й группе относят собственно первичные кратковременные головные боли и головные боли, связанные с вовлечением вегетативной нервной системы лица и головы. Ко 2-й, более распространенной группе, относят мигрень, в т. ч. трансформированную, хроническую головную боль напряжения (ХГБН) и гемикранию континуа (hemicrania continua).

Залогом эффективного лечения ХЕГБ является точное проведенная дифференциальная диагностика, позволяющая исключить вторичный характер головных болей и подтвердить нозологическую принадлежность данного типа боли. При оценке анамнеза, неврологического и соматического статуса следует обращать особое внимание на потенциальные предикторы вторичных болей, условно называемые «красными флагами».

К таковым, в частности, относятся:

– четкая клино-ортостатическая зависимость – появление или усиление головной боли при переходе в вертикальное или горизонтальное положение;

– головная боль провоцируется использованием пробы Вальсальвы – форсированным выдохом при закрытом носе и рте;

– внезапно впервые развившаяся интенсивная либо необычная головная боль;

– впервые появившаяся головная боль в возрасте старше 50 лет;

– наличие очаговой неврологической симптоматики;

– наличие травмы головы в ближайшем анамнезе;

– признаки системного заболевания (лихорадка, потеря массы тела, миалгии);

– отек диска зрительного нерва.

Наиболее частыми причинами вторичных головных болей являются повышение внутричерепного давления вследствие нарушения ликвородинамики (аномалия Арнольда – Киари) или объемного образования, наличие обструктивных апноэ сна, гигантоклеточный артериит, состояние после черепно-мозговой травмы и сосудистые аномалии (аневризмы и мальформации), реже внутричерепные гематомы. Использование дополнительных методов диагностики оправданно только в случае выявления у пациентов «красных флагов» [7], при этом более чувствительным в выявлении вторичного характера болей является метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). При отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение МРТ с контрастным усилением для повышения эффективности выявления объемных процессов. Применение нейровизуализационных методов при заведомо первичном характере головных болей нецелесообразно в силу отсутствия специфических симптомов поражения мозга. Использование электроэнцефалографии в диагностике головной боли также не является оправданным.

После исключения вторичного характера ХЕГБ рекомендовано использование критериев, рекомендованных Международной классификацией [3], для подтверждения нозологической формы головной боли.

ХЕГБ с короткой длительностью встречаются относительно редко, однако правильная диагностика этих состояний позволяет существенно улучшить качество жизни пациента. Головные боли, связанные с вовлечением вегетативной нервной системы лица и головы, включают в себя хроническую кластерную головную боль, пароксизмальную гемикранию и кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъектированием конъюнктивы и слезотечением (SUNCT). Экспериментальные и функциональные нейровизуализационные исследования показали, что данные состояния сопровождаются активацией тригемино-парасимпатического рефлекса с клиническими признаками вторичной симпатической дисфункции. Отличия

тельной особенностью данной группы является наличие латерализации (боли преимущественно односторонние), локализация в области глазницы, реже – в области лба и виска, а также сочетание с ипсилатеральным инъектированием конъюнктивы и/или слезотечением, заложенностью носа и/или ринореей, отеком века, потливостью лба или лица, миозом и/или птозом.

Другие первичные головные боли с короткой длительностью представлены гипнической болью (возникает во время сна, продолжается после утреннего пробуждения, чаще в возрасте старше 50 лет), кашлевой болью (головная боль возникает при кашле и проведении пробы Вальсальвы), головной болью физического напряжения (пульсирующая боль, резко усиливающаяся при физической нагрузке) и первичной колющей головной болью (острая боль в виске, темени или в области орбиты). Все нозологические формы данной группы имеют признаки наличия «красных флагов», а значит, могут быть выставлены как «диагноз отчаяния» только после полного исключения вторичного характера процесса, но и в этом случае они подлежат дальнейшему динамическому наблюдению.

ХЕГБ с длительностью свыше 4 ч включают в себя основные первичные головные боли: головную боль напряжения (ГБН), мигрень, гемикранию континуа и новую ежедневную персистирующую головную боль (new daily-persistent headache) [3].

Хроническая мигрень обычно развивается у пациентов с длительной историей мигрени, быстро или постепенно трансформировавшейся в ХЕГБ. Пациенты в этом случае описывают свое состояние как персистирующую умеренную головную боль с периодически возникающими эпизодами усиления по типу классической мигрени. Часто к подобной ситуации приводит неадекватная терапия мигрени, при этом имеет место так называемая «абузусная головная боль», связанная с изменением активности анальгетических систем на фоне злоупотребления анальгетиками.

Диагностическими критериями данной нозологической формы являются: наличие головной боли, соответствующей критериям С и D мигрени без ауры, характеризующейся одним из признаков: 1) односторонняя локализация, 2) пульсирующий характер, 3) интенсивность от средней до значительной, 4) ухудшается от обычной физической активности; в сочетании с одним из симптомов: 1) тошнота и/или рвота, 2) фотофобия или фонофобия; при этом длительность и частота возникновения соответствуют ХЕГБ (15 и более раз в месяц на протяжении более 3 мес.). Важным аспектом является исключение наличия у пациента абузусной головной боли путем отмены используемых анальгетиков в течение 2 мес., при сохранении симптоматики свыше этого срока диагностируется хроническая мигрень, в то время как наличие улучшения свидетельствует об абузусной головной боли.

Гемикрания континуа представляет собой умеренную боль одностороннего характера, без смены стороны, с отсутствием светлых промежутков и периодическим усилением боли; как и парциальная форма гемикрании сопровождается признаками вегетативной активации: ипсилатеральным инъектированием конъюнктивы и/или слезотечением, заложенностью носа и/или ринореей, миозом и/или птозом. Дополнительным диагностическим критерием является хорошая эффективность индометацина.

Новая ежедневная персистирующая головная боль – разновидность ХЕГБ, с самого начала протекающая без ремиссий (хронизация происходит не позднее

3 дней от начала боли). Боль, как правило, носит двусторонний, давящий или сжимающий характер, легкой или умеренной интенсивности, не усиливается от обычной физической нагрузки и сопровождается легкой фото- или фонофобией, небольшой тошнотой. Диагноз устанавливается в том случае, если пациент может точно указать дату возникновения головной боли. В случае затруднения пациента в определении времени начала симптомов выставляется диагноз ХГБН.

ХГБН является наиболее распространенным в популяции видом ХЕГБ и составляет более 70% всех головных болей. Длительность боли составляет нескольких часов, или боль имеет постоянный характер, сочетается с наличием 2 из следующих симптомов: 1) двусторонняя локализация, 2) сжимающий или давящий (непульсирующий) характер, 3) интенсивность от легкой до умеренной, 4) не усиливается от обычной физической нагрузки; и сопровождается легкой фото- или фонофобией, небольшой тошнотой. При наличии избыточного употребления анальгетиков на момент постановки диагноза должна быть исключена абузусная головная боль. В редких случаях у пациента может иметь место сочетание мигрени и хронической головной боли напряжения, что может служить проблемой при разработке тактики ведения пациента [7].

Лечение хронической головной боли является показателем качества работы врача как диагноста и, в то же время, как психолога и психотерапевта, т. к. адекватная рациональная психотерапия, в т. ч. в виде информирования пациента о причинах и факторах риска развития его головной боли, является важным условием снижения выраженности и частоты приступов, улучшения приверженности пациента лечению и повышения качества его жизни [16, 22]. Помимо этого, в программу лечения пациента с ХЕГБ необходимо включать ряд немедикаментозных мероприятий, которые могут обладать значительным эффектом, несмотря на отсутствие на настоящий момент серьезной доказательной базы. К таковым, в частности, относится изменение режима дня с выделением достаточного времени для ночного сна: полноценный сон является одним из важных условий восстановления антиноцицептивных систем мозга, а также систем, регулирующих психоэмоциональный статус и принимающих непосредственное участие в противодействии хронизации боли (ядра шва, голубое место). Вторым важным аспектом немедикаментозной терапии является коррекция диеты: необходимо ограничить или полностью исключить употребление алкоголя, кофеина, а также потенциально вызывающих головную боль продуктов (содержащих моноглутамат натрия). Соблюдение полноценного режима питания (с избеганием длительных периодов голодания) также является важным условием эффективного лечения. Также необходимо полностью исключить табакокурение.

Головная боль является одним из частых побочных эффектов медикаментозной терапии практически любыми препаратами, однако некоторые группы лекарственных средств обладают специфическим «цефалгическим эффектом», связанным с механизмом их действия (в частности, донаторы NO и ингибиторы фосфодиэстеразы), что необходимо учитывать в планировании терапии сопутствующей патологии.

В ряде исследований продемонстрирован хороший эффект от остеопатических воздействий на область шеи и использования комплекса упражнений для мышц шеи [10], однако эффективность данного метода, вероятно, определяется наличием сопутствующей патологии шейного отдела позвоночника и краниовертебраль-

Входит в перечень ЖНВЛП¹

Сирдалуд® (Тизанидин)

Миорелаксант центрального действия
с анальгезирующим эффектом²

Dr.Reddy's

ного перехода. Использование акупунктуры, по данным проведенного метаанализа, является эффективным в случае наличия у пациента ГБН [11], в остальных случаях она может быть применима в составе комплексной терапии.

Медикаментозная терапия ХЕГБ имеет существенные различия в зависимости от диагностированной у пациента нозологической формы, но наиболее значимым является адекватное использование анальгетической терапии (избегание злоупотребления лекарственными средствами, в т. ч. приема препаратов строго по времени, независимо от наличия или отсутствия головной боли, и недопустимость использования препарата «по требованию»). Эффективным методом может являться радикальная смена группы используемых препаратов, особенно при подозрении на абзусный характер боли.

С позиций доказательной медицины наиболее оправданным является применение для терапии ХЕГБ таких препаратов, как антидепрессанты, антиконвульсанты, агонисты α_2 -адренергических рецепторов.

Антидепрессанты являются важной составляющей терапии хронических болевых синдромов в неврологии, ревматологии и терапии. Особенностью патогенетического действия препаратов данной группы является влияние на обмен моноаминовых систем мозга, непосредственно участвующих в антиноцицепции, в частности, норадреналина и серотонина. В клинических исследованиях продемонстрирована умеренная клиническая эффективность амитриптилина в сравнении с плацебо – уменьшение частоты болей более чем на 50% от первоначальной у 46% пациентов спустя 4 мес. терапии, однако через 5 мес. статистической значимости различий продемонстрировано не было [5], что может быть связано с общим характером исследуемой популяции (любые типы ХЕГБ). По данным Кохрановского метаанализа, не была продемонстрирована эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин) [13].

Среди антиконвульсантов, используемых в терапии ХЕГБ (хроническая мигрень), наибольшую эффективность в виде снижения частоты приступов на 50% и более, по данным РКИ, продемонстрировали вальпроовая кислота, топирамат и габапентин [15]. В случае наличия у пациента хронической мигрени оправданной тактикой является использование локальных инъекций ботулотоксина А [9]. Эффективность использования бета-блокаторов (пропранолол) в терапии хронической мигрени не подтверждается данными клинических исследований [12].

Еще одной важной группой препаратов для терапии ХЕГБ являются миолитики центрального действия, обладающие действием на моноаминовые структуры [2], при этом эффект препаратов связан с активацией пресинаптических α_2 -адренорецепторов как на спинальном, так и на супраспинальном уровне [6]. Деятельность данного типа рецепторов связана с регуляцией выделения норадреналина в синапсе. Так, активация их приводит к снижению выброса норадреналина в синаптическую щель и уменьшению влияния нисходящей норадренергической системы. Норадреналин играет важную роль в механизмах регуляции мышечного тонуса: избыточное его выделение увеличивает амплитуду возбуждающих постсинаптических потенциалов альфамотонейронов передних рогов спинного мозга, повышая мышечный тонус, при этом спонтанная двигательная активность мотонейрона не изменяется [21]. Дополнительным фактором воздействия норадреналина

✓Болезненный мышечный спазм² ✓Спастичность при неврологических заболеваниях²



Краткое описание

Сирдалуд® (SIRDALUD®)
Сирдалуд® МР (SIRDALUD® МР)
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 нарушений 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 остеопороза тазобедренного сустава.
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 флуоксетин или ципрофлоксацин.
Предостережения. 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, амитриптилин, 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 головокружения 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, тяжелой лактазной недостаточностью, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Взаимодействие. Не рекомендуется одновременное применение с мощными ингибиторами CYP1A2, такими как некоторые антиаритмические средства (амiodарон, мексيتين, пропафенон), циметидин, некоторые фторонолоны (эноксикан, пемфоксикан, 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, атакотелом и другими агонистами альфа-2-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, расстройство сна, галлюцинации, снижение артериального давления, брадикардия, гепатит и печеночная недостаточность.

Побочные реакции, наблюдавшиеся 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 капсул в упаковке.

Примечание для врача. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.
Сирдалуд®, НОВАТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАТИС САЛТИК ГИДА ВЕ ТЕРМ КОРПОРАТИ СИНГЛ ВЕ ТИКАРЕТ А.С., ТУРЦИЯ
Сирдалуд® МР. НОВАТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАТИС ФАРМАСЬЮТИКА С.А. ИСПАНИЯ

1 Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 ноября 2014 г. № 2182-р.
2 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сирдалуд® МР рег. уд. П N012947/01 от 03.08.2010.

Dr.Reddy's
Вы можете получить в ООО «Др. Редди's Лабораторис»
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1;
Тел./факс: (495) 783 2901; www.drreddys.ru

ООО «Новаartis Фарма»
125315 Москва, Ленинградский пр-д, 72, корп. 3;
Тел.: (7 495) 967 1270; факс: (7 495) 967 1268; www.novartis.ru

311548/SIR/1724/08.15/50000

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

является его участие в механизмах антиноцицепции, при этом установлено как прямое его влияние на желатинозную субстанцию ядра тройничного нерва и задних рогов спинного мозга [14, 23], так и участие в регуляции деятельности эндогенной опиатной системы: интратекальное введение антагониста α_2 -адренорецепторов, повышающего содержание норадреналина в синаптической щели, приводит к снижению анальгетической активности морфина [17].

К настоящему времени получены данные рандомизированного простого слепого плацебо-контролируемого клинического исследования по эффективности использования препарата агониста α_2 -адренорецепторов – тизанидина (**Сирдалуд**) в терапии ХЕГБ, продемонстрировавшие хорошую эффективность препарата в отношении как хронической мигрени, так и ХГБН [18]. Длительность данного исследования составила 12 нед., всего было включено 200 пациентов с хронической мигренью (77%) и ХГБН (23%). Всем пациентам проводилась титрация дозы тизанидина в течение первых 4 нед. до достижения дозы 24 мг или максимально переносимой дозы, разделенной на 3 приема в сутки. Средняя доза, достигнутая пациентами, составила 18 мг (от 2 до 24 мг). Первичной конечной точкой исследования был определен показатель индекса головной боли (ИГБ), равный произведению количества дней с головной болью, средней выраженности и длительности в часах, деленному на 28 дней (т. е. суммарная выраженность ХЕГБ в течение месяца).

Тизанидин (**Сирдалуд**) продемонстрировал достоверное снижение ИГБ по сравнению с таковым при применении плацебо в течение всего периода наблюдения. Так, улучшения наблюдались у 54% в группе активного лечения и у 19% в группе контроля ($p=0,0144$). При этом достоверным являлось как снижение числа дней с головной болью в месяц – 30% против 22% соответственно ($p=0,0193$), так и дней с выраженной головной болью в месяц – 55% против 21% ($p=0,0331$) и общей длительности головной боли – 35% против 19% ($p=0,0142$). Отмечено также уменьшение средней (33% против 20%, $p=0,0281$) и пиковой (35% против 20%, $p=0,0106$) выраженности интенсивности боли на фоне применения тизанидина. Пациенты в группе активного лечения отмечали более значимое снижение выраженности болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале ($p=0,0069$). Весьма значимым является тот факт, что не было выявлено достоверных различий в действии тизанидина как на хроническую мигрень, так и на ХГБН, что, вероятно, отражает особенности патогенетического действия препарата. Наиболее частыми побочными эффектами терапии были сонливость, отмечаемая в разной степени (47% респондентов), головокружение (24%), сухость во рту (23%), астения (19%), но при этом не было выявлено достоверных различий в преобладании побочных эффектов в группе тизанидина и группе контроля. Таким образом, тизанидин (**Сирдалуд**) может быть использован как препарат первой линии терапии ХЕГБ.

Точная дифференциальная диагностика типа ХЕГБ и адекватное использование комплексной анальгетической терапии позволяют снизить выраженность и частоту приступов боли и добиться повышения качества жизни у данной категории пациентов. В случае наличия у пациента хронической мигрени показано использование антиконвульсантов (вальпроевая кислота, топирамат, габапентин) и антидепрессантов

(амитриптилин). При ХГБН и ее сочетании с другими типами болей наиболее патогенетически и клинически доказанным эффектом на настоящий момент обладают агонисты α_2 -адренорецепторов, в частности, тизанидин (**Сирдалуд**), что подтверждается как данными клинических исследований, так и личным клиническим опытом.

Литература

1. Азимова Ю.Э., Сергеев А.В., Осипова В.В., Табеева Г.Р. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей // *Российский журнал боли*. 2010. № 3–4. С. 12–17.
2. Касаткин Д.С. Патогенетическая терапия спастичности // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. № 108 (3). С. 80–85.
3. Международная классификация головных болей. 2-е изд-е (полная русскоязычная версия). М., 2006. 380 с.
4. Castillo J., Munoz P., Guitera V., Pascual J. Epidemiology of Chronic Daily Headache in the General Population // *Headache*. 1999. Vol. 39. P. 190–194.
5. Couch J.R.; Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache // *Headache*. 2011. Vol. 51 (1). P. 33–51.
6. Coward D.M. Tizanidine: Neuropharmacology and mechanism of action // *Neurology*. 1994. Vol. 44 (Suppl. 9). P. 6–11.
7. Dodick D.W. Clinical practice. Chronic daily headache // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354. P. 158–165.
8. Guitera V., Munoz P., Castillo J., Pascual J. Quality of life in chronic daily headache: A study in a general population // *Neurology*. 2002. Vol. 58 (7). P. 1062–1065.
9. Jackson J.L., Kuriyama A., Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis // *JAMA*. 2012. Vol. 307 (16). P. 1736–1745.
10. Jull G., Trott P., Potter H. A randomized controlled trial of exercise and manipulative therapy for cervicogenic headache // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002. Vol. 27 (17). P. 1835–1843.
11. Linde K., Allais G., Brinkhaus B., Manheimer E., Vickers A., White A.R. Acupuncture for tension-type headache // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. Vol. 1. CD007587.
12. Linde K., Rosnagel K. Propranolol for migraine prophylaxis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2004. Vol. 2. CD003225.
13. Moja P.L., Cusi C., Sterzi R.R., Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. Vol. 3. CD002919.
14. Mokha S.S., McMillan J.A., Iggo A. Descending control of spinal nociceptive transmission: actions produced on spinal multireceptive neurones from the nuclei locus coeruleus and raphe magnus // *Exp Brain Res*. 1985. Vol. 58. P. 213–226.
15. Mulleners W.M., Chronicle E.P. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review // *Cephalalgia*. 2008. Vol. 28 (6). P. 585–597.
16. Nash J.M., Park E.R., Walker B.B., Gordon N., Nicholson R.A. Cognitive-behavioral group treatment for disabling headache // *Pain Med*. 2004. Vol. 5 (2). P. 178–186.
17. Proudfit H.K. Pharmacologic evidence for the modulation of nociception by noradrenergic neurons // *Prog. Brain Res*. 1988. Vol. 77. P. 357.
18. Saper J.R., Lake A.E. III, Cantrell D.T., Winner P.K., White J.R. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study // *Headache*. 2002. Vol. 42 (6). P. 470–482.
19. Scher A.I., Stewart W.F., Liberman J., Lipton R.B. Prevalence of frequent headache in a population sample // *Headache*. 1998. Vol. 38 (7). P. 497–506.
20. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R., Scher A.I., Steiner T.J., Zwart J.-A. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide // *Cephalalgia*. 2007. Vol. 27. P. 193–210.
21. Strahlendorf J.C., Strahlendorf H.K., Kingsley R.E., Gintautas J., Barnes C.D. Facilitation of the lumbar monosynaptic reflexes by locus coeruleus stimulation // *Neuropharmacology*. 1980. Vol. 19. P. 225–230.
22. Thorn B.E., Pence L.B., Ward L.C. A randomized clinical trial of targeted cognitive behavioral treatment to reduce catastrophizing in chronic headache sufferers // *J Pain*. 2007. Vol. 8 (12). P. 938–949.
23. Tsuruoka M., Matsutani K., Maeda M., Inoue T. Coeruleotrigeminal inhibition of nociception of nociceptive processing in the rat trigeminal subnucleus caudalis // *Brain Res*. 2003. Vol. 993. P. 146–153.
24. Wiendels N.J., Knuistingh Neven A., Rosendaal F.R. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors // *Cephalalgia*. 2006. Vol. 26 (12). P. 1434–1442.

Мышечные крампи: вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения

И.В. Бородулина, д.м.н. Н.А. Супонева

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Для цитирования. Бородулина И.В., Супонева Н.А. Мышечные крампи: вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения // РМЖ. 2015. № 24. С. 1463–1466.

Крампи (англ. cramps, charlie horses – судорога, спазм) – общий термин, определяющий синдром внезапных непроизвольных болезненных сокращений отдельных мышц или мышечных групп продолжительностью от нескольких секунд до нескольких минут. Резидуальный дискомфорт и болезненные ощущения после эпизода крампи могут сохраняться в течение нескольких часов или дней, что влечет за собой снижение качества жизни. Распространенность крампи, по данным разных авторов, колеблется от 16 до 95% в зависимости от исследуемой популяции [1–3]. Считается, что процент встречаемости синдрома выше в странах, где меньше людей занято физическим трудом [1]. Крампи наблюдаются в любом возрасте, однако встречаются редко у детей младше 8 лет и, напротив, часто отмечаются у людей старше 65 лет [4].

По этиологическому признаку крампи разделяются на:

- идиопатические, в т. ч. семейные;
- физиологические;
- ассоциированные с соматическими заболеваниями;
- связанные с употреблением лекарственных препаратов;
- ассоциированные с неврологическими заболеваниями.

Также крампи могут быть разделены на нейрогенные (с вовлечением нервной системы) и миогенные (связанные с мышечными нарушениями).

На протяжении жизни практически каждый человек хотя бы раз испытывал спонтанные судороги. Это *идиопатические* крампи, имеющие транзиторный характер. Однако они могут возникать достаточно часто, вследствие чего значительно снижают качество жизни. В частности, к категории идиопатических относятся ночные крампи ног [1]. У пожилых ночные мышечные судороги, как правило, вовлекающие икроножные мышцы и/или мелкие мышцы стопы, являются весьма распространенными и мучительными [5]. Исследование, проведенное на 233 пациентах в возрасте 60 лет и старше, показало, что в 1/3 случаев крампи отмечались в состоянии покоя в течение предшествующих 2 мес. У 40% исследуемых частота возникновения крампи составила более 3 р./нед., у 6% пациентов судороги наблюдались ежедневно [5]. В другом исследовании, включившем 350 пожилых пациентов, было показано, что в 50% случаев крампи возникали в состоянии покоя, в 20% симптоматика наблюдалась в течение 10 и более лет [4].

Семейные идиопатические крампи носят более стойкий характер и легче провоцируются. Течение заболевания, как правило, волнообразное: во время обострений возможна генерализация крампи с их периодическим и попеременным возникновением не только в икроножных мышцах, но и в мышцах бедра, передней брюшной стенки. Возможно вовлечение межреберных, грудных мышц, а также мышц спины. В области лица вовлекается челюстно-подъязычная мышца: после зева-

ния развивается обычно односторонний спазм этой мышцы с характерным болезненным уплотнением, пальпируемым со стороны диафрагмы рта. Хотя в настоящее время не выявлено специфической генетической мишени у пациентов с семейными крампи, не исключается компонент наследственной передачи признака по аутосомно-доминантному типу [6].

Физиологические крампи провоцируются переохлаждением, перегреванием, обезвоживанием (длительное потение, диарея) организма, избытком потребления поваренной соли, интенсивной физической нагрузкой, особенно после периода низкой двигательной активности.

Тем не менее крампи часто являются симптомом целого ряда соматических заболеваний, таких как:

- цирроз печени;
- хроническая почечная недостаточность;
- облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей;
- электролитные нарушения (гипокальциемия, гипомagneмизм, гипокалиемия) различной этиологии;
- метаболические нарушения (дисфункция паращитовидных желез, нутритивная недостаточность, дефицит витаминов В, D, синдром мальабсорбции, сахарный диабет) [7–10].

Также крампи могут наблюдаться при употреблении некоторых лекарственных препаратов, в частности, бета-блокаторов, диуретиков, статинов, стероидов, нифедипина, циметидина, пенициллина, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антиретровирусных средств, иммунодепрессантов, препаратов морфия, некоторых психотропных средств, солей лития [11].

При беременности крампи развиваются вследствие гипомagneмизма и дегидратации [12].

Однако особенно часто крампи наблюдаются при различных неврологических заболеваниях, зачастую являясь их ранним и единственным клиническим симптомом. Это:

- болезнь Паркинсона;
- рассеянный склероз;
- боковой амиотрофический склероз;
- болезнь Шарко – Мари – Тута;
- миодистрофия Беккера;
- полинейропатии различного генеза;
- мононейропатии (в частности, карпальный туннельный синдром, мультифокальная моторная нейропатия и др.) [13];
- радикулопатия (в т. ч. при грыже межпозвонкового диска) [14] и др.

Патогенез крампи в настоящее время остается не вполне ясным. Некоторое время существовала гипотеза «положения на корточках», согласно которой периодическое пребывание в такой позе ведет к укорочению

мышц и сухожилий, последующему неадекватному мышечному растяжению, что в конечном счете повышает риск развития идиопатических судорог в ногах [11]. В литературных источниках есть данные о том, что крампи при метаболических нарушениях обусловлены дефицитом витаминов В, D и электролитов [3]. Цирроз печени характеризуется уменьшением эффективного объема циркулирующей крови и нарушенным гомеостазом аминокислот и хлоридов, а при патологии почек развиваются задержка средних молекул и нарушение баланса ионов калия, что ведет к развитию крампи [9, 10].

Патогенетической основой нейрогенных крампи является высокая возбудимость мотонейронов, ведущая к координированному мышечному сокращению [15]. Нейрофизиологические и электромиографические исследования показали, что крампи развиваются вследствие спонтанного возбуждения группы клеток переднего рога спинного мозга и последующего сокращения отдельных двигательных единиц до 300 р./с, что значительно превышает частоту при произвольном мышечном сокращении. Центральная гипотеза предполагает существование непрерывных опосредованных через гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) входящих мембранных токов в нейронах головного мозга, что усиливает афферентную импульсацию и способствует распространению сигнала на спинальные мотонейроны [16]. Миогенные крампи, вероятно, связаны с раздражением внутримышечных нервных окончаний. Гипервозбудимость внутримышечных нервных окончаний, обусловленная патологическим процессом, делает их весьма чувствительными к концентрации электролитов вокруг концевой двигательной пластинки и к механическому воздействию (уменьшение длины сухожилия, изменение двигательной активности). Аналогично механизму нейропатической боли периферическая сенситизация внутримышечного двигательного нервного волокна происходит за счет взаимодействия между эндогенными соединениями и усиливается вследствие высвобождения субстанции Р и кальцитонин-ген-связанного пептида. На клеточном уровне отмечаются нарушение функционирования натриевых, калиевых, хлоридных каналов и неадекватные концентрации аминокислот, в частности, таурина [17, 18].

Общая клиническая картина всех видов крампи складывается из нижеследующих признаков:

- возникают чаще всего ночью, нарушая сон;
- как правило, вовлекаются мышцы ног (часто икроножные и мелкие мышцы стопы);
- при крампи икроножных мышц стопа приобретает по-

зицию подошвенного сгибания, пассивное растяжение и массаж мышцы приносят облегчение;

- после крампи длительно может сохраняться повышенная чувствительность или болезненность мышцы, кроме того, отмечается небольшое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК);
- непосредственно перед и сразу после крампи могут наблюдаться фасцикуляции;
- изредка в пораженных мышцах развивается истинная гипертрофия [3, 19].

Следует отметить, что крампи при неврологических заболеваниях имеют некоторые особенности, связанные с их частотой, длительностью, количеством вовлекаемых мышц и тем, какие именно мышцы затронуты процессом.

В клинической практике крампи являются довольно частой жалобой, и с учетом гетерогенности сопутствующих патологий требуются тщательный сбор анамнеза, анализ дополнительных клинических симптомов, давности их появления, выявление возможных причинных факторов. После клинко-неврологического осмотра следует провести ряд лабораторных и инструментальных исследований, представленных в таблице 1.

При полинейропатиях различного генеза пациенты предъявляют жалобы на частые длительные крампи, охватывающие, как правило, несколько мышц в поврежденных конечностях [20]. При радикулопатиях и мононейропатиях (например, при грыже диска, карпальном туннельном синдроме) крампи развиваются во время компрессии и могут длительно сохраняться после ее устранения, характеризуются ограниченностью распространения (только в мышцах, соответствующих компримированному нерву или нервному корешку). Однако при стенозе позвоночного канала крампи могут быть генерализованными (в проксимальных и дистальных отделах конечностей). При болезни Паркинсона крампи возникают преимущественно в ногах в ночное время, являясь одной из основных причин нарушения сна, сопровождаются дистоническими спазмами [21].

В клинической практике следует отличать крампи от синдрома беспокойных ног (СБН) – сенсомоторного расстройства, распространенность которого в популяции достигает 15% [22]. СБН имеет иной патогенез и определенные критерии диагностики: наличие парестезий, вызывающих необходимость двигать конечностями, двигательного беспокойства, возникновение симптомов в покое и облегчение их при активной деятельности, максимальная выраженность симптомов перед сном и ночью [22, 23].

Таблица 1. Рекомендованный перечень дообследования при крампи [3]

Скрининговые методы обследования	- Общий анализ крови - Общий анализ мочи - Анализ крови на глюкозу, гликированный гемоглобин - Анализ крови на печеночные ферменты, мочевины, креатинин - Креатинфосфокиназа крови - Анализ крови на гормоны щитовидной, паращитовидных желез - Электролиты крови (калий, натрий, магний, кальций общий, фосфор) - Анализ крови на содержание витаминов В, D
Дополнительные методы обследования	- Анализ крови на паратгормон - Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей - Электронейромиография (исследование проведения по двигательным и чувствительным волокнам в вовлеченных в патологический процесс конечностях с применением накожных и игольчатых электродов) - Магнитно-резонансная томография головного и/или спинного мозга

Крампи в покое часто являются самым ранним признаком бокового амиотрофического склероза (БАС), клинические симптомы поражения верхнего и нижнего мотонейронов присоединяются позже. Они могут быть изолированными или ассоциированными с фасцикуляциями, наблюдаются в мышцах голени, бедра, живота, спины, рук, шеи, а также являются основной причиной болезненных ощущений [24]. Исследование пациентов на ранней стадии БАС, проводимое в течение 2 лет, показало, что частота встречаемости крампи при данной патологии составляет 95% и выше у больных с пояснично-крестцовой и шейно-грудной, нежелезистой с бульбарной формой заболевания [24]. При болезни Шарко – Мари – Тута крампи также являются довольно частым симптомом. По данным проведенных исследований, включивших 110 взрослых пациентов, в 9,3% случаев крампи развивались 1–2 р./нед., а 23% больных страдали судорогами ежедневно [25]. Отмечено, что крампи при болезни Шарко – Мари – Тута увеличивают степень инвалидизации пациентов [3].

Некоторые заболевания нервной системы, характеризующиеся синдромом гиперактивности двигательных единиц, в числе своих клинических проявлений имеют миалгию, фасцикуляции или миокимию и мышечные крампи. Наиболее доброкачественным является синдром «крампи – фасцикуляции», при котором не вовлекаются в патологический процесс ЦНС и периферическая нервная система [26]. К этой группе относится синдром Исаакса, характеризующийся постоянной активностью мышечных волокон, миокимией, миотонией, крампи и гипергидрозом. В структуре синдрома Морвана, помимо перечисленных признаков, отмечаются вегетативные нарушения, расстройство сна, энцефалопатия [27]. При заболеваниях с синдромом гиперактивности двигательных единиц выявляется повышение титра антител к потенциалзависимым калиевым каналам, а у пациентов с признаками поражения ЦНС дополнительно могут определяться антитела CASPR2 и LGI1 [28]. К этой группе заболеваний отнесен и синдром мышечной скованности – частная форма синдрома ригидного человека, при которой гипертонус и ригидность сочетаются с сокращениями в конечностях мышц-агонистов и антагонистов. У пациентов с данной патологией выявляются антитела к ГАМК-синтезирующему ферменту глутаматдекарбоксилазе [29].

Миогенные крампи наблюдаются в клинической картине неметаболических миопатий и миотонических расстройств. При миодистрофии Беккера выраженные миалгии в ногах, часто в комбинации с крампи, являются самыми ранними симптомами этого заболевания примерно у 1/3 пациентов [30]. Болезнь Броди – наследственное заболевание, связанное с мутацией гена ATP2A1, манифестирующее в 1-й декаде жизни, проявляется прогрессирующей миалгией, утомляемостью, мышечной ригидностью и крампи [31]. Хондродистрофическая миотония (синдром Шварца – Джампела) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, начинается у младенцев триадой симптомов: миотоническими расстройствами, лицевым дисморфизмом (блефарофимоз, микрогнатия, низкопосаженные уши), скелетными деформациями [32]. Описаны клинические случаи сочетания миотонии и крампи в рамках данного синдрома [33, 34]. Синдром Сатоёши, также известный как синдром Комура – Герри, – редкое прогрессирующее заболевание, предположительно имеющее аутоиммунную природу, манифестирует в детском возрасте периодическими болезненными мышечными крампи, из-за которых конечности и туловище часто принимают патологические позы. В дальнейшем у больных развиваются

алопеция, диарея, эндокринопатия с аменореей и множественные вторичные скелетные деформации [35].

Одним из распространенных инструментальных методов диагностики, используемых у больных с крампи, является нейрофизиологическое исследование. Электромиографически «немые» крампи, т. е. не сопровождающиеся признаками спонтанной мышечной активности во время проведения исследования, характерны для метаболических миопатий, развивающихся вследствие нарушения процесса утилизации и ресинтеза АТФ в мышцах, и для наследственных заболеваний – гликогенозов (гликогенозы V, VII, VIII, IX, X и XI типов) [36]. Нейрогенные крампи характеризуются электрофизиологическим паттерном в виде спонтанной активности в диапазоне от 50 до 150 Гц. Практически может быть затруднительно отличить паттерны крампи от иных вариантов повышенной мышечной активности. Дифференциально-диагностические клинические и электромиографические признаки крампи, отличающие их от других разновидностей синдромов гипервозбудимости мышц, приведены в таблице 2.

Курация пациентов с крампи начинается с выявления и устранения сопутствующего патологического процесса или провоцирующего фактора. Для купирования физиологических крампи, как правило, достаточно нивелирования триггерного воздействия [37]. Лечение крампи, являющегося симптомом патологического процесса, возможно после получения результатов обследования, рекомендованного выше. Оно включает в себя коррекцию электролитных нарушений (восполнение дефицита калия, кальция, магния, а также витаминов группы В и D), медикаментозную коррекцию при соматических заболеваниях, патогенетическую и/или симптоматическую терапию при неврологических заболеваниях. Назначение перорально или парентерально препаратов магния купирует крампи во время беременности, однако не рекомендуется вне перинатального периода и в отсутствие дефицита магния для лечения идиопатических крампи [12, 38, 39]. При судорогах, связанных с циррозом печени, показана эффективность инфузий альбумина для коррекции аминокислотного дисбаланса. При гемодиализ-индуцированных крампи рекомендованы замена диализирующего раствора и терапия празозином, что снижает частоту возникновения судорог.

Лечение идиопатических крампи прежде всего включает немедикаментозные методы. Пациентам даются общие рекомендации по улучшению сна: не ло-

Уважаемые читатели!

В РМЖ «Неврология» № 16 2015 г. на стр. 958 допущена ошибка в рисунке 1. Ниже приведен верный рисунок.

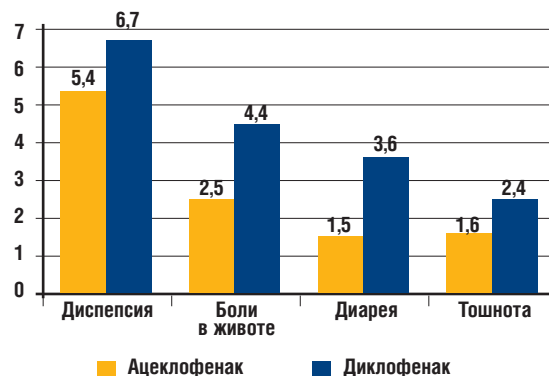


Рис. 1. Частота НЯ (%) при приеме ацеклофенака и диклофенака

житься в постель без желания спать, создать комфортную обстановку для сна, не употреблять на ночь алкоголь и кофеинсодержащие напитки. Пассивное растяжение и массаж икроножных мышц, использование в упражнениях рефлекса реципрокного подавления, при котором сокращение группы мышц способствует расслаблению антагонистов, рекомендуются для профилактики ночных крампи [40]. Есть данные, что пассивное растягивание икроножной мышцы по 10 с в 4 подхода с 5-секундным интервалом 3 р./сут эффективно способствует предотвращению крампи [41]. До 2012 г. данные, как правило, были представлены в рамках неконтролируемых исследований, пока не были опубликованы результаты рандомизированного исследования с включением в экспериментальную группу 80 пациентов старше 55 лет. Полученные данные показали, что растягивание икроножных мышц и мышц задней группы бедра перед сном в течение 3 мин с 3-кратным повтором каждого упражнения и перерывом на релаксацию в 10 с в значительной степени снижают частоту и эффективность ночных идиопатических крампи [42].

В качестве медикаментозной терапии показана эффективность хинина в дозе 150–450 мг на ночь, однако данный препарат обладает широким спектром побочных действий, самым тяжелым из которых является потенциально опасная для жизни тромбоцитопеническая пурпура, в связи с чем его применение при идиопатических крампи в настоящее время не рекомендуется [43]. Также возможно использование блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем в дозе 30 мг/сут уменьшает частоту крампи, но не влияет на их интенсивность), антиаритмического препарата мексилетина в дозе до 300 мг/сут. В клинической

практике врачи-неврологи назначают стимулятор ГАМК-рецепторов миорелаксант центрального действия баклофен, противосудорожные средства (габапентин, левитирацетам, карбамазепин), однако убедительных данных об эффективности данного медикаментозного лечения не получено [44, 45]. В таблице 3 представлены основные группы препаратов для терапии крампи.

В литературных данных есть указания на эффективность применения комплекса витаминов группы В для лечения крампи [46]. В частности, в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включившего 28 пожилых пациентов, получены данные об уменьшении продолжительности, частоты и интенсивности ночных крампи ног при применении пероральной формы комплекса витаминов группы В 3 р./сут на протяжении 3 мес. [46]. Следует отметить, что в составе одной капсулы использованного препарата содержалось 50 мг фурсултиамина (жирорастворимая форма), 250 мкг гидроксокобаламина, 30 мг пиридоксальфосфата, 5 мг рибофлавина. В настоящее время из доступных в аптечной сети нашей страны комплексных нейротрофических витаминных препаратов ни один не имеет аналогичный состав и дозировку активных компонентов [47]. С учетом данного факта эффективность терапевтической схемы, продемонстрированная в клиническом исследовании, едва ли может быть отождествлена с приемом нейротрофических витаминных препаратов, представленных на современном фармацевтическом рынке, даже несмотря на то, что мышечные крампи значатся в качестве показаний в инструкции по их применению [47].

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

Таблица 2. Дифференциально-диагностические клинико-электромиографические признаки крампи [3]

Признак	Клиническая картина	Данные электромиографии
Нейрогенные мышечные крампи	Болезненное сокращение отдельной мышцы или мышечной группы	Спонтанная мышечная активность, 50–150 Гц
Миогенные мышечные крампи	Болезненное сокращение мышц, обычно провоцируемое физическими упражнениями	Электромиографически «немые»
Миотония	Задержка мышечного расслабления	Спонтанная активность по типу возрастающего и затухающего «пикирующего бомбардировщика»
Миокимия	Нерегулярные мышечные подергивания, создающие картину пульсации	Вспышки электрической активности («солдаты, марширующие на мосту»)
Гипертонус	Ригидность в сочетании с признаками поражения верхнего мотонейрона	Низкая активация двигательных единиц без патологической спонтанной активности
Нейромиотония	Мышечная ригидность и подергивания	Короткие вспышки эпизодов высокочастотной (>150 Гц) спонтанной активности
Дистония	Сокращение мышечных групп агонистов и антагонистов	Непрерывное возбуждение в мышцах-агонистах и антагонистах
Синдром мышечной скованности	Болезненные внезапные мышечные спазмы, развивающиеся вследствие неожиданных стимулов	Непрерывное низкочастотное возбуждение в мышцах-агонистах и антагонистах

Таблица 3. Медикаментозное лечение крампи в соответствии с уровнем доказательности [3]

Лекарственный препарат	Доза	Уровень доказательности
Хинина сульфат	150–450 мг ежедневно	I
Комплекс витаминов В	Включает витамины В ₁ (не менее 50 мг ежедневно), В ₂ , В ₆ (не менее 50 мг ежедневно), В ₁₂	II
Дилтиазем	30 мг ежедневно	II
Мексилетин	До 300 мг ежедневно	IV
Карбамазепин	Максимум 1600 мг/сут	IV
Левитирацетам	1500 мг 2 р./сут	IV

Симпозиум «Боль в спине – назад в будущее»

14 ноября 2015 г. в Москве состоялся 6-й Всероссийский конгресс с международным участием «Управляй болью», в рамках которого Академия интервенционной медицины при поддержке компании «Вёрваг Фарма» провела симпозиум «Боль в спине – назад в будущее».

В первом выступлении «Эволюция парадигмы: вспомнить все» доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова А.Н. Баринов рассказал об изменении взглядов на причины боли и методы ее лечения с древности до современности. Многие факты из истории медицины вызвали живой интерес аудитории.

Главные принципы врачевания в дохристианской Руси основывались на том, что болезнь считалась явлением магического порядка. С точки зрения наших предков, болезней было всего двенадцать, выглядели они, как двенадцать разноцветных старух с крыльями летучих мышей, которые летали по миру и охотились на людей. Звали сестер «лихорадками» – «радующимися злу». Злые пакости лечились травами, заговорами, баней и ношением оберегов. И в наши дни многие больные верят, что их исцелит ношение чудодейственных браслетов (нефритовых, бьянши и т. п.) и поясов из особой шерсти или с космическими дисками и другими псевдовысокотехнологичными амулетами.

В других странах широко использовались ритуальные жертвоприношения. В самой большой лечебнице дохристианской эпохи – Асклепионе в городе Эпидавр больные после жертвоприношения отправлялись спать в Абатон (священное усыпальище), где им являлся бог врачевания Асклепий и либо сразу исцелял их, либо подсказывал путь к исцелению, который наутро трактовали жрецы, составляя программу лечения из арсенала имевшихся у них средств.

В более поздний период развития цивилизации считалось, что жизнь в организме человека поддерживается возбуждением. Слишком сильное или слишком слабое возбуждение ведет к болезни. Желудочно-кишечное воспаление считалось наиболее часто встречающейся патологией. Поэтому в основе всякого лечебного процесса лежало промывание различных отделов желудочно-кишечного тракта рвотными и слабительными средствами. Gilbertus Anglicus, автор *Compendium Medicinæ* (1230 г.), рекомендовал клизмы, кровопускания и прижигание затылка и макушки. Иногда использовались чудодейственные снадобья, например, изготовленные из желчи голодного хряка или уксуса, проглотить которые было совершенно невозможно, поэтому они вводились ректально.

Затем были открыты антипиретические и обезболивающие свойства отвара коры ивы, из которой А. Muers в 1876 г. выделил действующее вещество – салицин. Однако, будучи весьма горьким, салицин не находил своего широкого потребителя вплоть до 1897 г., пока F. Hoffmann не улучшил его вкус путем ацетилирования. Сейчас ацетилсалициловая кислота и ее производные являются основными обезболивающими препаратами, хотя в начале XX в. предпочтение отдавалось препаратам опия и листьев коки.

Представление о полезности кровопусканий с детально разработанной техникой такого «лечения» достигло расцвета после XI в. В медицинском университете города Салерно был создан специальный «кодекс здоровья» (*Regimensanitatis Salernitanum*), считающийся луч-

шим памятником тысячелетнего существования Салернской медицинской школы. В этом кодексе кровопускание указывалось как практически единственное средство лечения всех болезней. В медицинских школах при госпиталях епископских кафедр (в Париже, Шартре, Лилле, Туре) составлялись рецептарины – руководства по кровопусканию, компедиумы (пособия для студентов) из античных сочинений, атласы точек кровопусканий. Кровопускание делилось врачами на два вида: деривативное и ревульсивное. Ревульсия предполагала, что кровь берется из области, наиболее отдаленной от пораженной зоны, а деривация – рядом с пораженной зоной. Придумывались все новые и новые инструменты для деривативных кровопусканий, обрела второе дыхание техника, известная с давних пор, – скарификация (нанесение шрамов на тело), широко применялись пиявки. Кровопускание считалось настолько авторитетным методом лечения, санкционированным самими Парацельсом и Галеном, что те немногие врачи, которые возражали против его применения, получали статус шарлатанов и утрачивали всякую практику. Известны случаи, когда за неприменение кровопускания врачи подвергались даже уголовному преследованию. Впрочем, повсеместно эта процедура выполнялась и людьми без медицинского образования: цирюльниками, кузнецами, палачами, священнослужителями, унося жизней не меньше, чем войны и эпидемии. И в современном мире не утихает интерес к «магии крови» – начиная от гирудотерапии и заканчивая плазмолифтингом и внутривенным «облучением», когда псевдонаучные методы используются без доказательной базы.

Наиболее распространенными методами лечения боли, пришедшими из глубины веков, можно назвать физические или мануальные воздействия на больной участок тела. Упоминания о мануальной терапии встречаются у древних народов Средиземноморья, Индии, Центральной и Восточной Европы. Гиппократ уже в V в. до н. э. с помощью «рахитотерапии» лечил заболевания позвоночника и внутренних органов. До нашего времени дошли приемы мануальной терапии и аппараты для вытяжения позвоночника, рекомендованные Гиппократом в его трактате «О мышцах, костях и суставах». В XIX в. были созданы метод лечения заболеваний позвоночника подвешиванием (Л. Сейр, 1877 г.) и спинальный аппарат (Кларк, 1878 г.), но они не получили широкого признания и распространения. Да и современные аппараты для сухого и подводного вытяжения позвоночника не рекомендованы для лечения боли в спине из-за недоказанной эффективности и высокого риска осложнений.

Со 2-й половины XIX в. мануальная терапия получает новое научное обоснование в учениях хиропрактиков и остеопатов (от греч. хиро – рука, ос – кость). В 1882 г. А. Стилл в г. Кирсквилле (США) основал первую медицинскую школу остеопатии, а Д. Палмер в Айове открыл школу хиропрактики. Во время Второй Мировой войны американские врачи обучили приемам мануальной терапии европейских докторов (К. Левит), а в послевоенные годы эту методику взяли на вооружение и советские неврологи. Основываясь на собственном научном и клиническом опыте, Я.Ю. Попелянский с коллегами создал уникальную парадигму остеохондроза, которая вытеснила необоснованные представления об инфекционном генезе боли в спине и доказала абсурдность идеи лечения всех болевых синдромов антибактериальной терапией (пенициллином и солями висмута). Многие методы лечения боли,

разработанные советскими вертеброневрологами, актуальны по сей день.

Далее слово взял доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии А.И. Исайкин, рассказавший в своем докладе «Радикулопатия: реМИССИЯ невыполнима?» о современных взглядах на роль грыжи межпозвоночного диска в генезе боли в спине.

Корешковый синдром, или радикулопатия (устаревшее название – радикулит, радикулоишемия) – это симптомокомплекс, возникающий в результате сдавления или раздражения спинномозговых корешков, включающий в себя болевой синдром в позвоночнике и/или конечности, симптомы натяжения и дефицитарную неврологическую симптоматику в соответствующем пораженном корешку дерматоме и/или миотоме. Помимо радикулопатии боль в спине и конечности может возникать при многочисленных миофасциальных синдромах, дисфункции фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, а также при тоннельных невропатиях, что требует дифференциальной диагностики. В настоящее время в мире, в т. ч. и в России, наблюдается избыточная и необоснованная хирургическая активность в лечении болей в спине. Оптимизм нейрохирургов, основанный на клинической практике быстрого и эффективного обезболивания в результате хирургического вмешательства, приводит к широкому использованию «относительных показаний» к проведению оперативного лечения боли в спине, среди которых основным является длительный или рецидивирующий болевой синдром, а не наличие неврологического дефицита вследствие компрессии корешка нерва. Абсолютными показаниями для проведения оперативного лечения радикулопатии являются прогрессирующий парез иннервируемых пораженным корешком мышц конечности и тазовые нарушения, что встречается не более чем у 1% больных.

Гипердиагностика показаний к оперативному лечению дискогенных радикулопатий в США приводит к 500 тыс. дискэктомий ежегодно, это составляет 1 операцию на 600 жителей Северной Америки в год. В среднем каждый 10-й гражданин США в течение жизни переносит дискэктомию, но при этом в 20% случаев болевой синдром у оперированных пациентов сохраняется или усиливается, несмотря на устранение анатомического дефекта. В экономически менее развитых странах показатели хирургической активности на душу населения значительно ниже, но при этом частота неэффективных диск-эктомий, по оценкам разных авторов, выше – например, в России в некоторых учреждениях она достигает 47%. Рецидив боли после анатомически успешной дискэктомии обозначается терминами «синдром неудачно оперированного позвоночника» (FBSS – failed back surgery syndrome) или «постдискэктомический синдром» и крайне плохо поддается лечению, обрекая большинство больных на пожизненный прием анальгетиков (в т. ч. и наркотических) в постоянно возрастающих дозах. Отдаленные результаты хирургического лечения межпозвоночных грыж значительно уступают ближайшим. А через 2 года после операции число и длительность госпитализаций не отличаются от дооперационных. По мере увеличения сроков, прошедших после оперативного вмешательства, число обострений в год приближается к дооперационному. С плохим результатом оперативного вмешательства ассоциированы наличие у пациентов невропатической боли, тревожно-депрессивных расстройств. И, наконец, целесообразность дискэктомии становится весьма сомнительной в тех случаях, когда болевой синдром не связан с диско-радикулярным конфликтом и вообще никакого отношения к грыже межпозвоночного диска не имеет.

Бессимптомные грыжи межпозвоночных дисков встречаются во много раз чаще межпозвоночных грыж, вызывающих боль в спине, а точнее – в спине и конечности (радикулопатию). И размер здесь также не имеет значения! Главными определяющими факторами, обуславливающими наличие и характер болевого синдрома, являются:

1. Выраженность аутоиммунной воспалительной реакции организма в ответ на компоненты пульпозного ядра, пролабиравшие через дефект фиброзного кольца.

2. Направление, в котором пролабирует грыжа. Если грыжа направлена в тело позвонка (грыжа Шморля) или центр позвоночного канала (центральная грыжа), то диско-радикулярный конфликт не возникнет. Боли в спине у таких пациентов будут, скорее всего, связаны со снижением высоты межпозвоночного диска, ухудшением его амортизирующей функции и перераспределением нагрузки на фасеточные суставы пораженного позвоночного двигательного сегмента, что приводит к прогрессированию остеоартроза из-за функциональной перегрузки и деформации сустава с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами. Только латеральные и фораминальные грыжи, вызывающие диско-радикулярный конфликт, обусловленный механическим повреждением корешка нерва и/или вторичным асептическим и дизиммунным воспалением, по-настоящему опасны в отношении развития радикулопатии.

Заподозрить радикулопатию можно, если боль из спины распространяется в руку или ногу и сопровождается слабостью и чувствительными расстройствами в конечности, симптомами натяжения корешка. Но и такая грыжа не является показанием к дискэктомии. Современные медицинские технологии позволяют проводить лечение таких состояний с применением препаратов для терапии невропатической боли (Габагамма 900–1800 мг/сут) и локальным введением анестетиков с глюкокортикоидами в зону диско-радикулярного конфликта путем трансфораминальных или эпидуральных блокад или (при недостаточной по времени эффективности блокад) малоинвазивными методами: лазерной вапоризацией, холодно-плазменной аблацией. При консервативной терапии радикулопатий наблюдается типичная ситуация: через несколько дней или недель на фоне лечения (или даже без него) боль исчезает, при этом грыжа остается прежних размеров и на прежнем месте. Возможность регресса корешковой боли при сохранности анатомического дефекта межпозвоночного диска (грыжи) может свидетельствовать против необходимости хирургического устранения данного дефекта (дискэктомии). Проспективные наблюдения за пациентами с компрессионной радикулопатией показывают достоверное уменьшение грыж и компрессии нервного содержимого даже при отсутствии терапии. Определение целесообразности оперативного лечения радикулопатии у пациента с грыжей межпозвоночного диска должно являться прерогативой невролога, но окончательное решение о тактике лечения все равно остается за больным. Немаловажными факторами, способствующими достижению положительного результата, могут быть желание пациента сделать блокаду или быть прооперированным, а также его убежденность в пользе данного метода лечения при условии предоставления полной информации лечащим врачом. Если больным положительно воспринимаются более инвазивные методы лечения или если ему требуется (по социально-экономическим причинам) более быстрое восстановление, то применение хирургического лечения является оправданным.

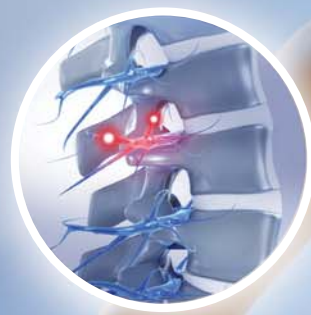
В любом случае: и при оперативном, и при консервативном лечении радикулопатии для активации регенеративных процессов в периферических нервах используют

ся нейротропные комплексы, содержащие большие дозы витаминов группы В. Одновременное применение тиамина (B_1), пиридоксина (B_6) и цианокобаламина (B_{12}) влияет на стимуляцию аксоплазматической части транспорта структурных элементов мембраны или миелиновой оболочки, например холина. Тиамин способствует ремиелинизации через активацию фосфолипазы-А, что усиливает гидролиз эфиров жирных кислот, кроме того, посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, что особенно важно для восстановления трофической функции нерва при множественном аксоплазматическом сдавлении (МАС-синдроме). Пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков и сфингозина – структурного элемента мембраны нервного волокна и нейромедиаторов антиноцицептивной системы (серотонина, норадреналина). Цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки. Применение витамина B_{12} способствует не только ремиелинизации (за счет активации реакции трансметилирования, обеспечивающей синтез фосфатидилхолина мембран нервных клеток), но и снижению интенсивности болевого синдрома, что связано с собственным антиноцицептивным действием высоких доз цианокобаламина. Таким образом, нейротропные компоненты Мильгаммы увеличивают скорость проведения нервного импульса, улучшают репаративные процессы в периферическом нерве. Анестетик лидокаин в составе Мильгаммы предназначен для обеспечения безболезненности процедуры инъекции, что повышает комплаентность больных. Применяется схема лечения тоннельных невропатий, включающая курс из 10 в/м инъекций Мильгаммы с последующим переходом на драже Мильгамма композитум 3 р./сут в течение 2–8 нед. (в зависимости от тяжести невропатии). В отличие от инъекционной формы Мильгаммы, драже Мильгамма композитум не содержит B_{12} , длительный прием которого сопряжен с развитием ряда побочных эффектов (аллергизация организма, рост новообразований за счет гиперстимуляции кроветворения). Поэтому Мильгамма композитум может применяться в течение нескольких месяцев. Имеются двойные слепые контролируемые исследования, свидетельствующие о целесообразности использования антиоксидантов – препаратов тиоктовой кислоты (например, Тиогамма 600 мг утром натощак за 30 мин до еды в течение 2 мес.) в патогенетическом лечении чувствительных и двигательных расстройств у больных с радикулопатиями. Наивысшую доказательную базу антиоксиданты и витамины группы В имеют в лечении неврологических осложнений сахарного диабета и алкоголизма. Их потенциал в лечении дискогенных радикулопатий требует дальнейшего изучения.

В конце симпозиума состоялся диалог экспертов, в ходе которого А.Н. Баринов и А.И. Исайкин на клинических примерах доказали, что ни один из отдельно применяющихся методов хирургического, фармакологического, физического или психологического лечения боли в спине не может сравниться по своей эффективности с мультидисциплинарным подходом. При таком подходе все вышеуказанные методы, назначенные комплексно, потенцируют друг друга. Внимание к мелочам при обследовании больных позволяет установить правильный диагноз и выбрать оптимальный метод лечения, дабы избежать ненужных трат и осложнений.

Обзор подготовлен к.м.н. А.Н. Бариновым, доцентом кафедры нервных болезней Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Боль в спине и шее?



Повреждение нервных волокон — причина болей в спине и шее

Лечить, а не просто снимать СИМПТОМЫ

Мильгамма®

- Уменьшает боль¹
- Терапевтическая эффективность подтверждена многочисленными исследованиями²
- Безболезненные инъекции



Рег. уд.: П № 012551/02

Мильгамма® композитум

- Способствует восстановлению нервных волокон³
- Уменьшает вероятность повторных приступов боли
- Восстанавливает физическую активность⁴



Рег. уд.: П № 012551/01



1. Камчатнов Г.Р. Применение препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум у пациентов с болью в спине // Практическому неврологу. — 2011. — Т.1. — №39. — с.120–122.
2. Beltramo et al., 2009, Hammes et al., 2003, Rabbani et al., 2009, Stirban et al., 2004, Both A.A., Khalifah R.G., Hudson B.G., 1996. European Review for medical and pharmacological sciences 2000;4: 53–58. Vitamins B12 in low back pain: a randomized, double-blind, placebo controlled study G.L. Mauro, U. Martorana, Italy; Левин О.С. «Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной ПР». Журнал неврологии и психиатрии, №10, 2009; Данилов А.Б. «Применение витаминной группы В: новые анальгетики». журнал РМЖ 116 (специальный); Левин О.С., Махотрова Т.А. Вертеброгенная шейная радикулопатия // Журнал «Человек и лекарство-Казakhstan», №8 (24), 2013. Инструкция по медицинскому применению препарата Мильгамма от 15.09.2014 г.
3. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice// Eur J Pharmacol. — 2001. — 421. — P.157–164.
4. Левин О.С., Мосейкин И.А. Комплекс витаминов группы В (Мильгамма) в лечении дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — 10. — с.30–35.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Применение D-, L-гопантеновой кислоты в терапии когнитивных и тревожных расстройств у женщин с хронической ишемией головного мозга и климактерическим синдромом

к.м.н. В.Н. Шишкова¹, Л.И. Зотова²

¹Московский НИИ психиатрии (филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава РФ)

²Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

Для цитирования. Шишкова В.Н., Зотова Л.И. Применение D-, L-гопантеновой кислоты в терапии когнитивных и тревожных расстройств у женщин с хронической ишемией головного мозга и климактерическим синдромом // РМЖ. 2015. № 24. С. 1470–1475.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в XXI в. сохранится общемировая тенденция увеличения в популяции численности лиц старшей возрастной группы. Ожидается, что число женщин старше 45 лет к 2015 г. составит около 46% от общего числа женщин [1]. Это объясняет большой интерес к изучению изменений, происходящих в организме женщины в возрасте старше 45 лет, и включает большой временной период, охватывающий пре-, пери- и постменопаузу.

Менопауза, с одной стороны, является естественным переходом в нерепродуктивный период в жизни женщины, с другой стороны – это критический период, в котором могут усугубляться как накопленное к этому времени соматическое и психологическое неблагополучие, так и нейровегетативные, психологические и соматические расстройства, связанные с изменением уровня половых гормонов, влияющих на активность многих систем организма, включая центральную нервную и сердечно-сосудистую системы (ЦНС и ССС). По данным литературы, климактерический синдром (КС) значимой степени выраженности развивается как минимум у 48% женщин [2]. Падение уровня половых гормонов в крови проявляется несколькими группами клинических симптомов, связанных в том числе со снижением функционирования ГАМК- и дофаминергической нейротрансмиттерных систем:

1. Вегетативно-сосудистые нарушения (приливы жара, потливость, повышение артериального давления (АД) или его колебания, головная боль, головокружения, сердцебиение, зябкость, ознобы, чувство онемения, симпто-адреналовые кризы).

2. Обменно-эндокринные нарушения (ожирение, изменение функции щитовидной железы, дисгормональная гиперплазия молочных желез, атрофия половых органов).

3. Психические нарушения, которые обязательно присутствуют в той или иной степени в структуре КС. Значимое место в картине КС занимают психоэмоциональные расстройства – по литературным данным, от 50 до 70% [1, 2].

Психоэмоциональные проявления характеризуются в основном повышенной утомляемостью (68,3%), изменением настроения (47,1%), снижением работоспособности (52,8%), ухудшением памяти (33,6%) [1].

Помимо этого, к моменту наступления менопаузы большинство женщин уже имеют сопутствующие соматические заболевания, влияющие на психологическую и интеллектуальную сферы здоровья, ухудшающие течение климактерического периода. Наиболее часто встре-

чающиеся патологии – сахарный диабет (СД), ожирение, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий и хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) [3]. ХИМ – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования [4, 5]. Установлено, что у женщин в период менопаузы распространенность сосудистых заболеваний головного мозга – ХИМ атеросклеротического, гипертензионного или смешанного характера составляет около 43%. Тяжелое течение самого КС дополнительно приводит к раннему формированию поздних и тяжелых форм цереброваскулярной патологии. Тревожно-депрессивное расстройство – одно из частых проявлений ХИМ, особенно у женщин в период гормональной нестабильности [4, 5].

Лечение климактерических симптомов при наличии цереброваскулярной патологии – медленно и незаметно прогрессирующей ХИМ является сложной проблемой в практике акушера-гинеколога. Эффективным методом коррекции эмоционально-вегетативных проявлений КС считается назначение заместительной гормональной терапии, однако она абсолютно противопоказана при наличии у женщины сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или ХИМ [6]. Помимо этого известно, что многие ноотропные препараты обладают выраженным стимулирующим действием и не могут применяться при ССЗ, а у анксиолитиков и антидепрессантов есть побочные эффекты, затрудняющие активное функционирование больных (дневная сонливость, заторможенность), некоторые препараты не показаны при ССЗ.

Таким образом, на сегодняшний день остается потребность в эффективных и безопасных лекарственных препаратах, позволяющих устранять основные проявления КС (когнитивные нарушения, психоэмоциональные расстройства) без избыточного стимулирующего влияния на ЦНС, что особенно важно при наличии сопутствующей цереброваскулярной патологии, АГ.

Препаратом, отвечающим всем требованиям, является Пантогам Актив (D, L-гопантеновая/рац-гопантеновая кислота), содержащий рацемическую смесь 2-х стереоизомеров (D-, L-изомеры) гопантеновой кислоты. Препарат оказывает ноотропное и нейропротекторное действие [7–10]. За счет L-изомера Пантогам Актив взаимодействует с небензодиазепиновыми ГАМК А-рецепторами, а также D2-дофаминовыми рецепторами, с чем связаны его анксиолитический и упорядочивающий

поведение эффе́кты (подтверждено в исследовании НИИ фармакологии им. В.В. Закусова) [10–14].

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности и безопасности применения D-, L-гопантеновой кислоты (препарат Пантогам Актив) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у женщин с КС и ХИМ, не получающих лекарственную заместительную терапию, в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В открытом контролируемом рандомизированном исследовании приняло участие 60 женщин в возрасте от 40 до 60 лет (Ме возраста – 56 лет (54; 60)) с проявлениями КС в период пре-, пери- и постменопаузы.

Все пациентки, включенные в исследование, прошли первичное клинико-лабораторное обследование и были рандомизированы методом конвертов в 2 группы.

В 1-й группе (n=30) пациенткам к базовой терапии (антигипертензивной, гиполипидемической, сахароснижающей и т. д.) был добавлен препарат Пантогам Актив в суточной дозе на весь период исследования 900 мг/сут (3 капсулы). Суточный прием распределялся следующим образом: 600 мг (2 капсулы) утром, не позднее 10.00, и 300 мг (1 капсула) во второй половине дня, не позднее 15.00, с учетом показателей переносимости препарата.

Во 2-й группе (n=30) была оставлена прежняя терапия (антигипертензивная, гиполипидемическая, сахароснижающая и т. д.) и/или стандартизованные поливитаминные комплексы, в т. ч. БАД (с кальцием, витаминами А, В, D, С и также содержащие фитостероиды и т. д.).

Продолжительность терапии в обеих группах составила 4 нед. Оценка состояния пациенток с использованием всех методик проводилась на этапе включения в исследование, далее – на 14-й и 28-й день.

Средний возраст наступления естественной менопаузы у женщин, включенных в исследование, был практически одинаковым в обеих группах и составил в 1-й группе 46 лет (44; 52), во 2-й – 47 лет (44; 51) (p>0,05).

В комплексную терапию также входили немедикаментозные методы, направленные на коррекцию имеющихся у пациенток метаболических нарушений (отказ от курения, диетические ограничения животных жиров, рафинированных углеводов и соли в пище, увеличение физической активности за счет аэробных нагрузок (пешеходные прогулки на свежем воздухе по 30–45 мин ежедневно)).

Критерии включения пациенток в исследование:

- Женщины в возрасте 40–60 лет.
- Наличие ХИМ I–II стадии и тревожно-депрессивного расстройства, подтвержденных обследованием невролога.

- Изменения менструального цикла в возрасте от 40 лет, не связанные с заболеваниями, что подтверждено осмотром врача-гинеколога (аменорея или нерегулярные менструации в период пре-, пери- и постменопаузы).

Критерии исключения из исследования:

1. Склонность к аллергическим реакциям, в т. ч. гиперчувствительность к компонентам препарата Пантогам Актив в анамнезе.
2. Получение гормонозаместительной терапии половыми стероидами или применение психотропных препаратов, таких как: ноотропы, анксиолитики, антидепрессанты (в т. ч. растительного происхождения), антиконвульсанты, нейролептики (типичные и атипичные), адаптогены (в т. ч. растительного происхождения).
3. Зависимость от психоактивных веществ.
4. Суицидальные мысли.
5. Состояния, угрожающие жизни пациента.

Проведен опрос всех женщин по специально разработанной карте, включающей блоки медико-социального анамнеза (вопросы о наследственности, статусе курения, потреблении алкоголя, диете, течении сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний, контрацептивный анамнез). Оценку КС проводили по шкале менопаузального индекса Купермана в модификации Е.В. Уваровой (1982) (ММИ), в основу которого положено определение нейровегетативного, обменно-эндокринного и психоэмоционального симптомокомплексов. Клинико-лабораторное исследование включало оценку соматического и неврологического статуса. Всем женщинам проводились измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ); расчет индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ; измерение САД, ДАД, ЧСС в покое; ЭКГ в 12 отведениях в покое в положении лежа; осмотр молочных желез, по показаниям – маммография, электрокардиография, ультразвуковое исследование щитовидной железы; лабораторные исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза). Проведено 2-кратное исследование нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в начале курса лечения и по его завершении.

Исследование психоэмоционального статуса проводилось по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, шкале тревоги Гамильтона. Исследование когнитивного статуса проводили по стандартным нейропсихологическим методикам: «Мини-Ког», МоСА-тест, MMSE. Оценка состояния здоровья пациенток проводилась по опроснику Euro-Qol 5.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От

Таблица 1. Биохимические и гемодинамические показатели

	Исследуемые группы	0 день	28 день
Щелочная фосфатаза, Ед/мл	Пантогам А	61,0 (52,3; 71,3)	69,0 (58,8; 89,8)
	Контроль	61,0 (48,3; 67,8)	67,8 (57,0; 75,8)
Билирубин, мкмоль/л	Пантогам А	11,0 (9,6; 13,3)	10,1 (7,5; 12,7)
	Контроль	10,1 (8,0; 13,5)	9,8 (7,9; 11,0)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	Пантогам А	145 (140; 150)	143 (135; 145)
	Контроль	140 (136; 145)	135 (135; 145)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	Пантогам А	85 (85; 90)	85 (85; 87)
	Контроль	87 (85; 90)	85 (85; 89)
ЧСС, уд./мин.	Пантогам А	86 (84; 91) ¹	70,5 (68; 73) ^{1,2}
	Контроль	88 (84; 93,8)	86 (84; 89,3) ²
Примечание: данные представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей – Ме (25%; 75%). ¹ – p<0,01; ² – p<0,01.			

каждой пациентки было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel, а также при помощи пакета программ Statistica 6.0. Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25% и 75% процентилей. Достоверность различий оценивалась по методу вариационной статистики с использованием критериев Манна – Уитни, Крускала – Уолиса и Данна для независимых выборок и критерия Уилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы были сопоставимы по социально-демографическим характеристикам, характеру сопутствующей патологии и анамнезу заболевания.

Следует отметить, что практически у всех женщин, включенных в исследование, ранее была выявлена АГ 1–2 степени, назначена антигипертензивная терапия. Также высокой оказалась распространенность дислипидемии и нарушений жирового обмена, что привело у части пациенток к развитию клинически выраженной ИБС и СД 2 типа. Эти данные свидетельствуют о высокой распространенности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у женщин в КП, значимо ухудшающей течение КС и влияющей на развитие когнитивных нарушений сосудистого генеза. Данные о начальных параметрах биохимических и гемодинамических показателей пациенток представлены в таблице 1.

1. Динамика изменений менопаузального индекса.

Проводились анализ нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных нарушений путем оценки количества баллов в каждой группе симптомов, а также распределение степеней тяжести данных нарушений.

Показатели нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных проявлений КС у женщин на этапе включения в исследование, ММИ представлены в таблице 2. Как видно из представленных в таблице данных, исходная тяжесть проявлений КС в обеих группах была сопоставима ($p > 0,05$). Следует от-

метить исходную более высокую степень тяжести КС по блокам нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений в обеих группах.

Все изменения в ММИ, произошедшие в группах за время наблюдения, отражены в таблице 2. Из полученных данных видно, что только в основной группе женщин, принимающих Пантогам Актив, произошло снижение степени тяжести проявлений КС, имеющее достоверный характер ($p < 0,001$). Необходимо также подчеркнуть, что в 1-й группе изменения носили ярко выраженный характер: через 4 нед. ММИ составил Me 27 (25; 28), в то время как во 2-й группе показатели практически не изменились и составили через 4 нед. Me 56 (53; 57). При сравнении результатов между группами с использованием критерия Манна – Уитни получено достоверное различие $p < 0,001$ (рис. 1). Также из полученных результатов хорошо видно, что у пациенток 1-й группы через 4 нед. лечения отмечено снижение проявлений КС до легкой степени (рис. 1).

Основной вклад в изменение степени проявлений КС в 1-й группе внесло улучшение нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений. По индексу Купермана (МИК) у 28 пациенток (93%) отмечена клиническая и объективная нормализация состояния (переход КС в легкую степень, не требующую лечения). Среди них снижение на 50% баллов от исходного у 19 пациенток также носило достоверный характер. В группе сравнения подобная динамика отмечалась только у 2 (6%) пациенток в отношении нейровегетативных расстройств.

2. Динамика когнитивных функций (память, внимание, работоспособность).

Исходно жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности предъявляли 60 пациенток (100%). Результаты нейропсихологического тестирования пациенток, включенных в исследование (табл. 3): исходно баллы по шкале MMSE (в 1-й группе – Me-28 (27; 29), во 2-й группе – Me-28 (27; 28,8)) значимого отличия не имели, однако к концу 4-й нед. в группе пациенток, получавших Пантогам Актив, произошло достоверное улучшение когнитивной функции.

В начале исследования общий балл по MoCA-тесту в обеих группах также не различался, однако к концу 4-й нед. составил: в 1-й группе – Me-29,5 (28,3; 30), во 2-й группе – Me-27 (26; 27,8), что показало явное преимущество терапии препаратом Пантогам Актив в 1-й группе (табл. 4).

Таблица 2. Динамика изменения значений менопаузального индекса Купермана – Уваровой в группах контроля и Пантогама А			
	0 день	14 день	28 день
Нейровегетативные нарушения			
Пантогам А	33 (31,3; 34) ³	27,5 (26; 29) ¹	15 (14; 17) ^{2,3}
Контроль	33 (32; 34)	33 (32; 34) ¹	33 (31; 34) ²
Эндокринно-метаболические нарушения			
Пантогам А	6,5 (6; 7) ⁵	6,5 (6; 7)	5 (4; 6) ^{4,5}
Контроль	6 (6; 7)	6 (6; 7)	6 (6; 7) ⁴
Психоэмоциональные нарушения			
Пантогам А	16 (15; 16,8) ⁷	16 (15; 16,8)	7 (6; 7) ^{6,7}
Контроль	16 (15,3; 16,8)	15,5 (15; 16)	16 (15; 17) ⁶
Менопаузальный индекс Купермана – Уваровой			
Пантогам А	55 (54; 57) ¹⁰	50 (48; 51) ⁸	27 (25; 28) ^{9,10}
Контроль	56 (54; 57)	56 (54; 57) ⁸	56 (53; 57) ⁹

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей – Me (25%; 75%). ¹ – $p < 0,002$; ² – $p < 0,001$; ³ – $p < 0,001$; ⁴ – $p < 0,001$; ⁵ – $p < 0,001$; ⁶ – $p < 0,001$; ⁷ – $p < 0,001$; ⁸ – $p < 0,002$; ⁹ – $p < 0,001$; ¹⁰ – $p < 0,001$.

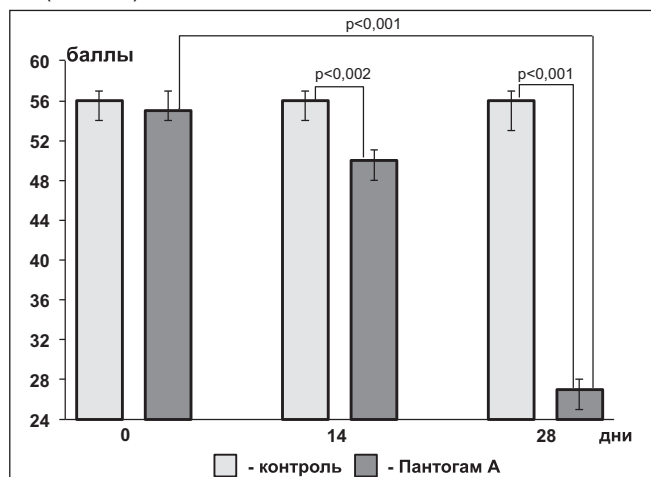


Рис. 1. Динамика изменения значений менопаузального индекса Купермана – Уваровой в группах контроля и Пантогама А



АКТИВНАЯ РАБОТА МЫСЛИ



Оригинальный ноотропный препарат с противотревожным действием – «ноотранквилизатор»

- ▲ Улучшает когнитивные функции и работоспособность
- ▲ Предупреждает и снижает выраженность тревожных расстройств
- ▲ Уменьшает выраженность психоэмоциональных и нейровегетативных нарушений при климактерическом синдроме

Тест «Мини-Ког» (рис. 3) исходно был выполнен с ошибками у 30% пациенток 1-й и 2-й групп, что сопровождалось наличием жалоб у всех пациенток на снижение интеллектуальной работоспособности, сложность концентрации внимания, постоянную рассеянность и забывчивость наряду с неблагоприятным эмоциональным фоном. Через 4 нед. после начала исследования в 1-й группе практически все пациентки отметили улучшение состояния как настроения, так и когнитивных функций: увеличилась умственная работоспособность, улучшилась память, уменьшились или практически исчезли эпизоды забывчивости и рассеянности, увеличилась концентрация внимания, что сопровождалось полным отсутствием ошибок при повторном проведении теста, в то время как во 2-й группе процент женщин, сделавших 1 ошибку в тесте, остался прежним.

Дополнительно оценивалось изменение концентрации мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в 1-й и

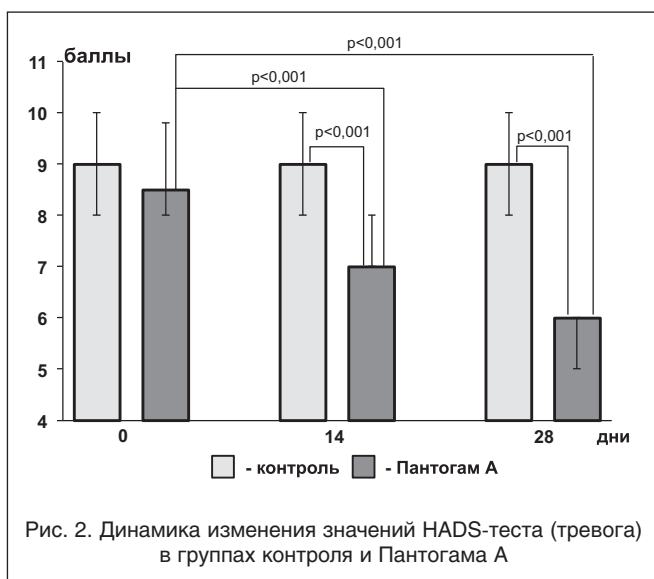


Таблица 3. Динамика изменения значений MMSE-теста в группах контроля и Пантогама А			
	0 день	14 день	28 день
Контроль	28 (27; 28,8)	28 (27; 28,8)	28 (27; 28,8)*
Пантогам А	28 (27; 29) [#]	28 (28; 29)	29 (28; 30)* [#]

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей – Ме (25%; 75%). * – $p < 0,02$; [#] – $p < 0,02$

Таблица 4. Динамика изменения значений MoCA-теста в группах контроля и Пантогама А		
	0 день	28 день
Контроль	27 (26; 27,8)	27 (26; 27,8)*
Пантогам А	27 (26; 28) [#]	29,5(28,3; 30)* [#]

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей – Ме (25%; 75%). * – $p < 0,001$; [#] – $p < 0,001$

Таблица 5. Динамика изменения концентрации нейротрофического мозгового фактора в группах Пантогама А и контроля		
BDNF, пг/мл	0 день	28 день
Пантогам А	13,6 (9,85; 17,9) ¹	15,6 (14,4; 20,6) ^{1,2}
Контроль	14,1 (10,6; 17,9)	13,9 (10,8; 17,2) ²

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей – Ме (25%; 75%). ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,05$.



2-й групп в ходе исследования (табл. 5). Оценочным методом с применением критерия Уилкоксона было показано, что терапия препаратом Пантогам Актив оказывает достоверное влияние на увеличение концентрации в крови BDNF – 2,0 нг/мл при $p < 0,05$, в то время как во 2-й группе увеличения концентрации BDNF не произошло. Сравнение 1-й и 2-й групп по критерию Манна – Уитни показало достоверную разницу между методами лечения по влиянию на уровень BDNF ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о нейропротективной активности препарата Пантогам Актив и дополнительно преимуществе при назначении его пациентам с ХИМ.

3. Динамика психоэмоциональных симптомов.

С учетом того, что все включенные в исследование женщины имели смешанные тревожно-депрессивные расстройства, была проведена оценка выраженности данных нарушений по Госпитальной шкале тревоги и депрессии в обеих группах до и после терапии. Полученные результаты представлены в таблице 6 и показаны на рисунке 2. Как видно из представленных данных, исходно выраженность тревожно-депрессивных расстройств у женщин в 1-й и 2-й группах достоверно не различалась ($p > 0,05$).

На фоне 4-недельной терапии препаратом Пантогам Актив в основной группе отмечено ярко выраженное улучшение состояния женщин по обоим показателям (тревоге и депрессии), которое носило достоверный характер при сравнении с исходными показателями в этой группе ($p < 0,001$) и при сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), что подтверждает высокую эффективность данной терапии. С учетом того, что выраженность компонента «тревога» исходно была больше, чем выраженность компонента «депрессия», дополнительно было проведено тестирование пациенток с помощью теста

Таблица 6. Динамика изменения значений HADS-теста в группах контроля и Пантогама А

	0 день	14 день	28 день
Контроль			
Тревога	9 (8; 10)	9 (8; 10) ¹	9 (8; 10) ²
Депрессии	8 (8; 9)	8 (8; 9)	8 (8; 9) ⁵
Пантогам А			
Тревога	8,5 (8; 9,8) ^{3,4}	7 (7; 8) ^{1,3}	6 (5; 6) ^{2,4}
Депрессии	8 (8; 9) ⁶	8 (8; 9)	6 (5,3; 6) ^{5,6}

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей – Ме (25%; 75%). ¹ – $p < 0,001$; ² – $p < 0,001$; ³ – $p < 0,001$; ⁴ – $p < 0,001$; ⁵ – $p < 0,001$; ⁶ – $p < 0,001$

Таблица 7. Динамика изменения значений HARS-теста в группах контроля и Пантогама А

	0 день	14 день	28 день
Контроль	24 (24; 25)	25 (24; 25) ¹	25 (24; 25) ²
Пантогам А	24 (23,3; 24,8) ^{3,4}	19 (18; 20) ^{1,3}	13,5 (13; 16,8) ^{2,4}

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей – Ме (25%; 75%). ¹ – $p < 0,001$; ² – $p < 0,001$; ³ – $p < 0,001$; ⁴ – $p < 0,001$

Таблица 8. Динамика изменения значений опросника по состоянию здоровья EQ-3D-5L в группах контроля и Пантогама А

Ме (25%; 75%)	0 день	14 день	28 день
Контроль	4 (3,3; 5)	4 (3,3; 5)	4 (3,3; 5)*
Пантогам А	4 (4; 5)	4 (3; 4,8)	2 (2; 3,8)*

Примечание: данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей – Ме (25%; 75%). * – $p < 0,001$; – $p < 0,001$

HARS (табл. 7). Как видно из представленных данных, результаты подтвердили эффективное влияние терапии препаратом Пантогам Актив на выраженность психоэмоциональных нарушений, что также нашло свое подтверждение и в оценке выраженности КС.

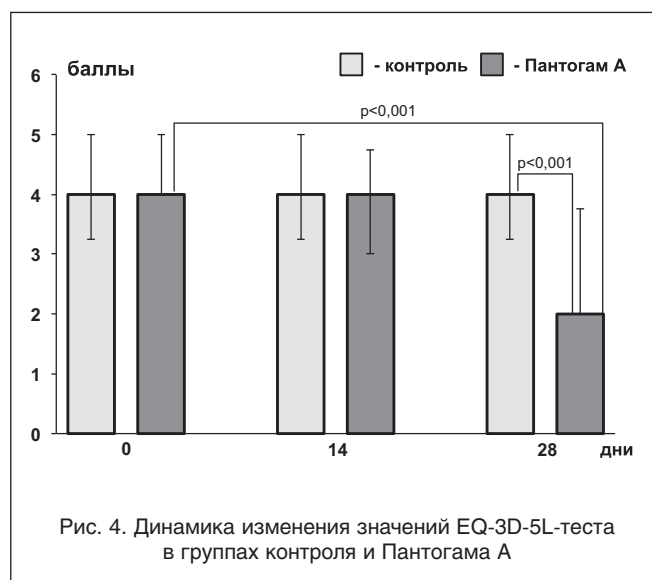
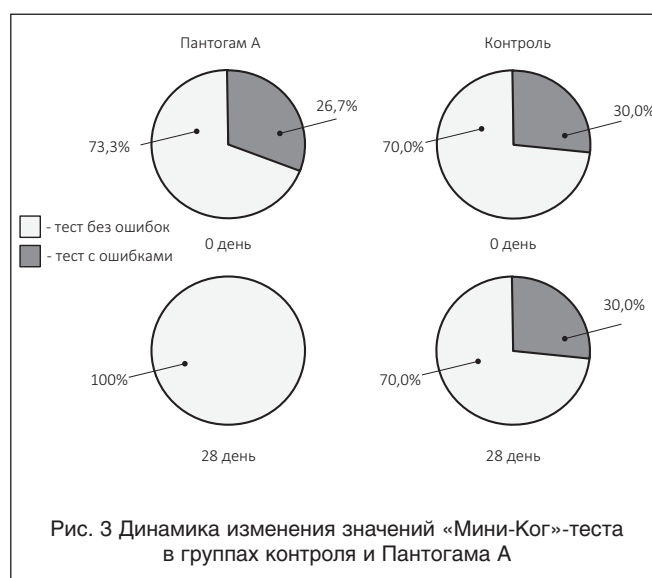
По Госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS к 4-й нед. произошла полная редукция симптоматики: и тревожной, и депрессивной (100%). По Госпитальной шкале тревоги Гамильтона HARS к 4-й нед. полная нормализация состояния была достигнута у 23 пациенток (77%).

4. Качество жизни.

Оценка состояния здоровья женщин до и после терапии проводилась по опроснику Euro-QoL 5 (табл. 8, рис. 4). По данным, полученным в результате исследования, состояние здоровья у пациенток 1-й группы достоверно улучшилось, в то время как во 2-й группе осталось без изменений.

5. Переносимость терапии.

Переносимость препарата Пантогам Актив была оценена как хорошая. За все время наблюдения ни одна из пациенток 1-й группы не вышла из исследования, не было случаев непереносимости или отказа от терапии препаратом Пантогам Актив. В таблице 9 представлены



динамические данные оценки концентрации ферментов печени в течение всего исследования, свидетельствующие об отсутствии отрицательного влияния данной терапии на показатели функции печени.

В таблице 1 представлены основные биохимические и гемодинамические показатели за время наблюдения. Следует обратить внимание на достоверное снижение ЧСС в 1-й группе, что можно трактовать как положительное влияние препарата Пантогам Актив на гемодинамический показатель, в перспективе улучшающий прогноз пациента по основному заболеванию. Из полученных данных динамики основных биохимических и гемодинамических показателей можно сделать вывод об отсутствии негативного влияния препарата Пантогам Актив на данные показатели.

Из представленных результатов можно сделать следующие практические выводы:

1. Распространенность сосудистой и соматической патологии у женщин с ХИМ и смешанным тревожно-депрессивным расстройством в период пре-, пери- и постменопаузы достаточно высокая, наиболее часто встречающаяся патология – АГ и дислипидемия (имеющие прямую связь с развитием когнитивных нарушений в дальнейшем), ожирение, жировой гепатоз, хроническая венозная недостаточность, что делает эту проблему актуальной для широкого круга врачей: от акушеров-гинекологов до терапевтов и кардиологов. Представляется необходимым проведение скрининга на наличие тревожно-депрессивных нарушений у данной категории пациенток и назначение патогенетической терапии.

2. Терапия препаратом Пантогам Актив в изучаемой дозе у женщин в пре-, пери- и постменопаузе с ХИМ и сочетанными психоэмоциональными и когнитивными нарушениями показала себя весьма эффективной. Отмечено значимое улучшение показателей по оценочному индексу Купермана – Уваровой в блоке нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, что в конечном итоге повлияло на степень выраженности проявлений КС у данной категории женщин, т. к. у большинства пациенток степень тяжести нарушений изменилась от тяжелой степени к умеренной и легкой.

Терапия препаратом Пантогам Актив в течение 4 нед. привела к практически полной редукции тревожно-депрессивных проявлений у женщин в 1-й группе с исходно высокими баллами по шкалам HADS и HARS, что сопровождалось субъективным улучшением параметров самочувствия к 4-й нед. и объективным – по данным опросника Euro-QoL 5.

Терапия препаратом Пантогам Актив достоверно улучшила состояние когнитивных функций у женщин в

1-й группе к концу 4-й нед. приема, что отразилось в повышении умственной работоспособности и улучшении памяти и внимания, а также значимом улучшении по данным нейропсихологического тестирования.

Изучение переносимости и безопасности 4-недельного курса терапии препаратом Пантогам Актив в суточной дозе 900 мг показало отсутствие негативного влияния на состояние основных биохимических и гемодинамических показателей у испытуемых. Также не было выявлено негативного лекарственного взаимодействия и переносимости данной терапии.

Препарат Пантогам Актив в дозе 900 мг/сут в течение 4 нед. продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациенток с ХИМ и тревожно-депрессивными нарушениями на фоне сопутствующей соматической патологии у женщин в период пре-, пери- и постменопаузы, что дает возможность рекомендовать данную терапию описываемой популяции пациенток с целью повышения умственной работоспособности, улучшения психоэмоционального фона, общего самочувствия и качества жизни, переносимости КС и лучшей социальной адаптации.

Включение Пантогама Актив в схемы терапии КС является альтернативной возможностью повышения эффективности терапии КС у женщин с ХИМ и дополнительной коррекции проявлений КС у женщин с противопоказанием к заместительной гормонотерапии.

Литература

1. Балан В.Е. Эпидемиология климактерического периода в условиях большого города // Акушерство и гинекология. 1997. № 3. С. 13–16
2. Сметник В. П. Медицина климактерия. Ярославль: Литера, 2006. 848 с.
3. Шишкова В.Н. Сердечно-сосудистые заболевания в практике акушера-гинеколога // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 4. С. 107–112.
4. Тюмина Н.А. Психические нарушения у женщин в период климактерия. М.: Крон-Пресс, 1996. 224 с.
5. Синельникова М.Н. Цереброваскулярная патология в климактерическом периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2004. 24 с.
6. Шишкова В.Н. Проблемы старения и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 2. С. 42–47.
7. Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий // Фарматека. 2010. № 15.
8. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения – возможности метаболической терапии // РМЖ. 2008. Т. 16. № 5. С. 1–3.
9. Копелевич В.М. Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. М.: Трида-фарм, 2009.
10. Ковалев Г.И. с соавт. Качественные и количественные взаимодействия пантогама и Пантогама актив с рецепторами нейромедиаторов in vitro // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 3. С. 39–43.
11. Смулевич А.Б., Волель Б.А. Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантеновой кислоты) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 12 (готовится к печати).
12. Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара // Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 2.
13. Медведев В.Э., Епифанов А.В. Терапия невротических, связанных со стрессом, и соматоформных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью // Российский психиатрический журнал. 2011. № 1.
14. Медведев В.Э., Фролова В.И. и др. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 9. С. 30–37.

Таблица 9. Динамическая оценка показателей безопасности терапии

		включение	через 28 дней
Пантогам А	АСТ, Ед/л	23,0 (20,0; 26,8)	25,0 (22,3; 27,0)
	АЛТ, Ед/л	34,0 (31,1; 36,0) ¹	28,2 (25,1; 30,2) ^{1,2}
Контроль	АСТ, Ед/л	24,0 (23,1; 28,3)	23,1 (19,3; 25,8)
	АЛТ, Ед/л	32,0 (30,9; 36,1)	33,5 (31,3; 36,1) ²

Примечание: данные представлены в виде медианы и 25 и 75 процентилей – Ме (25%; 75%). ¹ – p<0,001; ² – p<0,001.

Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов

Профессор М.Ю. Максимова, к.м.н. М.А. Домашенко, к.м.н. В.В. Брюхов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Для цитирования. Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Брюхов В.В. Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов // PMЖ. 2015. № 24. С. 1476–1482.

Тромбоз мозговых вен и венозных синусов чаще наблюдается у молодых женщин, чем у мужчин, но в целом встречается редко (до 1% всех случаев инфарктов мозга) [1]. По данным ISCVT (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis, 2004), заболеваемость ежегодно составляет 3–4 случая на 1 млн у взрослых и до 7 случаев на 1 млн у детей. Летальность при данном заболевании составляет от 5 до 30%, в процессе более чем 2-летнего наблюдения зафиксирован соответствующий показатель 8,3%. В то же время более чем у 90% больных прогноз был благоприятным.

Основными факторами риска развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов в популяции являются инфекционные воспалительные процессы (отиты, мастоидиты, синуситы, септические состояния) и неинфекционные причины.

Неинфекционные причины тромбоза мозговых вен и венозных синусов могут быть локализованными и общими. В числе первых чаще всего упоминаются черепно-мозговая травма, опухоли, хирургические вмешательства в области головы и шеи, а также имплантация кардиостимулятора или установка центрального венозного катетера. Общие заболевания, способствующие тромбозу мозговых вен и венозных синусов, включают такие состояния, как нарушение гемодинамики (например, застойная сердечная недостаточность, обезвоживание организма), заболевания крови (полицитемия, серповидно-клеточная анемия, тромбоцитопения) и коагулопатии (при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, дефиците антитромбина, протеина С и протеина S), а также тромбофилитические состояния, связанные с беременностью, родами и приемом оральных контрацептивов, антифосфолипидный синдром, системные васкулиты. При этом в 15% случаев причина развития синус-тромбоза остается неустановленной [5].

Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов обусловлены полиморфизмом его клинической картины и вариабельностью строения венозной системы головного мозга.

Анатомические особенности строения венозной системы головного мозга

В развитии тромбоза мозговых вен и синусов важную роль играют анатомические особенности строения венозной системы головного мозга (рис. 1). В отличие от артерий и периферических вен мозговые вены лишены мышечной стенки и клапанного аппарата.

Венозная система мозга характеризуется «ветвистостью», большим количеством анастомозов и тем, что одна вена может принимать кровь из бассейнов нескольких артерий.

Мозговые вены делятся на поверхностные и глубокие. Поверхностные вены – верхние мозговые, поверхностная средняя мозговая вена (вена Лаббе), нижняя анастоматическая вена (вена Тролара), нижние мозго-

вые вены – лежат в субарахноидальном пространстве и, анастомозируя между собой, образуют сеть на поверхностях полушарий большого мозга. Главная масса венозной крови из коры и белого вещества оттекает в поверхностные вены, а затем в близлежащий синус твердой мозговой оболочки. В глубокие мозговые вены кровь поступает из вен сосудистого сплетения боковых желудочков, базальных ядер, таламусов, среднего мозга, моста мозга, продолговатого мозга и мозжечка.

Поверхностные и глубокие вены впадают в синусы твердой мозговой оболочки. Поверхностные вены впадают в основном в верхний сагиттальный синус. Основным коллектором глубоких вен являются большая мозговая вена (вена Галена) и прямой синус. Кровь из верхнего сагиттального и прямого синуса попадает в поперечный и сигмовидный синусы, которые собирают кровь из полости черепа и отводят ее во внутреннюю яремную вену.

В развитии тромбоза мозговых вен и венозных синусов участвуют 2 механизма, определяющих симптоматику заболевания. Первый – окклюзия мозговых вен, вызывающая отек мозга и нарушение венозного кровообращения. Вторым звеном патогенеза тромбоза мозговых вен и венозных синусов является развитие интракраниальной гипертензии вследствие окклюзии крупных венозных синусов. В норме цереброспинальная жидкость транспортируется из желудочков мозга через субарахноидальное пространство нижней и верхнелатеральной поверхности полушарий большого мозга, адсорбируется в паутинных сплетениях и оттекает в верхний сагиттальный синус. При тромбозе венозных

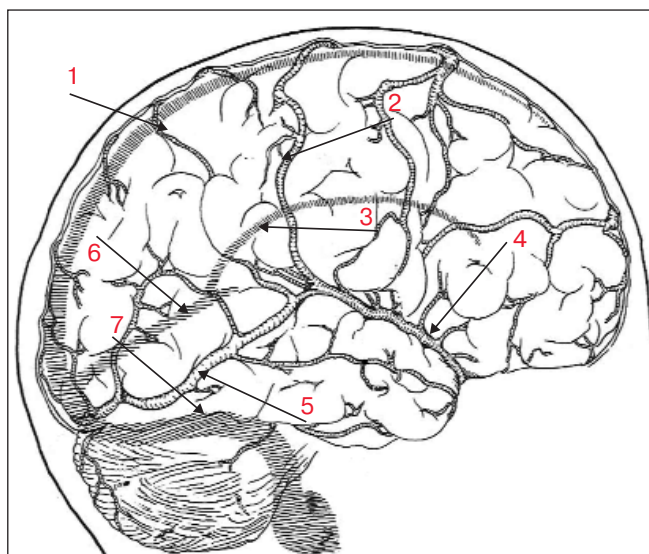


Рис. 1. Венозная система головного мозга (из «Handbook on cerebral venous Thrombosis» [13])

1 – верхний сагиттальный синус, 2 – вена Тролара, 3 – нижний сагиттальный синус, 4 – поверхностная средняя мозговая вена, 5 – вена Лаббе, 6 – прямой синус, 7 – поперечный синус

синусов повышается венозное давление, в результате чего нарушается абсорбция цереброспинальной жидкости, развивается интракраниальная гипертензия [5]. Оба эти механизма обуславливают клиническую симптоматику синус-тромбоза.

Клиника и диагностика

Клинические проявления тромбоза мозговых вен и венозных синусов зависят от локализации тромбоза, скорости его развития и характера основного заболевания.

Для тяжелых нарушений венозного кровообращения характерны головная боль, рвота, отек дисков зрительных нервов, фокальные и генерализованные судороги, прогрессирующее угнетение сознания. Однако при раннем распознавании процесса клиническая картина может быть менее выраженной. Очаговые неврологические нарушения могут возникать при изолированном тромбозе глубоких либо поверхностных вен или при распространении тромбоза с синусов на вены. Менингеальный синдром считается редким проявлением неосложненного тромбоза синусов. Давление цереброспинальной жидкости, по данным большинства авторов, бывает нормальным или умеренно повышенным. Состав цереброспинальной жидкости может быть как неизменным, так и с незначительно повышенным содержанием белка и плеоцитозом не более 200/3 [1, 11–13].

Для септического тромбоза поперечного и сигмовидного синусов характерны выраженный размах температуры тела, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, но применение антибиотиков может сгладить эти проявления. Весьма часто встречаются отек области сосцевидного отростка, боль при его пальпации, меньшее наполнение внутренней яремной вены на больной стороне. Иногда тромбоз сигмовидного синуса распространяется на внутреннюю яремную вену, что сопровождается присоединением местных воспалительных изменений по ходу вены [1].

В отличие от артериального тромбоза и тромбозмболии неврологическая симптоматика при тромбозе мозговых вен и венозных синусов чаще развивается подостро – в срок от нескольких дней до 1 мес. (50–80% случаев), хотя может отмечаться и острое начало (20–30% случаев) [6].

Наиболее частый симптом тромбоза мозговых вен и венозных синусов – интенсивная головная боль (92% пациентов), являющаяся отражением развития интракраниальной гипертензии. Она напоминает боль при субарахноидальном кровоизлиянии и не купируется анальгетиками. Кроме того, согласно данным ISCVT и др. [1, 7–13], выявляются следующие симптомы:

- двигательные нарушения – 42%;
- судорожный синдром – 37% (в т. ч. эпилептический статус – в 13%);
- психомоторное возбуждение – 25%;
- афазия – 18%;
- зрительные нарушения – 13%;
- угнетение сознания (оглушение, сопор, кома) – 13%;
- нарушения иннервации черепных нервов – 12%;
- нарушения чувствительности – 11%;
- менингеальный синдром – 5%;
- вестибуло-мозжечковые нарушения – 1%.

В отдаленном периоде наиболее частые симптомы – головная боль (14%) и судорожный синдром (11%).

Пещеристый и верхний сагиттальный синусы относительно редко бывают очагами инфекции. Чаще интракраниальный процесс является результатом распространения инфекции из среднего уха, придаточных пазух носа, кожных покровов вблизи верхней губы, носа и глаз.

При тромбофлебите краевого синуса, обычно возникающем на фоне воспаления среднего уха или мастоидита, появляются боль в ухе и болезненность при надавливании на сосцевидный отросток. Спустя несколько дней или недель появляются лихорадка, головная боль, тошнота и рвота, обусловленные повышением интракраниального давления. Возникают отеки в области сосцевидного отростка, расширение вен и болезненность по ходу внутренней яремной вены на шее. При вовлечении в патологический процесс внутренней яремной вены наблюдаются боль в области шеи и ограничение ее движений. Часто развиваются сонливость и кома. У 50% больных обнаруживают отек дисков зрительных нервов (у некоторых больных – односторонний). Возникают судорожные приступы, но очаговые неврологические симптомы встречаются редко. Распространение патологического процесса на нижний каменистый синус сопровождается нарушением функции отводящего нерва и тройничного нерва (синдром Градениго).

Тромбофлебит пещеристого синуса вторичен по отношению к окулоназальным инфекциям. Клинический синдром проявляется отеком глазницы и признаками нарушения функции глазодвигательного и блокового нервов, глазничной ветви тройничного нерва и отводящего нерва. Последующее распространение инфекции на противоположный пещеристый синус сопровождается возникновением двусторонней симптоматики. Заболевание может начинаться остро, с появлением лихорадки, головной боли, тошноты и рвоты. Больные жалуются на боль в области глазного яблока, болезненность в области орбиты при надавливании. Отмечаются хемоз, отек и цианоз верхней половины лица. Сознание может оставаться ясным. Могут возникать офтальмоплегия, нарушения чувствительности в области иннервации глазничной ветви тройничного нерва, кровоизлияния на сетчатке и отек диска зрительного нерва.

Инфицирование верхнего сагиттального синуса может произойти при переносе инфекции из краевого и пещеристого синусов или ее распространении из носовой полости, очага остеомиелита, эпидуральной и субдуральной областей. Заболевание проявляется лихорадкой, головной болью, отеком дисков зрительных нервов. Характерно развитие судорожных приступов и гемиплегии сначала на одной стороне, а затем и на другой в связи с распространением патологического процесса на церебральные вены. Двигательные нарушения могут проявляться моноплегией или преимущественным вовлечением нижних конечностей.

Все типы тромбофлебита, особенно обусловленного инфекцией уха и придаточных пазух носа, могут осложняться другими формами интракраниальных гнойных процессов, включая бактериальный менингит и абсцесс мозга.

В связи с отсутствием патогномичных клинических симптомов заболевания важнейшее значение при диагностике тромбоза мозговых вен и венозных синусов имеют инструментальные и лабораторные методы исследования. В последние годы совершенствование нейровизуализационных технологий открывает новые возможности для диагностики синус-тромбоза (МРТ, МР-, КТ-веносинусография). Так, например, при проведении МРТ в стандартных режимах теперь можно определить признаки венозного тромбоза, выражающиеся в повышении интенсивности сигнала в режимах T1 и T2, а также T2-FLAIR от измененного синуса (рис. 2).

При проведении МР-веносинусографии выявляются снижение сигнала от кровотока по правому поперечному синусу, а также компенсаторное усиление сигнала от кровотока по левому поперечному синусу (рис. 3).

Если после проведения МРТ или КТ-исследования диагноз остается неясным, возможно выполнение контрастной дигитальной субтракционной ангиографии, которая позволяет выявить не только тромбоз синусов, но и редко встречающийся изолированный тромбоз мозговых вен. Также в ходе данного исследования возможно выявление расширенных и извитых вен, что является косвенным признаком тромбоза мозговых венозных синусов [14]. Вместе с тем необходима тщательная оценка данных нейровизуализации для исключения ошибок в диагностике, к которым можно отнести, например, гипоплазию или врожденное отсутствие синуса [6, 15].

Лечение

Как уже отмечалось, в основе развития симптоматики при тромбозе мозговых вен и венозных синусов лежат окклюзия мозговых вен и синусов, изменение ткани мозга и развитие интракраниальной гипертензии. Данное сочетание потенциально опасно и может быть ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с тромбозом мозговых вен и венозных синусов. Следовательно, необходимо проведение комплексной терапии, включающей патогенетическую терапию (реканализация синусов) и симптоматическую (борьба с интракраниальной гипертензией, инфекцией) [1, 4, 10].

Основной целью терапии при тромбозе мозговых вен и венозных синусов является восстановление их проходимости. В настоящее время препаратами выбора в данной ситуации являются антикоагулянты, в частности, низкомо-

лекулярные гепарины (НМГ). По данным исследований, применение прямых антикоагулянтов в остром периоде тромбоза мозговых вен и венозных синусов улучшает прогноз и уменьшает риск смерти и инвалидизации [16]. Кроме того, в ходе исследования ISCVT были получены следующие данные в отношении 80 пациентов с тромбозом мозговых вен и венозных синусов, получавших НМГ: 79% из них выздоровели, у 8% – сохранялась легкая симптоматика, у 5% – наблюдались значительно выраженные неврологические нарушения, 8% пациентов умерли [1]. Эти данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения НМГ в остром периоде тромбоза мозговых вен и венозных синусов.

В случае развития септического синус-тромбоза должна проводиться антибактериальная терапия с использованием высоких доз антибиотиков широкого спектра действия, таких как цефалоспорины (цефтриаксон, 2 г/сут в/в), меропенем, цефтазидин (6 г/сут в/в), ванкомицин (2 г/сут в/в). При этом нет единой точки зрения о целесообразности и безопасности антикоагулянтной терапии, хотя большинство авторов придерживаются тактики ведения таких пациентов при помощи НМГ [18].

По окончании острого периода тромбоза мозговых вен и венозных синусов рекомендовано назначение непрямых оральных антикоагулянтов (варфарин, аценокумарол) в дозе, при которой значения международного нормализованного отношения (МНО) составляют 2–3. Прямые антикоагулянты вводят пациенту до тех пор, по-

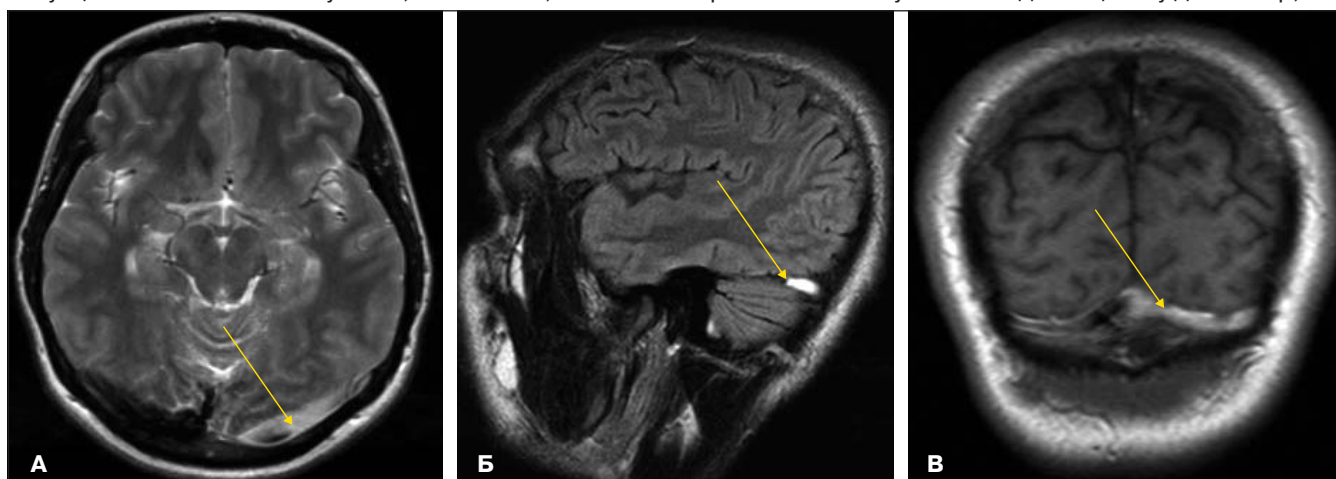


Рис. 2. На МРТ – тромбоз левых поперечного и сигмовидного синусов.
А – аксиальная проекция, режим Т2-ВИ. Б – режим Т2-FLAIR, сагиттальная проекция. В – режим Т1-ВИ

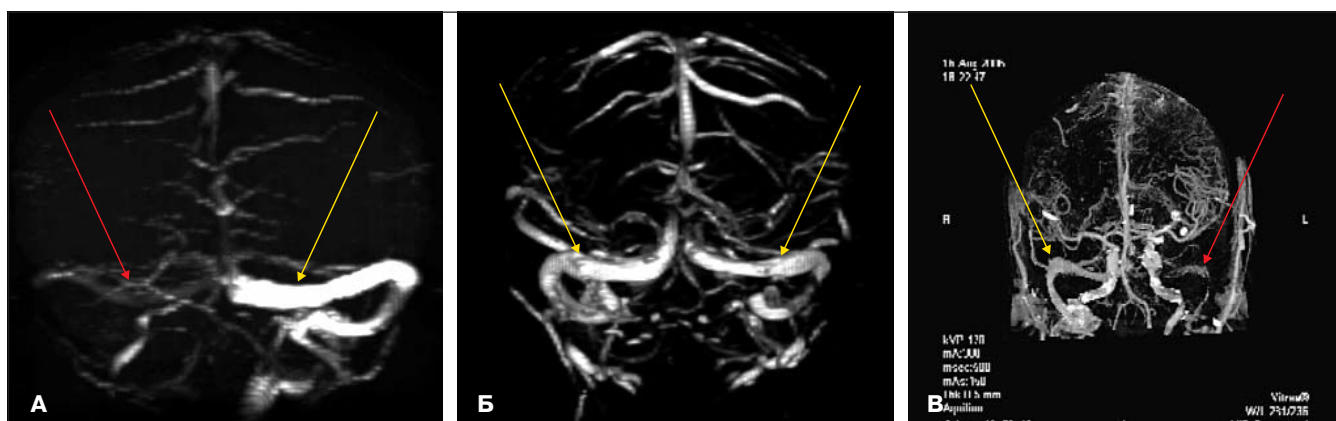


Рис. 3. Веносинусография.
А – МР-веносинусография пациента с тромбозом правого поперечного синуса, компенсаторно усилен кровоток по левому поперечному синусу (желтая стрелка); Б – норма; В – КТ-веносинусография пациента с тромбозом левого поперечного синуса, отсутствие сигнала от кровотока по синусам указано красными стрелками

ка МНО не достигнет целевых значений. В случае развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов во время беременности назначения не прямых антикоагулянтов следует избегать ввиду их тератогенного потенциала и возможности проникновения через плацентарный барьер. В таких случаях рекомендовано продолжение лечения непрямыми антикоагулянтами [18].

В настоящее время нет исследований, четко регламентирующих длительность применения оральных антикоагулянтов. Согласно рекомендациям EFNS (2006), не прямые антикоагулянты должны применяться в течение 3 мес. при вторичном тромбозе мозговых вен и венозных синусов, развившемся при наличии так называемого транзиторного фактора риска, от 6 до 12 мес. – у пациентов с идиопатическим тромбозом и при наличии «малых» тромбофилических состояний, таких как дефицит протеинов C и S, гетерозиготная мутация фактора Лейдена или мутации в гене протромбина (G20210A). Антикоагулянтная терапия в течение всей жизни рекомендуется пациентам с рецидивирующим тромбозом венозных синусов, а также при диагностировании врожденных тромбофилических состояний (гомозиготная мутация фактора Лейдена, дефицит антитромбина) [17]. Кроме базисной терапии должны проводиться мероприятия по предотвращению таких осложнений, как судорожный синдром и интракраниальная гипертензия. Данные состояния требуют ведения по общим правилам (назначение антиконвульсантов, приподнятое изголовье кровати, проведение ИВЛ в режиме гипервентиляции с положительным давлением на выдохе, введение осмотических диуретиков). Эффективность глюкокортикостероидов при отеке мозга, возникшем в результате тромбоза мозговых вен и венозных синусов, не доказана [19]. В ряде случаев при тяжелых формах тромбоза, осложнившихся дислокацией структур головного мозга, может быть рассмотрен вопрос о проведении декомпрессионной гемикраниотомии, являющейся жизнеспасающей операцией [20, 21].

В настоящей статье приведены истории болезни 3 пациентов, находившихся в разное время во 2-м неврологическом отделении НЦН с диагнозом «тромбоз мозговых синусов». Цель – продемонстрировать современные возможности диагностики и лечения нарушений венозного кровообращения.

Пациент К., 31 год, поступил в НЦН с жалобами на интенсивную головную боль, тошноту, рвоту.

Анамнез заболевания: в течение 2 нед. получал лечение по поводу грыжи межпозвоночных дисков с применением больших доз глюкокортикостероидов, диуретиков. 8 февраля 2010 г. внезапно появились интенсивная головная боль, не купируемая приемом анальгетиков, тошнота, рвота, светобоязнь. Состояние было расценено как повышение интракраниального давления, в связи с чем амбулаторно были назначены диуретики. 16 февраля 2010 г. внезапно развился генерализованный тонический эпилептический приступ. Бригадой скорой помощи больной госпитализирован в клинику с диагнозом «Субарахноидальное кровоизлияние. Ушиб головного мозга», который был снят в последующем. После проведенного лечения (венотоники, глюкокортикостероиды, ноотропы) головная боль регрессировала. Однако 7 марта 2010 г. внезапно повторно возникли головная боль, тошнота, рвота. 19 марта 2010 г. пациент был госпитализирован в НЦН.

При осмотре: выраженное расширение подкожных вен на лице.

В неврологическом статусе отмечается легкая ригидность затылочных мышц. Очаговой симптоматики нет.

Лабораторные методы исследования. Волчаночный антикоагулянт – 1,10%, результат отрицательный. Антитела к кардиолипинам IgG – 15,8 Ед/мл, результат слабopоложительный (норма – до 10 Ед/мл). Гомоцистеин – 16 мкмоль/л (норма – до 15 мкмоль/л). Антиген к фактору Виллебранда – 273% (норма – до 117%). Факторы свертывания крови – без отклонения от нормальных значений. Исследование крови на тромбофилические мутации – результат отрицательный.

При осмотре офтальмологом выявлены признаки интракраниальной гипертензии: гиперемия и отечность дисков зрительных нервов, расширение и полнокровие вен на глазном дне.

Инструментальные методы исследования: при проведении МРТ в режиме T2 отмечено повышение интенсивности МР-сигнала от верхнего сагиттального и левого сигмовидного синусов (рис. 4). При проведении МР-веносинусографии отсутствует кровоток по обоим поперечным, верхнему сагиттальному и левому сигмовидному синусам. Обращает на себя внимание усиление кровотока по поверхностным мозговым и лицевым венам (рис. 5).

Диагноз: тромбоз обоих поперечных, левого сигмовидного и верхнего сагиттального синусов.

Проведено лечение: надропарин 0,6 мл 2 р./сут п/к в течение 10 дней с переходом на варфарин (уровень МНО 2–3), венотоники (диосмин внутрь, аминифиллин в/в капельно), карбамазепин (судорожный синдром). Через 10 дней после начала терапии отмечено улучшение самочувствия – уменьшилась головная боль. При проведении МР-веносинусографии отмечена

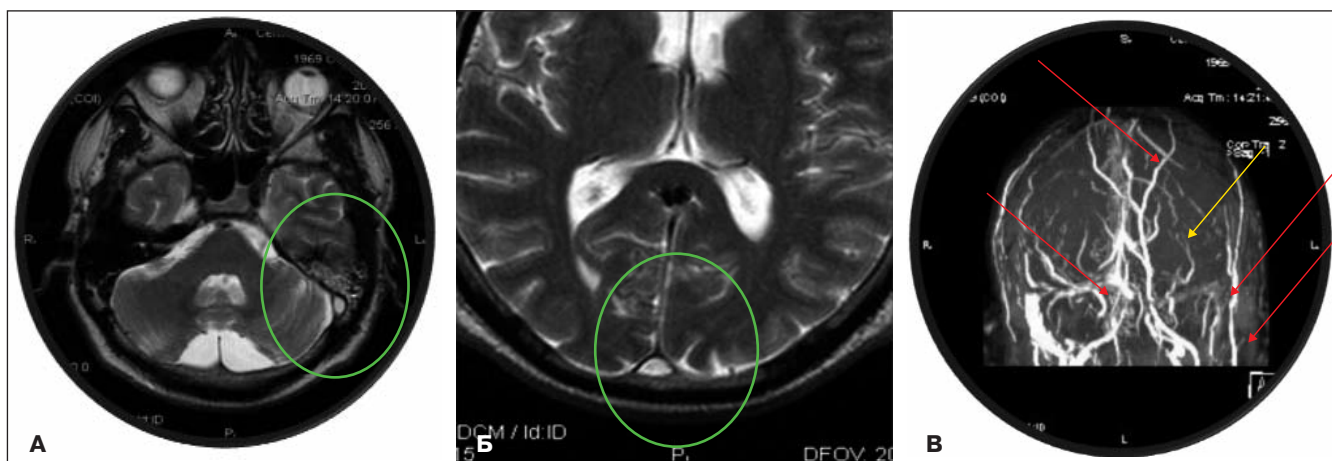


Рис. 4. МРТ пациента К.

А, Б – Т2-ВИ. Выявлено повышение интенсивности сигнала от кровотока по измененным венозным синусам. В – МР-Н-веносинусография. Красными стрелками отмечено отсутствие сигнала от кровотока по тромбированным венозным синусам. Желтой стрелкой отмечен сигнал от компенсаторно усиленного коллатерального кровотока по лицевым венам

положительная динамика – восстановился кровоток по обоим поперечным синусам. Через 4 мес. после лечения отмечено появление кровотока по верхнему сагиттальному синусу (рис. 5). Продолжается прием антикоагулянтов.

Пациентка М., 36 лет. Поступила в НЦН с жалобами на интенсивную головную боль, пульсирующий шум справа.

Анамнез жизни: с юности повторяются приступы мигрени без ауры. Длительное время принимала эстрогеносодержащие контрацептивы.

Анамнез заболевания: 11 августа 2009 г. внезапно развилась интенсивная головная боль, по характеру отличная от обычной мигренозной боли, анальгетиками не купировалась. Позже присоединились пульсирующий шум в правом ухе, ощущение «тяжести» в голове, тошнота, пошатывание при ходьбе, слабость. 21 августа 2009 г. госпитализирована в НЦН.

При осмотре: общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматики не выявлено.

Лабораторные исследования. Волчаночный антикоагулянт – 1,15%, результат отрицательный. Антитела к кардиоли-

пинам IgG – 30 Ед/мл (норма – до 10 Ед/мл). Через 3 мес. при повторном исследовании в Центре ревматологии – 10 Ед/мл, в пределах нормы. Гомоцистеин – 11 мкмоль/л (норма – до 15 мкмоль/л). Коагулограмма – без особенностей. Факторы свертывания крови – без патологии. Анализ крови на тромбофилические мутации – результат отрицательный.

Инструментальные методы исследования. При проведении стандартных КТ и МРТ патологии не выявлено. При выполнении контрастной КТ-ангиографии выявлено отсутствие сигнала от кровотока по правому сигмовидному синусу (рис. 6). Диагностирован тромбоз правого сигмовидного синуса.

Проведено лечение: надропарин 0,6 мл 2 р./сут п/к с переходом на варфарин с достижением цифр МНО 2–3 (6 мес.), аминофиллин, рутозид. В связи с повторными приступами мигрени и длительным болевым синдромом были назначены пропранолол и антидепрессанты из группы селективного ингибирования обратного захвата серотонина. На фоне лечения головная боль исчезла. Через 6 мес. при проведении контрольного исследования (МР-веносинусография) отмечено восстановление кровотока по правому сигмовидному синусу (рис. 7).

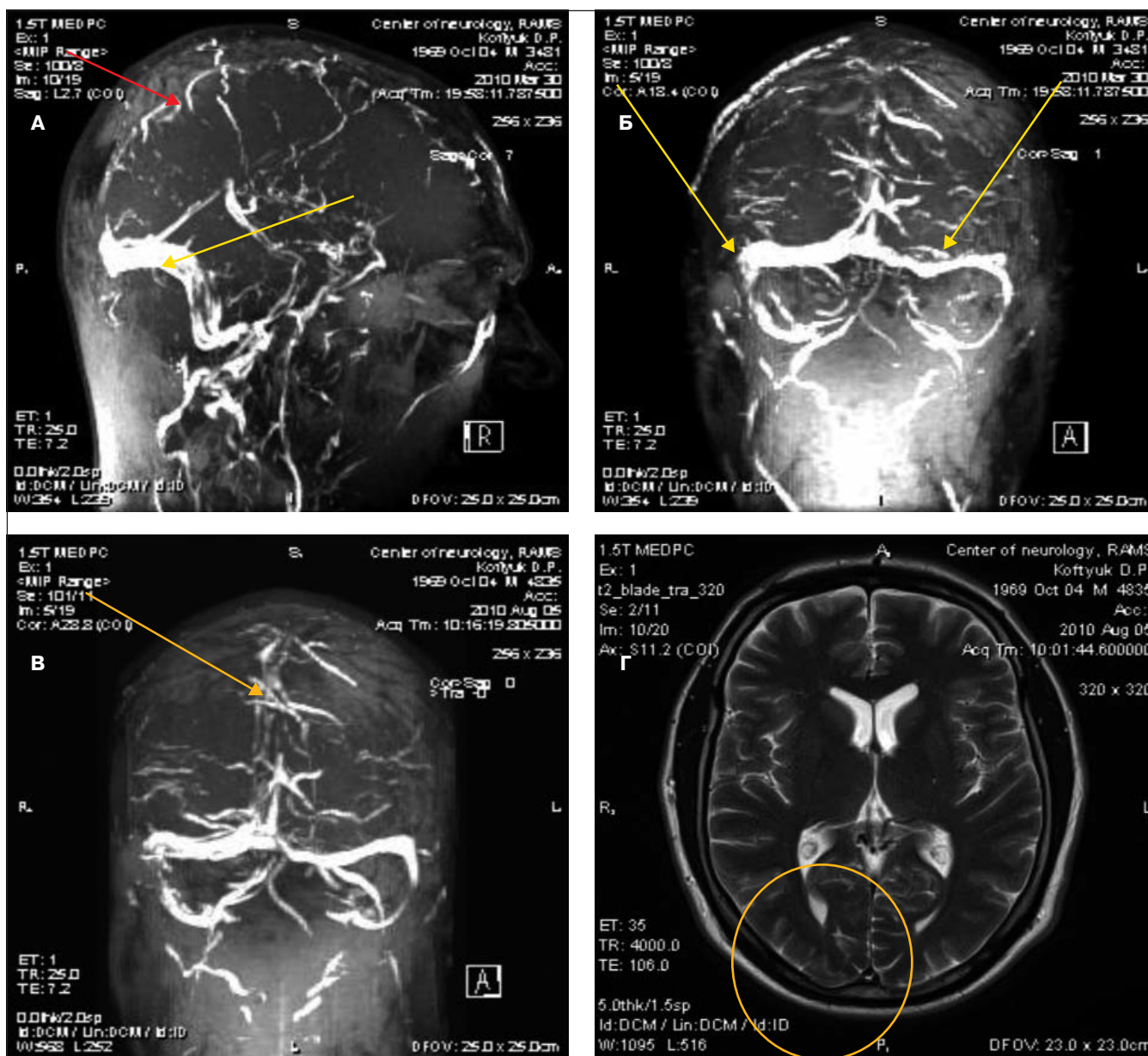


Рис. 5. МРТ головного мозга и МР-веносинусография пациента К. А, Б – через 10 дней от начала лечения. В, Г – через 4 мес. от начала лечения

С учетом отсутствия признаков коагулопатии, верифицированной причины синус-тромбоза терапия антикоагулянтами продолжалась 6 мес.

Пациентка К., 56 лет, поступила 13 августа 2010 г. Жалоб не предъявляла в связи со снижением критики к своему состоянию.

Анамнез жизни: артериальная гипертония, тромбоз глубоких вен голеней.

Анамнез заболевания: 13 августа 2010 г. внезапно нарушилось цветовосприятие окружающих предметов (изменился цвет дома). Родственники заметили неадекватное поведение – пациентка стала «заговариваться». Присоединилась слабость в левой руке и ноге, нарушилась ходьба, появились судорожные подергивания в левой руке и ноге. Бригадой скорой помощи доставлена в НЦН.

При осмотре: частично дезориентирована по месту, времени. Адинамична. Сонлива. Снижена критика к своему состоянию. Речь не нарушена. Менингеальные симптомы отрицательные. Глазодвигательных расстройств нет. Лицо симметрично, язык по средней линии. Бульбарных расстройств нет. Легкий левосторонний гемипарез с повышением тонуса мышц по пластическому типу. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, S>D. Рефлекс Бабинского слева. В левых конечностях – периодические клонические судорожные подергивания различной амплитуды, длительностью до 1 мин. Чувствительных нарушений нет.

Лабораторные исследования: гомоцистеин – 39 мкмоль/л (норма – до 15 мкмоль/л), антиген к фактору Виллебранда – 231% (норма – до 117%). Волчаночный антикоагулянт – 1,1%, результат отрицательный. Антитела к кардиолипину IgG – 24 Ед/мл, результат слабоположительный (норма – до 10 Ед/мл). Факторы свертывания крови – без патологии.

При осмотре офтальмологом выявлены признаки затруднения венозного оттока.

Инструментальные исследования: при МРТ головного мозга выявлены инфаркт с геморрагическим компонентом, осложненный субарахноидальным кровоизлиянием в правом полушарии большого мозга, а также тромбоз правого поперечного синуса (рис. 8).

Диагноз: инфаркт с геморрагическим компонентом в правом полушарии большого мозга вследствие тромбоза правого

поперечного и сигмовидного синусов, осложненный субарахноидальным кровоизлиянием.

Проведено лечение: эноксапарин 0,4 мл 2 р./сут п/к с переходом на варфарин (постоянный прием) под контролем МНО 2–3; венотоники (рутозид, аминофиллин). В связи с выявленной гипергомоцистеинемией были также назначены фолиевая кислота и витамин В₁₂. Кроме того, проводилась гипотензивная терапия. Через 10 дней от начала терапии отмечены исчезновение клонических подергиваний в левой руке и ноге, нарастание в них силы и объема движений, пациентка стала более адекватной, ориентированной по месту и времени. При повторном исследовании отмечено появление сигнала от кровотока по правому поперечному синусу (рис. 9).

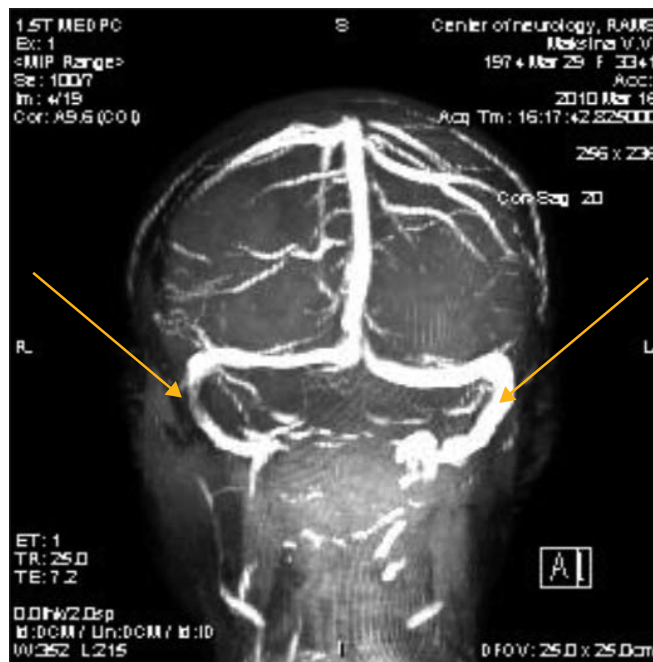


Рис. 7. МР-веносинография через 6 мес. после начала лечения. Отмечено восстановление кровотока по правому сигмовидному синусу

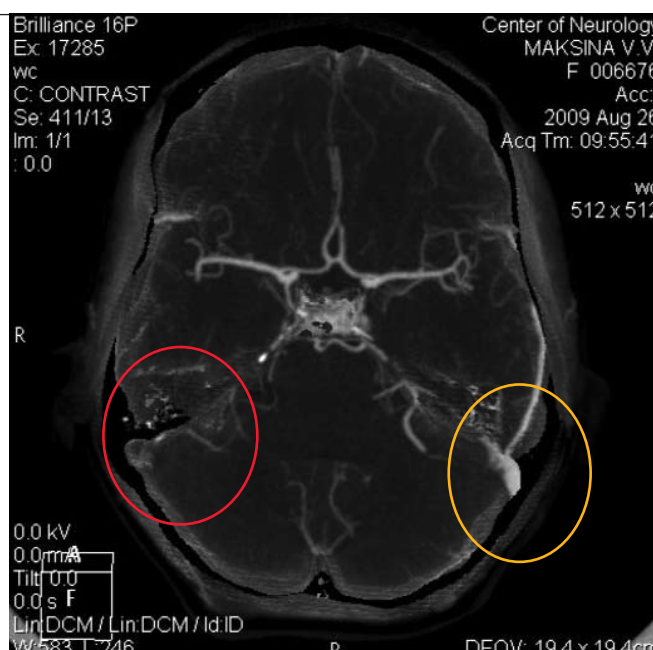
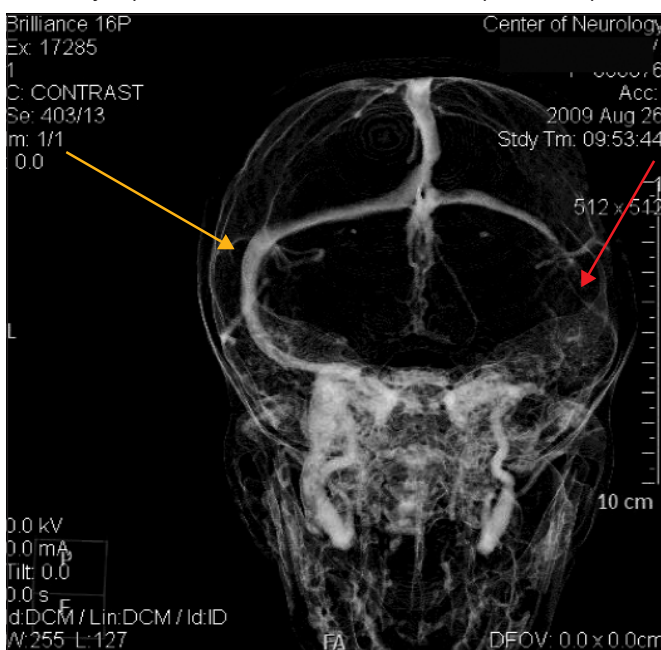


Рис. 6. КТ – веносинография. Красным цветом показано отсутствие кровотока по правому сигмовидному синусу

С учетом тромбоза правого поперечного синуса, тромбоза глубоких вен голеней в анамнезе, повышения уровня гомоцистеина больной была рекомендована постоянная терапия антикоагулянтами и фолиевой кислотой.

Заключение

В 3 продемонстрированных случаях среди возможных причин на первое место, по-видимому, следует ставить повышенный тромбогенный потенциал крови (повышение уровня антигена к фактору Виллебранда, гормональная терапия, гипергомоцистеинемия). Тромбофилическое состояние могло послужить пусковым фактором развития тромбоза венозных синусов. Таким образом, в данной ситуации основным направлением патогенетической терапии является назначение антикоагулянтов прямого действия с переходом на непрямые антикоагулянты и поддержанием значений МНО на уровне 2–3.

Кроме того, продемонстрирована важность тщательного сбора анамнеза, в частности, пристальное внимание к наличию инфекционного процесса, черепно-мозговой травмы, венозного тромбоза, при-

му лекарственных препаратов, способных провоцировать развитие гиперкоагуляционного состояния. Также подчеркивается важность физикального осмотра, при котором могут выявляться косвенные признаки нарушения венозного оттока по мозговым венам и венозным синусам (расширение лицевых вен у первого пациента). У 2 больных при исследовании глазного дна были выявлены признаки нарушения венозного оттока и интракраниальной гипертензии: застойные, отечные, гиперемизированные диски зрительных нервов, расширенные, полнокровные вены на глазном дне, отсутствие спонтанного венозного пульса. Все эти признаки наряду с указанием на впервые возникшую, интенсивную, плохо поддающуюся лечению головную боль должны дать повод клиницисту для исключения нарушения мозгового венозного кровообращения, что в свою очередь является залогом успешного лечения больных и вторичной профилактики данного вида патологии.

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

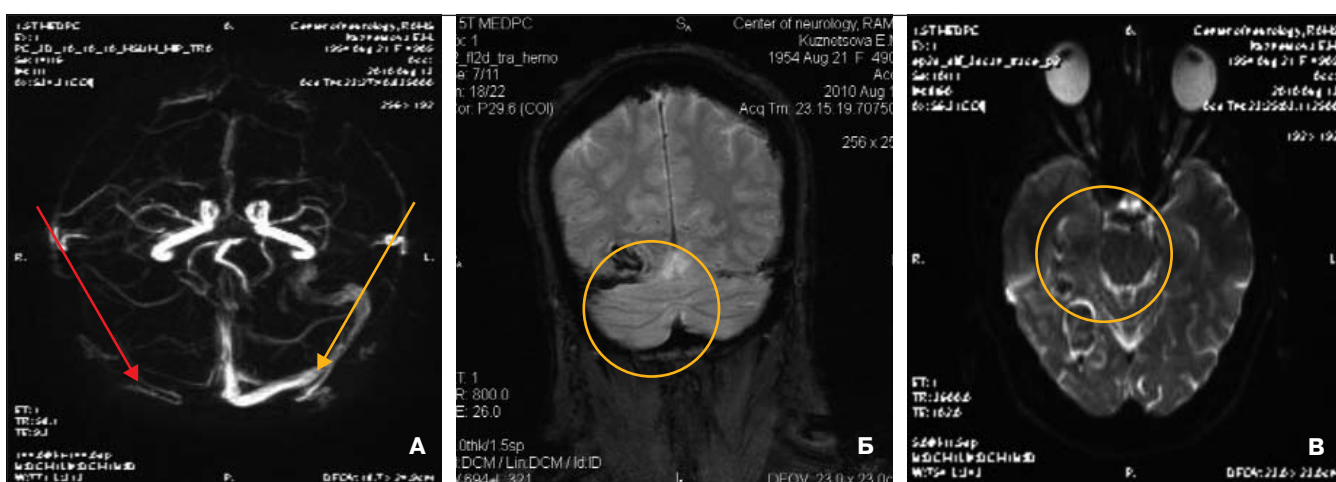


Рис. 8. МРТ и МР-веносинуграфия пациентки К.

А – МР – веносинуграфия; Б – ДВИ (b0); В – T2*. Красным цветом обозначено отсутствие сигнала от кровотока по правому поперечному синусу

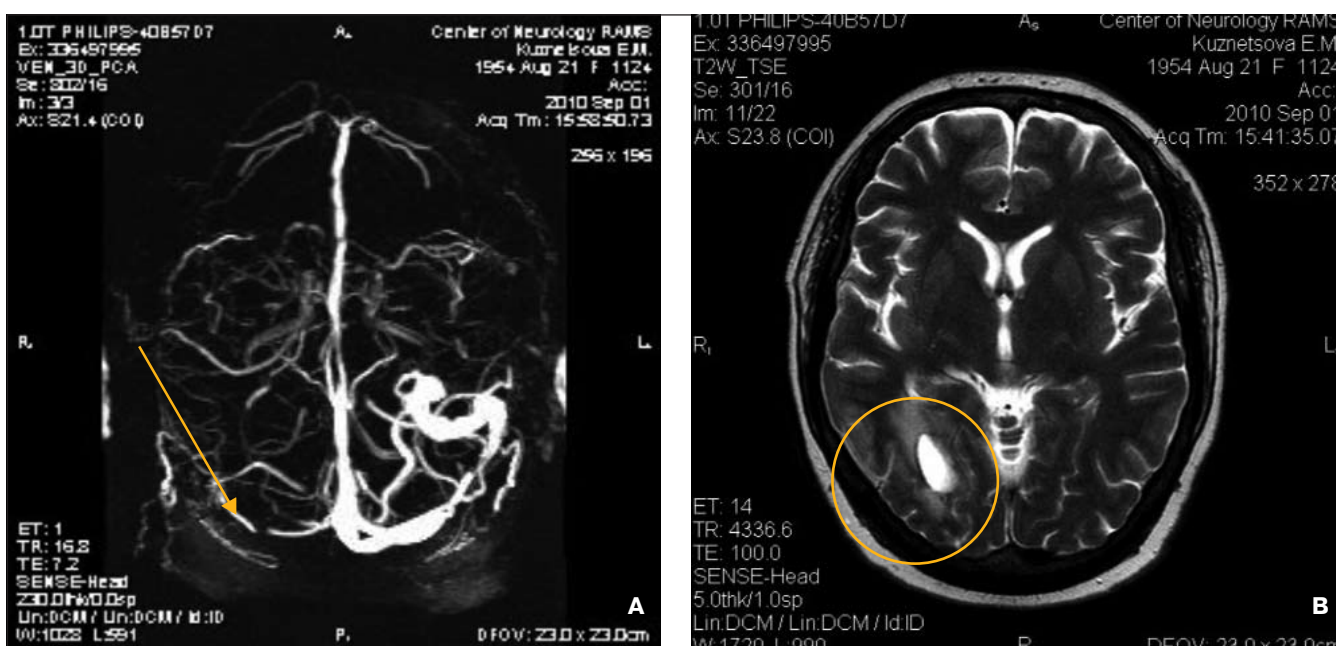


Рис. 9. МР-веносинуграфия (А) и МРТ головного мозга (T2-ВИ) пациентки К. через 10 суток от начала терапии. Отмечено появление кровотока по правому поперечному синусу



**ЗАВТРАШНИЙ НОМЕР
УЖЕ СЕГОДНЯ
НА ВАШ**



<http://www.rmj.ru/reg/>



НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

[http:// www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.