



9-10 июня
2016 г.

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

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



«НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ КАК ОСНОВА ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА: СТРАТЕГИЯ, ТАКТИКА, РЕАЛИЗАЦИЯ»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Фармакотерапия
- Боль. Терапия боли
- Нормализация работы сердечно-сосудистой, дыхательной систем
- Коррекция двигательных расстройств
- Коррекция когнитивных нарушений
- Коррекция эндокринных расстройств
- Лечебное питание: клиническое питание, нутритивная поддержка
- Предупреждение вторичных осложнений, связанных с неподвижностью
- Коррекционная педагогика
- Предупреждение психо-эмоциональных осложнений

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

Глубокоуважаемые коллеги!



У вас в руках очередной номер журнала «Неврология» РМЖ. В нем представлены обзорные и оригинальные статьи, посвященные наиболее актуальным вопросам диагностики и терапии ряда заболеваний, с которыми приходится часто сталкиваться врачу в реальной клинической практике.

Так, в этом номере вы найдете статьи, в которых обсуждаются механизмы формирования болевой памяти при хронической боли, вопросы диагностики и терапии неврологических состояний, связанных с дефицитом витаминов группы В. Также вашему вниманию предлагается оригинальный материал, раскрывающий возможности фитопрепаратов при кратковременной инсомнии у пациентов, страдающих расстройствами адаптации или коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами.

Новой рубрикой журнала является «Дискуссионный клуб», в котором представлено мнение экспертов по проблеме дисфункциональной тазовой боли с позиции мультимодальной парадигмы, что позволяет обновить знания и профессиональные навыки практических врачей по данной тематике.

В этом выпуске журнала представлены российские клинические рекомендации по диагностике и терапии головной боли напряжения с учетом современных знаний по данной проблеме.

**С уважением,
главный редактор номера «Неврология» РМЖ,
д.м.н., профессор А.П. Рачин**

Содержание:

**Главный редактор номера –
д.м.н., профессор А.П. Рачин**

Вступительное слово
А.П. Рачин

409

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
головной боли напряжения**
Л.Р. Ахмадеева, Ю.Э. Азимова, Ю.В. Каракулова,
Е.Р. Лебедева, М.В. Наприенко, В.В. Осипова,
А.П. Рачин, А.В. Сергеев, К.В. Скоробогатых,
Г.Р. Табеева, Е.Г. Филатова

411

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

**Механизмы формирования «болевой памяти» при
хронической боли**
А.А. Аверченкова

420

**Дисфункциональная тазовая боль: мультидоменная
парадигма**
А.В. Зайцев, М.Н. Шаров

423

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

**Хроническая мозговая сосудистая недостаточность:
клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и
нейропротективная терапия**
Е.Г. Менделевич

424

Витамин B₁₂ в лечении заболеваний нервной системы
А.Ю. Емельянова, О.Е. Зиновьева

429

**Пионер антиоксидантной нейропротекции.
20 лет в клинической практике**
Т.А. Воронина

434

Боль в спине у пожилых людей: особенности лечения
В.А. Базин, Е.В. Базина

439

**Дефицит витаминов группы В: аспекты диагностики
и терапии**
Е.Г. Менделевич

442

**Современные возможности улучшения функционирования
головного мозга в условиях хронической ишемии**
Е.А. Антипенко, К.М. Беляков, А.В. Густов

445

**Современные представления о механизмах развития
и методах лечения хронической инсомнии**
М.Г. Полуэктов, П.В. Пчелина

448

**Функциональная астения: возможности коррекции
с помощью витаминно-минеральных комплексов**
Н.В. Титова

453

**Комплексные физиотерапевтические технологии в
персонализированном подходе к лечению пациентов
с дорсопатиями**
Ф.Е. Горбунов, С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова

457

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Применение препаратов Персен® и Персен® Ночь при
кратковременной инсомнии у пациентов, страдающих
расстройствами адаптации или коморбидными
тревожно-депрессивными расстройствами**
А.П. Рачин

460

Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты
А.А. Пилипович

464

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

**На приеме у невролога сложный пациент: как преодолеть
коморбидность**
Г.Н. Бельская, Д.А. Сергиенко, Е.И. Лузанова,
Л.Д. Макарова, С.Б. Степанова, Н.И. Писарев

469

РМЖ

№ 7, 2016
105066, г. Москва,
Спартакoвская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: http://www.rmj.ru
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор
К.Н. Понкратова

директор по развитию
Е.В. Семенова

редакционная коллегия
главный редактор
Ж.Г. Оганезова
редактор-корректор
Т.В. Дека
медицинские редакторы
Д.О. Орлов
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. Шинтяпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**
К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва, Гарднерoвский пер., д. 3, стр. 4
Тираж 50000 экз. Заказ № 21370

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-53569 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

Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения

Профессор Л.Р. Ахмадеева¹, к.м.н. Ю.Э. Азимова², профессор Ю.В. Каракулова³,
профессор Е.Р. Лебедева⁴, профессор М.В. Наприенко⁵, д.м.н. В.В. Осипова^{5,6},
профессор А.П. Рачин², к.м.н. А.В. Сергеев⁵, к.м.н. К.В. Скоробогатых⁷,
профессор Г.Р. Табеева⁵, профессор Е.Г. Филатова⁵

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

²Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии МЗ РФ

³ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет» МЗ РФ

⁴ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ

⁵ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

⁶ГБУ «Научно-практический психоневрологический центр» ДЗ г. Москвы

⁷Университетская клиника головной боли, Москва

Для цитирования. Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Каракулова Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения // РМЖ. 2016. № 7. С. 411–419.

Определение и эпидемиология

Головная боль напряжения (ГБН) — одна из наиболее распространенных форм первичной головной боли (ГБ), проявляющаяся болевыми эпизодами продолжительностью от 30 мин до нескольких суток. Распространенность ГБН в течение жизни составляет 78%. По данным популяционного исследования, проведенного в 2009–2011 гг. с помощью подворного опроса в 35 городах и 9 сельских районах России, распространенность ГБН за 1 год составила 30,8% [1]. Наибольшее распространение имеет эпизодическая форма (1 день с ГБ в месяц и менее), которая не требует лечения; у 24–37% популяции эпизоды ГБН отмечаются несколько раз в месяц, у 10% — еженедельно, 2–3% имеют хроническую форму, при которой число дней с ГБ составляет 15 и более в месяц [2]. Женщины страдают несколько чаще, чем мужчины (соотношение Ж:М=5:4). Средний возраст начала ГБН превышает таковой при мигрени и составляет 25–30 лет. Недавний анализ бремени различных форм ГБ показал, что степень дезадаптации и социально-экономический ущерб, связанные с ГБН, больше, чем при мигрени. В отличие от мигрени, данных, подтверждающих участие генетических механизмов в происхождении ГБН, не получено.

Классификация

В соответствии с последней версией Международной классификации расстройств, сопровождающихся головной болью (Международная классификация головной боли, МКГБ-3 бета, 2013), ГБН относится к первичным (доброкачественным) цефалгиям, которые не связаны с органическим поражением головного мозга и других структур, расположенных в области головы и шеи.

В соответствии с МКГБ-3 бета, ГБН подразделяют на эпизодическую (ЭГБН), возникающую не более 15 дней в течение 1 мес. (или 180 дней в течение 1 года), и хроническую формы (ХГБН) — более 15 дней в месяц (или более 180 дней в течение 1 года), ЭГБН — на частую и нечастую. Кроме того, в зависимости от нали-

чия или отсутствия мышечной дисфункции различают ЭГБН и ХГБН «с напряжением» и «без напряжения перикраниальных мышц». При невыполнении одного или более диагностических критериев ГБН может быть выставлен диагноз «Возможная ГБН».

Этиология и патогенез

Хотя изначально ГБН рассматривалась как преимущественно психогенное расстройство, исследования, проведенные в последние годы, подтвердили ее нейробиологическую природу [3]. В происхождении ГБН принимают участие как периферические, так и центральные ноцицептивные механизмы; среди последних — сенситизация тригеминальных нейронов, снижение болевых порогов и активности антиноцицептивной системы, в частности недостаточность ингибиторных механизмов ствола мозга [4, 5]. Периферические механизмы связаны с формированием дисфункции перикраниальных мышц. Боль при ГБН связана с их болезненным напряжением (мышечный спазм, или мышечно-тонический синдром). При ЭГБН большее значение имеют периферические факторы, при ХГБН — центральные, связанные с развитием сенситизации болевых структур.

В основе формирования мышечно-тонического синдрома (МТС) лежит механизм «порочного круга», когда повторяющееся напряжение мышцы, возникающее в ответ на эмоциональный стресс, приводит к ее рефлекторному напряжению. В результате повышается возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, в т. ч. мотонейронов передних рогов спинного мозга. Длительное тоническое напряжение ухудшает кровоснабжение мышечной ткани, приводит к гипоксии мышц, ацидозу и выделению медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, связываясь с соответствующими рецепторами на мембране периферических окончаний мышечных ноцицепторов, повышают их чувствительность к боли (сенситизация). Появляются локусы болезненных мышечных уплотнений, что еще больше усиливает афферентный поток ноцицептивных импульсов в задние рога спинного мозга и другие отделы ЦНС.

Высокий уровень депрессии и тревожности, выявляемый у большинства пациентов с ГБН, облегчают болевую трансмиссию и способствуют хронизации болевого синдрома.

Факторы риска и триггеры

Основными факторами риска ГБН являются «плохое состояние здоровья» в соответствии с самооценкой пациентов, неспособность к психологическому и мышечному расслаблению и недостаточный ночной сон; самые частые провоцирующие факторы – эмоциональный стресс (острый или хронический) и позное напряжение (длительное пребывание головы и шеи в вынужденной неудобной позе) [6–8]. При отвлечении внимания или положительных эмоциях боль может ослабевать или полностью исчезать, при возобновлении эмоциональных нагрузок и/или мышечного/позного напряжения – вновь усиливаться. К основным факторам риска учащения (хронизации) болевых эпизодов ГБН относятся лекарственный абзус (избыточное применение обезболивающих препаратов) и психические нарушения, в первую очередь депрессия, тревожные и соматоформные расстройства.

Диагностика и клинические проявления

Диагностика ГБН осуществляется в соответствии с диагностическими критериями МКГБ-3 бета и является клинической, т. е. основывается на анализе жалоб, данных анамнеза и нормальных данных неврологического осмотра.

Дополнительные исследования не показаны, поскольку не выявляют специфических для ГБН изменений. Они проводятся только при наличии показаний, главное из которых – подозрение на симптоматический характер цефалгии, т. е. сомнение в вероятном клиническом диагнозе ГБН (табл. 1). При типичной клинической картине после беседы, осмотра пациента и анализа соответствия клинических проявлений диагностическим

Таблица 1. Показания для дополнительных исследований у пациентов с жалобой на ГБ [9]

1. Подозрение на симптоматический (вторичный) характер цефалгии:
 - А. Нетипичные жалобы или течение ГБ (т. е. невыполнение более 1 критерия первичной цефалгии)
 - Б. Выполнение диагностических критериев вторичной ГБ (рис. 1)
 - В. Наличие 1 или более «сигналов опасности» (табл. 2)
2. Требование пациента или его родственников

Диагностировано заболевание, которое по научным данным может быть причиной ГБ (причинное заболевание)

Начало ГБ по времени совпадает с началом причинного заболевания

ГБ ухудшается с ухудшением течения причинного заболевания

ГБ улучшается с улучшением течения причинного заболевания

- ГБ имеет характеристики, типичные для причинного заболевания
- Есть другие свидетельства причинной связи ГБ и причинного заболевания

Рис. 1. Критерии диагностики вторичных цефалгий (МКГБ-3 бета, 2013)

критериям МКГБ-3 бета следует выставить пациенту диагноз «Эпизодическая ГБН» или «Хроническая ГБН» и назначить адекватное лечение (рис. 2).

Клинические проявления. Эпизоды ГБ имеют продолжительность от 30 мин до нескольких дней, возможна постоянная ежедневная боль. Головная боль, как правило, диффузная, двусторонняя, с вовлечением лба, висков, темени, затылка или всей головы; слабой или умеренной интенсивности (не более 6–7 баллов по ВАШ), непугливающая, а сжимающая по типу «обруча» или «каска». Боль не усиливается при обычной физической нагрузке, сопровождающие симптомы в целом не характерны, однако возможна легкая тошнота, иногда анорексия без тошноты и рвоты; фотофобия и фонофобия также могут сопровождать ГБ, но не развиваются одновременно, как при мигрени. Обобщенные диагностические критерии ГБН представлены в таблице 3.

Объективный осмотр. Как правило, в неврологическом статусе пациентов не обнаруживается органических нарушений. Во время осмотра могут выявляться

Таблица 2. Переченьстораживающих симптомов – «сигналов опасности» у пациентов с ГБ

- ГБ, впервые возникшая после 50 лет, или ГБ, изменившая свое течение
- «Громоподобная ГБ» (ГБ, нарастающая до 10 баллов по ВАШ* за 1–2 с)
- Строго односторонняя ГБ
- Прогрессивно ухудшающаяся ГБ без ремиссий
- Внезапно возникшая, необычная для пациента ГБ
- Атипичная мигренозная аура (с необычными зрительными, сенсорными или двигательными нарушениями и/или продолжительностью >1 ч)
- Изменения в сфере сознания (оглушенность, спутанность или потеря памяти) или
- психические нарушения
- Очаговые неврологические знаки, симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность шеи, артралгии, миалгии)
- Признаки внутричерепной гипертензии (усиление ГБ при кашле, натуживании, физическом напряжении)
- Отек диска зрительного нерва
- ВИЧ-инфекция, онкологическое, эндокринное и другое системное заболевание или травма головы в анамнезе
- Дебют ГБ во время беременности или в послеродовом периоде
- Неадекватность адекватного лечения

Примечание: *Визуальная аналоговая шкала боли

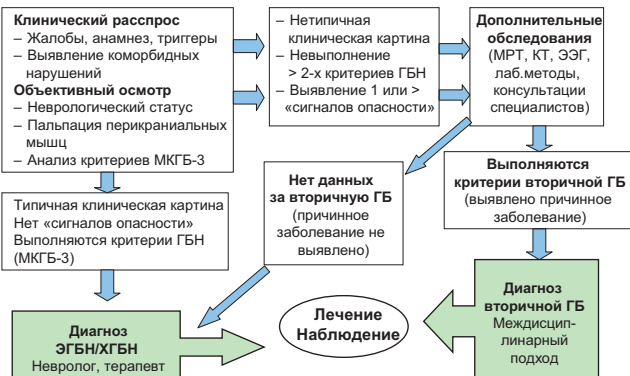


Рис. 2. Диагностический алгоритм ГБН

признаки повышенной тревожности, гипервентиляции, неспособности пациента к психологической и мышечной релаксации. В связи с частыми жалобами на напря-

Таблица 3. Обобщенные диагностические критерии головной боли напряжения (МКГБ-3 бета, 2013)

A. Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней.
B. ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик: 1) двухсторонняя локализация; 2) давящий / сжимающий / непугливающий характер; 3) легкая или умеренная интенсивность; 4) боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).
C. Оба симптома из нижеперечисленных: 1) отсутствие тошноты или рвоты; 2) только фотофобия или только фонофобия.
D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше)

Таблица 4а. Диагностические критерии нечастой ЭГБН, не сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц

A. По меньшей мере 10 эпизодов ГБ, возникающих с частотой не более 1 дня в месяц (не более 12 дней в год), отвечающие критериям B–D.
B. Продолжительность ГБ от 30 мин до 7 дней.
C. Как минимум 2 из следующих характеристик: 1) двухсторонняя локализация; 2) давящий / сжимающий / непугливающий характер; 3) легкая или умеренная интенсивность; 4) боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).
D. Оба симптома из нижеперечисленных: 1) отсутствие тошноты или рвоты; 2) только фото- или только фонофобия.
E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше)

Таблица 4б. Диагностические критерии ХГБН

A. ГБ, возникающая 15 дней в месяц на протяжении в среднем более 3 месяцев (180 дней в год), отвечающая критериям B–D.
B. ГБ продолжается в течение нескольких часов или имеет постоянный характер.
C. Как минимум 2 из следующих характеристик: 1) двухсторонняя локализация; 2) давящий / сжимающий / непугливающий характер; 3) легкая или умеренная интенсивность; 4) боль не усиливается от обычной физической активности (ходьба, подъем по лестнице).
D. Оба симптома из нижеперечисленных: 1) только фото-, фонофобия или легкая тошнота; 2) отсутствие умеренной или сильной тошноты или рвоты.
E. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета (не может быть классифицирована лучше)

Таблица 4в. Диагностические критерии ХГБН, сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц

A. ГБ, отвечающая критериям ХГБН
B. Повышенная болезненность перикраниальных мышц при пальпации

жение и болезненность мышц шеи и затылка важной частью осмотра является оценка состояния перикраниальных мышц. Показано, что из 3-х диагностических приемов (обычная пальпация, ЭМГ с поверхностными электродами и альгометрия) пальпаторный метод является наиболее чувствительным при обследовании перикраниальных мышц у больных ГБН и мигренью [10]. Пальпацию следует проводить мелкими вращательными движениями вторым и третьим пальцами при надавливании в области височных, жевательных, грудно-ключично-сосцевидных, трапециевидных, а также задней группы мышц шеи (ременные, нижние косые). Диагноз «шейный мышечно-тонический синдром» или «напряжение перикраниальных мышц» ставится при наличии выраженной болезненности вплоть до «симптома прыжка» (из-за боли в мышцах пациент активно сопротивляется пальпации) в 2-х или более мышечных группах. При выявлении повышенной чувствительности (болезненности) мышц головы и шеи следует поставить диагноз «ЭГБН (ХГБН) с напряжением перикраниальных мышц». В таблицах 4а, 4б и 4в представлены диагностические критерии нечастой ЭГБН, не сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц, обобщенные критерии ХГБН и ХГБН, сочетающейся с напряжением перикраниальных мышц.

Для определения формы ГБН необходимо установить число дней с ГБ в месяц. Для этого наиболее информативным является ведение дневника ГБ в течение как минимум 1-го мес. Дневник ГБ также помогает пациенту и врачу отличить один тип ГБ от другого (например, приступ мигрени от эпизода ГБН) и установить число доз обезболивающих, принимаемых для купирования ГБ.

Следует также расспросить пациента о наличии коморбидных нарушений (КН), которые могут дополнительно ухудшать качество жизни и требуют терапевтической коррекции. Среди наиболее частых КН у пациентов с ГБН обнаруживаются депрессия, тревожные расстройства, в т. ч. панические атаки, соматоформные и сенесто-ипохондрические расстройства, нарушения ночного сна, другие болевые синдромы, в т. ч. фибромиалгия. Эмоциональные и личностные нарушения поддерживают мышечное напряжение и болевой синдром, приводят к серьезной дезадаптации и являются одним из основных факторов хронизации ГБН.

ГБН и лекарственный абзус. При злоупотреблении пациентами с ГБН обезболивающими препаратами можно говорить о наличии лекарственного абзуса, который также относится к коморбидным нарушениям. При значительном злоупотреблении возможно формирование лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ, или абзусная головная боль).

ЛИГБ является осложнением предшествующей первичной ГБ (мигрени или ГБН), но относится к вторичным формам цефалгий. В МКГБ-3 бета ЛИГБ описывается в п. 8.2 раздела 8 «ГБ, связанные с различными веществами или их отменой» и подразделяется на подтипы в зависимости от препарата(ов), вызвавших абзус («виновные» препараты, или препараты злоупотребления).

ЛИГБ характеризуется возникновением головной боли в течение 15 и более дней в месяц на протяжении более 3 мес., может развиваться при избыточном применении любых средств для купирования ГБ (10 или 15 дней в месяц и более в зависимости от вида «виновного» препарата) и обычно облегчается после его отмены. К числу потенциально опасных медикаментов относятся: простые и комбинированные анальгетики, в т. ч. нестероидные противовоспалительные средства

(НПВС), производные эрготамина, опиоиды; у пациентов с мигренью также специфические препараты для купирования приступов мигрени — триптаны. Среди всех видов ЛИГБ наибольшее клиническое значение в России, а также у пациентов с ГБН имеет «ГБ при избыточном применении анальгетиков или комбинированных анальгетиков».

Клиническая характеристика. Клиническая картина ЛИГБ напоминает ГБН и проявляется почти ежедневными тупыми болями во всей голове давящего или сжимающего характера незначительной или умеренной интенсивности. В отличие от ГБН наибольшая сила боли отмечается, как правило, в утренние часы, нередко ГБ пробуждает пациентов, вынуждая принимать обезболивающий препарат. Типичны жалобы на ощущение усталости, дурноты, снижение работоспособности, трудности концентрации внимания, раздражительность, нарушения сна; возможен страх появления или усиления боли, что заставляет пациентов принимать анальгетики «впрок».

Поскольку лекарственный абзус является одним из ведущих факторов хронизации первичных цефалгий, присоединение ЛИГБ существенно ухудшает течение ГБН, приводя к увеличению числа болевых эпизодов вплоть до развития хронической ГБН. Основную группу риска по развитию ЛИГБ составляют пациенты с частотой эпизодов ГБН 8–10 и более в месяц.

Диагностика ЛИГБ является клинической и основывается на анализе характера ГБ, анамнеза (исходного типа цефалгии) и сведений о числе и кратности приема обезболивающих препаратов. Важнейшим параметром является «число доз обезболивающих, принимаемых пациентом в месяц». Дневник ГБ существенно облегчает получение необходимой информации. Поскольку методов обследования, подтверждающих диагноз ЛИГБ, не существует, направление пациентов на дополнительные исследования нецелесообразно.

Даже если ГБ не отвечает всем критериям ЛИГБ, и для врача, и для пациента важным является сам факт выявления лекарственного абзуса. Устранение абзуса — необходимое условие успешной профилактической терапии ГБН: показано, что пациенты плохо откликаются на профилактическое лечение до тех пор, пока не будет выявлен и устранен абзусный фактор. В таблице 5 представлены обобщенные диагностические критерии ЛИГБ.

Дифференциальная диагностика ГБН

Дифференциальная диагностика ГБН чаще всего проводится с мигренью легкого течения и ГБ, связанной с интракраниальной венозной дисфункцией [11]; при наличии односторонней цефалгии — с цервикогенной ГБ. Для облегчения дифференциального диагноза также целесообразно ведение пациентом дневника ГБ.

У пациентов с ХГБН нередко приходится проводить дифференциальную диагностику с хронической мигренью (ХМ), поскольку ведущим клиническим проявлени-

ем ХМ наряду с сохраняющимися частыми приступами мигрени является наличие ГБН-подобной «фоновой» боли. В этом случае следует опираться на данные раннего анамнеза: у пациентов с ХМ в отличие от ХГБН в начале заболевания отмечаются типичные приступы эпизодической мигрени и другие характерные для мигрени признаки (наследственный анамнез, типичные триггеры, облегчение ГБ во время беременности). Необходимо помнить о возможном сочетании ГБН с другими типами первичных и вторичных цефалгий: ЭГБН и мигрени без ауры, ХГБН и цервикогенной ГБ, ГБН и ГБ, связанной с повышением АД, апноэ во сне или дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава.

При наличии у пациента лекарственного абзуса дифференциальная диагностика нередко представляет трудности. Чаще всего приходится дифференцировать ЛИГБ от ХГБН и ХМ. Наличие в анамнезе типичных эпизодических приступов мигрени или ГБН указывает на исходный тип ГБ, а злоупотребление препаратами в течение последних месяцев или лет позволяет предположить, что трансформация эпизодической формы ГБ в хроническую произошла под влиянием абзуса, и заподозрить ЛИГБ. Если клиническая картина соответствует критериям как ГБН, так и ЛИГБ, то следует выставить 2 диагноза, например: «Хроническая ГБН с дисфункцией перикраниальных мышц. ЛИГБ, связанная с избыточным приемом комбинированных анальгетиков». Краткий диагностический алгоритм ГБН представлен на рисунке 2.

Лечение

Лечение ГБН включает купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение. Перед выбором лечебной тактики следует провести поведенческую терапию, которая включает:

1. Разъяснение пациенту доброкачественной природы ГБН и механизмов ее возникновения, разубеждение в наличии органической причины ГБ. Основное положение: «ГБН относится к доброкачественным формам головной боли, т. е. не связана с заболеванием головного мозга, мозговых сосудов или другими органическими нарушениями структур головы и шеи».

2. Обоснование нецелесообразности дополнительных исследований (за исключением случаев подозрения на симптоматический характер ГБН).

3. Обсуждение роли факторов риска развития ГБН и провокаторов болевых эпизодов: роль мышечного напряжения при длительном пребывании в однообразной позе, эмоциональных нарушений (тревоги и депрессии), хронического эмоционального стресса в поддержании болевого синдрома и мышечного напряжения, необходимость обучения психологической и мышечной релаксации. Основное положение: «Избегание триггеров болевых эпизодов, навыки расслабления и модификация образа жизни могут существенно облегчить течение ГБН».

4. Обсуждение факторов риска хронизации ГБН: разъяснение роли лекарственного абзуса, мышечного напряжения, психических и других коморбидных нарушений в учащении эпизодов ГБН; пациентам с ХГБН, злоупотребляющим обезболивающими препаратами, следует разъяснить необходимость отказа от приема обезболивающих.

5. Разъяснение целей лечения, механизмов действия профилактических препаратов и пользы немедикаментозных методов.

Исходя из основных механизмов формирования ГБН, лечение должно быть комплексным и направлен-

Таблица 5. Обобщенные диагностические критерии ЛИГБ (МКГБ-3 бета, 2013)

А. ГБ, возникающая >15 дней в месяц у пациента, исходно имеющего ГБ
В. Регулярное (на протяжении более чем 3-х мес.) злоупотребление одним или более препаратами для купирования острого приступа и/или симптоматического лечения ГБ
С. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета

ным в первую очередь на нормализацию эмоционального состояния пациента и устранение мышечного напряжения, при необходимости — на коррекцию других коморбидных нарушений и лекарственного злоупотребления.

Купирование болевых эпизодов. При купировании приступов ГБН наибольшей эффективностью (уровень А) обладают простые анальгетики и НПВС (табл. 6). Лечение этими препаратами может применяться у пациентов с ЭГБН при частоте приступов не более 2 раз в неделю (не более 8 болевых дней в месяц); при большей частоте болевых эпизодов возникает риск лекарственного злоупотребления и развития ЛИГБ [12–14].

Контролируемые исследования показывают, что НПВС более эффективны, чем АСК, которая, в свою очередь, более эффективна, чем парацетамол. Выбор анальгетиков должен быть сделан с учетом их эффективности и побочных эффектов.

Использование простых анальгетиков не должно превышать 14 дней в месяц по двум причинам: во-первых, с увеличением частоты использования их эффект снижается, во-вторых, возникает риск развития ЛИГБ. Использование любых препаратов для купирования боли должно контролироваться ведением дневника ГБ. Следует соблюдать осторожность у пациентов с хронической формой ГБН и сопутствующей депрессией и тревогой. В этих случаях простые анальгетики обычно неэффективны, а избыточное использование НПВС может привести к развитию ЛИГБ. При использовании НПВС необходимо учитывать побочные эффекты, в первую очередь воздействие на желудочно-кишечный тракт и риск кровотечений. Препаратом первого выбора может считаться ибупрофен в дозе 400 мг, который обладает наименьшим потенциалом вызывать желудочно-кишечные осложнения. Частое использование парацетамола в больших дозах может привести к поражению печени.

Не рекомендуются для купирования эпизодов ГБН: любые препараты на основе метамизола натрия в связи с высоким риском развития агранулоцитоза, триптаны (специфические средства для купирования приступа мигрени), опиоидные анальгетики, миорелаксанты, а также комбинированные обезболивающие препараты, содержащие помимо простого анальгетика кофеин, кодеин, барбитураты (в связи с высоким риском лекарственного злоупотребления и формирования ЛИГБ).

Профилактическое лечение. Профилактическая терапия показана пациентам с хронической формой ГБН и частой ЭГБН. Общие рекомендации по ведению пациентов перечислены ниже:

1. Поведенческая терапия (основные положения перечислены в начале раздела «Лечение»).
2. Разъяснение пациенту целесообразности, меха-

низмов действия и возможных побочных эффектов назначаемых препаратов (в первую очередь антидепрессантов, в частности, что они обладают не только антидепрессивным, но и противоболевым действием).

3. Медленное увеличение дозы, чтобы минимизировать побочные эффекты.

4. Выбор препарата и его продолжительное использование в адекватно переносимой дозе.

5. Мониторинг эффективности лечения с помощью дневника ГБ, контроль побочных эффектов.

6. Оценка эффекта должна производиться через 1–3 мес. после начала приема препарата в рекомендованной дозе; при отсутствии эффекта необходима отмена выбранного профилактического средства, использование другого препарата или комбинации средств.

7. При наличии положительного эффекта профилактическое лечение прекращают через 6–12 мес.

Для профилактики ГБН чаще всего применяют антидепрессанты, эффект которых обусловлен их собственным противоболевым действием вследствие усиления активности нисходящих антиноцицептивных (противоболевых) систем (табл. 7). Анальгетическое действие антидепрессантов наступает раньше, чем собственно антидепрессивное и при применении меньших доз [16]. Препаратом первого выбора является амитриптилин, меньшей эффективностью обладают мirtазапин и венлафаксин. К препаратам третьего выбора относятся другие три- и тетрациклические антидепрессанты, кломипрамин, мапротилин и миансерин [3, 17, 18].

Амитриптилин рассматривается как препарат выбора для лечения ГБН (уровень А). Лечение начинают с небольших доз (5–10 мг/сут), затем каждую неделю дозу титруют на 5–10 мг/сут до наступления клинической эффективности или появления нежелательных явлений; средняя эффективная доза составляет 30–75 мг/сут. Для облегчения переносимости препарата и у пациентов с сопутствующими жалобами на нарушение ночного сна большая часть дозы должна быть принята за 1–2 ч до сна. Важно разъяснить пациенту, что хотя амитриптилин является антидепрессантом, он обладает выраженным противоболевым действием и высокой эффективностью при лечении ГБН. Побочные эффекты включают: сухость во рту, головокружение, сонливость, запоры и повышение массы тела. Амитриптилин противопоказан при закрытоугольной глаукоме, тяжелых нарушениях ритма сердца и внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада 2 ст.); у пожилых и пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы показан контроль ЧСС, АД, ЭКГ. Перед началом лечения необходим контроль АД (у пациентов с пониженным или лабильным АД оно может снижаться в еще большей степени).

При отсутствии эффекта через 4 нед. от момента достижения максимальной дозы или при плохой переносимости амитриптилина могут быть рекомендованы препараты второго выбора (класс В) мirtазапин (основные побочные эффекты: сонливость и повышение

Таблица 6. Препараты для купирования приступа ГБН [15]

Вещество	Разовая доза, мг	Уровень рекомендаций	Нежелательные явления
Ибупрофен	200–800	А	НПВС-гастропатия, риск кровотечения
Кетопрофен	25	А	То же
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	500–1000	А	То же
Напроксен	375–500	А	То же
Диклофенак	12,5–100	А	То же
Парацетамол	1000	А	Меньше, чем у НПВС

Таблица 7. Препараты для профилактического лечения ГБН [19]

Вещество	Суточная доза, мг	Уровень рекомендаций
Амитриптилин	30–75	А
Мirtазапин	30	В
Венлафаксин	150	В
Кломипрамин	75–150	В
Мапротилин	75	В
Миансерин	30–60	В

массы тела) и венлафаксин (основные побочные эффекты: тошнота, рвота, головокружение и снижение либидо [20, 21].

При наличии положительного эффекта лечения антидепрессантами каждые 6–12 мес. рекомендуется делать попытку прекращения лечения.

Другие подходы (недостаточный уровень доказательности при ГБН). Антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) обладают менее выраженными противоболевыми свойствами и не имеют достаточной доказательной базы при лечении ХГБН, однако лучше переносятся пациентами из-за менее выраженных побочных эффектов [22, 23]. При неэффективности или плохой переносимости основных средств, перечисленных в таблице 7, можно предпринимать попытки лечения этими препаратами в стандартных дозировках. Наиболее целесообразно применение СИОЗС при сочетании ГБН с паническими и/или фобическими расстройствами, при которых этот класс антидепрессантов имеет уровень доказательности А.

Кроме уровня доказательности при выборе антидепрессанта следует учитывать и характер коморбидного психического расстройства (панические атаки, тревожно-фобические нарушения, инсомния, астения и др.). Предпочтение следует отдавать препарату с соответствующим дополнительным лечебным эффектом: анксиолитическим, седативным, гипнотическим, антипаническим, активирующим. Так, при наличии у пациента с ГБН тревожно-фобических нарушений рекомендуются антидепрессанты с седативным и противотревожным действием (амитриптилин, мirtазапин, миансерин, флувоксамин), при ведущих депрессивных и астенических проявлениях – с активирующим действием (флуоксетин), при сенесто-ипохондрических нарушениях целесообразно присоединение к антидепрессанту нейрорегулирующих средств (хлорпроксен, кветиапин, тiorидазин). При более тяжелой степени коморбидных психических нарушений необходимы консультация и дальнейшее наблюдение психиатра.

Имеется ограниченная доказательная база эффективности антиконвульсантов (топирамат, габапентин) в профилактической терапии ГБН [24]. По данным единичных плацебо-контролируемых исследований, топирамат (100 мг/сут в 2 приема) и габапентин (1600–2400 мг/сут) могут быть эффективны и рекомендованы как препараты резерва для превентивного лечения ГБН в случае неэффективности или непереносимости антидепрессантов.

Хотя миорелаксанты не имеют достаточной доказательной базы в лечении ГБН, они могут применяться в качестве дополнительной терапии ХГБН, особенно у пациентов с выраженным напряжением перикраниальных мышц: тизанидин (6–8 мг/сут), толперизон (450 мг/сут), обладающий дополнительным противотревожным эффектом; длительность терапии миорелаксантами в среднем составляет 2 мес. [22, 23]. Поскольку клинический эффект миорелаксантов наступает быстрее, чем у антидепрессантов, назначение комбинированной терапии (антидепрессант+миорелаксант) может способствовать повышению комплаентности пациентов.

Нелекарственные методы лечения. Несмотря на умеренную доказательную базу, нелекарственные методы целесообразно комбинировать с основной медикаментозной терапией ГБН (табл. 8) [25–28]. Лечение должно начинаться с поведенческой терапии, основные положения которой изложены в начале раздела «Лечение».

Наибольшей эффективностью (уровень А) обладает метод биологической обратной связи (БОС). Экспериментальные работы указывают на активацию антиноцицептивных систем с увеличением уровня β -эндорфинов в плазме крови на фоне применения БОС. При ГБН наивысший уровень эффективности достигается при использовании БОС по электромиограмме (ЭМГ-БОС). Серия повторных сеансов (от 8 до 15) позволяет существенно снизить частоту эпизодов ГБН и уровень тревоги [19, 29]. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и методы релаксации также способствуют уменьшению боли и эмоционального напряжения [26, 30]. Физиотерапия должна включать в себя рекомендации по поддержанию правильной осанки и коррекции позы во время работы, а также лечебную физкультуру. Может быть использована и акупунктура, однако контролируемые исследования показали различные результаты при лечении ГБН этим методом [4]. В клинических исследованиях ботулинотерапия оказалась эффективной в профилактике мигрени, но не ГБН.

По данным некоторых клинических исследований, при ГБН показана эффективность блокад триггерных точек с использованием местных анестетиков (лидокаин, бупивакаин) [31]. Рекомендуется использовать блокады триггерных точек как дополнительный способ терапии в комбинации с другими нелекарственными методами лечения и фармакотерапией. По эффективности не получено достоверных отличий между блокадами, содержащими только местный анестетик или комбинацию в виде анестетика и глюкокортикостероидов.

Реабилитационные мероприятия при ГБН не разработаны. В дополнение к перечисленным нелекарственным методам могут быть рекомендованы общеукрепляющие и водные процедуры, фитнес, массаж воротниковой зоны.

Лечение ГБН, сочетающейся с ЛИГБ. Несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы, перечисленные ниже подходы к профилактике и лечению лекарственного абзуса широко и успешно применяются во всем мире [32]. Эффективность указанных ниже препаратов и методов подтверждается в большом числе опубликованных клинических наблюдений. Для установления уровней доказательности перечисленных методов необходимы рандомизированные контролируемые исследования. Основные цели ведения пациентов с ГБН и лекарственным абзусом включают:

- отмену «виновного» препарата(ов);
- подбор альтернативного препарата для купирования ГБ;
- детоксикацию (при значительном абзусе: более 20 доз обезболивающих в месяц);

Таблица 8. Нелекарственные методы лечения ГБН

Метод лечения	Уровень рекомендаций
Психо-поведенческие методы:	
- Электромиографическая биологическая обратная связь (ЭМГ-БОС)*	А
- Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ)	С
- Релаксационный тренинг	С
Физиотерапия	С
Акупунктура	С
*БОС-тренинг с обратной связью по электрической активности мышц скальпа и шеи	

- уточнение характера первичной формы ГБ (чаще мигрень или ГБН);
- профилактическую медикаментозную терапию ЛИГБ и первичной формы ГБ;
- профилактику рецидива ЛИГБ.

Важную роль играет поведенческая терапия. Необходимо, во-первых, объяснить пациенту, что «лечение», которое он принимает от своей ГБ, по существу, служит ее причиной, во-вторых, разъяснить, что единственный путь к облегчению ГБ – отмена препарата(ов) злоупотребления. У пациентов с высоким риском ЛИГБ (частота болевых эпизодов около 10 в месяц и около 10 доз обезболивающих в месяц) предотвращение абзуса с помощью поведенческой терапии более эффективно и достижимо, чем лечение уже развившейся ЛИГБ.

Отмена препарата злоупотребления. Основным методом лечения ЛИГБ – полный отказ от приема «виновного» препарата(ов) или существенное снижение его(их) потребления. Отмену опиоидных анальгетиков и триптанов можно проводить в амбулаторных условиях, тогда как отмена опиоидов, барбитурат- и бензодиазепин-содержащих анальгетиков должна проводиться в условиях стационара/дневного стационара. Отмена опиоидных анальгетиков и триптанов может проводиться одномоментно, отмену опиоидов, барбитурат- и бензодиазепин-содержащих анальгетиков лучше проводить постепенно [33].

Подбор альтернативного препарата для купирования ГБ необходим для сохранения возможности купирования болевых эпизодов после отмены «виновного» препарата (недостаточный уровень доказательности). Препарат злоупотребления следует заменить на обезболивающее средство другой фармакологической группы, а при неэффективности – на другой препарат той же фармакологической группы. В качестве симптоматических средств для облегчения головной боли отмены возможно использование НПВС длительного действия напроксена (500 мг/сут) или флупиртина (300 мг/сут) в течение 3–4 нед. При тошноте/рвоте: метоклопрамид 10–20 мг внутрь, в/м или в свечах. В период отмены и лечения ЛИГБ суммарное количество любых обезболивающих не должно превышать 8–10 доз в месяц, а в идеале должно быть сведено к минимуму (до 3–5 доз в месяц).

Детоксикация: позволяет быстро (в течение 7–10 ней) уменьшить клинические проявления ЛИГБ, в т. ч. симптомы периода отмены: тошноту, беспокойство, тревогу, нервозность, нарушение сна. Ниже приведена схема детоксикации (недостаточный уровень доказательности):

- кортикостероиды: дексаметазон раствор для инъекций 4–8 мг на 200 мл физ. р-ра в/в капельно 7–10 дней или преднизолон внутрь (1 мг на кг веса: в среднем 60 мг/сут с постепенным снижением дозы на 1–2 табл. каждые 3 дня в течение 1–2 нед. вплоть до отмены – 7 дней;
- амитриптилин 2,0 мл на 100 мл физ. р-ра в/в капельно 7 дней;
- регидратация – потребление жидкости не менее 2 л/мин, инфузии физ. р-ра – 200–400 мл/сут.

Другие подходы к лечению ЛИГБ при ГБН включают (недостаточный уровень доказательности): применение бензодиазепинов (клоназепам) и нейролептиков (хлорпромазин).

Профилактическая терапия (недостаточный уровень доказательности). Выбор профилактического лечения при ЛИГБ зависит от исходной формы цефал-

гии. Для ее уточнения необходим тщательный анализ анамнестических сведений в начале заболевания. После установления исходной формы ГБ – «ГБН» одновременно с отменой «виновного» препарата и детоксикацией следует начать профилактическую терапию. Наиболее эффективным у пациентов с ГБН и ЛИГБ является курс амитриптилина (25–75 мг/сут в течение 2–4 мес.). При неэффективности можно пробовать другие антидепрессанты.

Врачебные ошибки, взаимодействие препаратов

1. Неверная диагностика: установление вместо диагноза «Головная боль напряжения» ложных «органических» диагнозов, например: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), остеохондроз позвоночника с цефалгическим синдромом, вегето-сосудистая дистония с цефалгическим синдромом, гипертензионно-гидроцефальный синдром, ГБ, связанная с артериальной гипертензией, посттравматическая ГБ [7, 9, 34, 35].

2. Направление пациентов с типичной клинической картиной ГБН и безстораживающих симптомов (т. е. без подозрения на вторичную природу цефалгии) на дополнительные исследования, которые не являются информативными, поскольку не выявляют специфических для ГБН изменений.

3. Неверная трактовка выявленных неспецифических изменений как признаков органического поражения головного мозга или мозговых сосудов. Например: снижение линейной скорости кровотока на УЗДГ краниовертебральных артерий является основанием для неверного диагноза «ДЭП», а незначительное расширение субарахноидальных пространств – для диагноза «Гидроцефальный синдром».

4. Неправильная тактика лечения: вместо препаратов с доказанной эффективностью (антидепрессантов) назначаются курсы вазоактивных и ноотропных средств, не обладающих специфическим действием при ГБН.

5. Невнимание к таким важным клиническим аспектам, как возможный лекарственный абзус (число доз любых обезболивающих препаратов, принимаемых для купирования эпизодов ГБН, не должно превышать 10 доз в месяц), эмоциональное состояние пациента (невозможность расслабиться, наличие тревоги, сниженного настроения, фобий, панических атак), состояние перикраниальных мышц, качество ночного сна и др.).

Перечисленные ошибки приводят к неэффективному лечению ГБН, повышают риск лекарственного абзуса, что в конечном итоге способствует учащению болевых эпизодов, т. е. хронизации ГБН.

При назначении лекарственной терапии необходимо принимать во внимание возможное нежелательное взаимодействие препаратов.

1. При совместном применении этанола (алкоголя) и антидепрессантов возможно значительное усиление угнетающего действия последних на ЦНС, угнетение дыхания и гипотензивный эффект.

2. Амитриптилин:

– амитриптилин несовместим с ингибиторами МАО (возможны увеличение частоты периодов гиперпирексии, тяжелые судороги и гипертонические кризы; в тяжелых случаях – летальный исход);

– при назначении амитриптилина больным с тиреотоксикозом и при совместном приеме с гормонами щитовидной железы происходит взаимное усиление терапевтического эффекта, что сопряжено с риском кардио-

токсических эффектов (в т. ч. аритмий сердца) и развитием стимулирующего действия на ЦНС;

- при совместном применении с холиноблокаторами, производными фенотиазина и бензодиазепинами возможно взаимное усиление седативного и центрального холиноблокирующего эффектов и повышение риска эпилептических припадков (снижение порога судорожной активности);

- при совместном применении с противосудорожными лекарственными средствами возможны снижение эффективности последних, усиление угнетающего действия на ЦНС и снижение порога судорожной активности (при использовании в высоких дозах);

- при одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами возможно повышение их антикоагулянтной активности;

- флуоксетин и флувоксамин увеличивают концентрацию амитриптилина в плазме (может потребоваться снижение дозы амитриптилина на 50%);

- эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные лекарственные средства и эстрогены могут повышать биодоступность амитриптилина;

- антиаритмические лекарственные средства (типа хинидина) усиливают риск развития нарушений ритма (возможно замедление метаболизма амитриптилина).

3. Миртазапин:

- при одновременном применении миртазапин усиливает седативный эффект производных бензодиазепина;

- внезапное прекращение приема миртазапина после длительного лечения может вызвать тошноту, головную боль, ухудшение самочувствия;

- не следует применять миртазапин одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) и в течение 2 нед. после их отмены.

4. Венлафаксин:

- одновременное применение ингибиторов МАО и венлафаксина противопоказано;

- при одновременном приеме с варфарином может усиливаться его антикоагулянтный эффект;

- по окончании приема венлафаксина, особенно в высоких дозах, рекомендуется дозу препарата снижать постепенно, по крайней мере в течение 1 нед., и наблюдать за состоянием пациента для того, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата.

5. Мапротилин:

- совместное применение с транквилизаторами повышает концентрацию мапротилина в сыворотке крови, снижает порог судорожной готовности и провоцирует судороги;

- при одновременном применении с флуоксетином и флувоксамином возможны значительное повышение концентрации мапротилина в плазме крови и развитие соответствующих побочных эффектов;

- с особой осторожностью следует применять мапротилин у пациентов с бронхиальной астмой, повышением внутриглазного давления, сердечно-сосудистыми заболеваниями и при нарушениях функции ЖКТ.

6. Миансерин:

- при одновременном применении с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, и с этанолом возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС;

- следует избегать применения миансерина у пациентов с эпилепсией.

7. Нейролептики:

- обладают широким терапевтическим индексом и могут назначаться совместно с другими психотропными средствами, в т. ч. с антидепрессантами. При этом про-

исходят взаимное потенцирование действия психотропных средств и усиление их угнетающего действия на ЦНС, что может потребовать уменьшения применяемых дозировок;

- нейролептики потенцируют действие наркотических анальгетиков, центральных и местных анестетиков и ослабляют эффекты психостимуляторов;

- под влиянием вальпроевой кислоты отмечено усиление действия нейролептиков;

- концентрация большинства нейролептиков в плазме крови снижается на фоне применения препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени (карбамазепин, омепразол, барбитураты, фенитоин и др.); в то же время ряд препаратов (эстрогены, флувоксамин, кетоконазол) угнетают микросомальное окисление в печени, что может, напротив, способствовать увеличению концентраций нейролептиков в плазме.

8. СИОЗС:

- одновременное применение ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов МАО-В противопоказано;

- одновременное назначение СИОЗС с серотонинергическими препаратами (трамадол, суматриптан, фуразолидон, триптофан) может привести к усилению серотонинергического эффекта, в тяжелых случаях – к развитию серотонинового синдрома;

- при одновременном применении СИОЗС с гипогликемическими средствами и варфарином возможно усиление их действия;

- при одновременном применении с галоперидолом, мапротилином, метоклопрамидом, сульпиридом описаны случаи развития экстрапирамидных симптомов и дистонии;

- при одновременном назначении пароксетина с атипичными нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, препаратами фенотиазинового ряда, НПВС (в т. ч. АСК) возможно нарушение процесса свертывания крови;

- при одновременном применении флуоксетин угнетает метаболизм трициклических и тетрациклических антидепрессантов, карбамазепина, диазепам, метопролола, что приводит к увеличению их концентрации в сыворотке крови, усилению их терапевтического и побочного действия;

- при лечении флуоксетином желателен мониторинг уровня лития в плазме крови.

9. Миорелаксанты:

- при одновременном применении тизанидина с антигипертензивными средствами (в т. ч. с диуретиками) возможно развитие выраженной артериальной гипотензии и брадикардии;

- при одновременном применении с лекарственными средствами для общей анестезии, периферическими миорелаксантами, психоактивными лекарственными средствами и клонидином усиливается действие толперизона.

Прогноз

У большинства пациентов адекватная профилактическая терапия позволяет существенно облегчить течение ГБН, улучшить самочувствие пациентов и качество жизни в целом. Основные критерии эффективности лечения включают: снижение числа дней с ГБН в месяц, нормализацию эмоционального состояния, уменьшение напряжения перикраниальных мышц и выраженности других коморбидных нарушений.

Для хорошего прогноза ГБН важнейшими предпосылками являются: приобретение пациентами навыков

психологического и мышечного расслабления, избегание/преодоление стрессов, контроль приема обезболивающих препаратов. При соблюдении поведенческих рекомендаций и правильной модификации образа жизни может быть достигнута полная или частичная ремиссия: существенное снижение частоты болевых эпизодов или их полное отсутствие в течение 3–6 мес.

Прогноз при сочетании ГБН с ЛИГБ. Каждый пациент с ГБН+ЛИГБ, которому проводится отмена препарата злоупотребления, нуждается в динамическом наблюдении с целью эмоциональной поддержки и оценки эффективности. Через 2–3 нед. рекомендован повторный визит для оценки успешности отмены препарата. Для анализа динамики цефалгического синдрома рекомендуется ведение дневника ГБ для регистрации симптомов и количества принимаемых препаратов. Нормализация состояния после отмены «виновного» препарата и лечения абзуса может занять 12 нед. и более. Большинство пациентов после 2-х мес. отмены абзусного препарата и профилактического лечения возвращаются к эпизодической форме ГБН, которая в дальнейшем требует соответствующего наблюдения.

В некоторых случаях отмена препаратов злоупотребления не ведет к улучшению состояния. Ситуации, в которых ХГБН сохраняется и не стихает, как правило, требуют повторной диагностики и тщательного анализа факторов, приводящих к рефрактерному течению цефалгии. Эти факторы включают:

- наличие лекарственной зависимости в течение 5 лет и более;
- продолжение приема препаратов злоупотребления, несмотря на запрет врача;
- прием обезболивающих препаратов по другим показаниям (артрит, боли в спине, предменструальный синдром и др.);
- наличие смешанных форм ГБ (сочетание мигрени и ГБН);
- психические нарушения (депрессия, тревога) и особенности личности;
- наличие других зависимостей (злоупотребление барбитуратами, транквилизаторами, кофеином, алкоголем).

Рецидив ЛИГБ в течение последующих 5 лет отмечается у 40% пациентов, этот риск наиболее высок в течение первого года после отмены препарата злоупотребления. Поэтому большинство пациентов требуют длительного наблюдения даже после успешного лечения абзуса. Желательно максимально отсрочить возврат к приему абзусного препарата. При необходимости препарат можно вновь с осторожностью начать принимать через 2 мес. Кратность приема не должна превышать 2 раз в неделю (не более 10 доз в месяц). Основными целями последующего наблюдения являются контроль течения ГБН и предотвращение рецидива ЛИГБ.

Литература

1. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al.; *Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey* // *Cephalalgia*. 2012. Vol. 32 (5). P. 373–381.
2. Jensen R., Stovner L.J. *Epidemiology and comorbidity of headache* // *Lancet Neurol*. 2008. Vol. 7. P. 354–361.
3. Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2006. P. 1–1169.
4. Mathew N., Ashina M. *Acute Pharmacotherapy of Tension-Type Headaches*. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005. P. 727–733.
5. Silver N. *Headache (chronic tension-type)* // *Clinical Evidence*. 2007. P. 1–21.

6. Рачин А.П. Закономерности формирования хронической головной боли (клинико-психфизиологические и социальные факторы), оптимизация терапии, прогноз и профилактика: Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 2007. 48 с.
7. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Оlesen Е. Анализ качества диагностики и лечения первичных головных болей в различных социальных группах Уральского региона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015. № 1. С. 19–26.
8. Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Оlesen Е. Факторы, связанные с развитием мигрени и головных болей напряжения в трех социальных группах // *Уральский медицинский журнал*. 2015. № 2. С. 5–14.
9. Осипова В.В., Азимова Ю.Э., Табеева Г.Р. и др. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012. Т. 6. № 2. С. 16–21.
10. Jensen R., Roth J.M. *Physiotherapy of Tension-Type Headaches*. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005. P. 721–726.
11. Скоробогатых К.В. Состояние интракраниальной венозной системы у пациентов с хроническими головными болями напряжения: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2009. 26 с.
12. Pini L.A., Del B.E., Zanchin G. et al. *Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomised, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium* // *J Headache Pain*. 2008. Vol. 9. P. 367–373.
13. Dahlof CGH, Jacobs L.D. *Ketoprofen, paracetamol and placebo in the treatment of episodic tension-type headache* // *Cephalalgia*. 1996. Vol. 16. P. 117–123.
14. Steiner T.J., MacGregor E.A. Davies PTG for the British Association for the Study of Headache. *Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication overuse headache*, 3rd edn. Hull: British Association for the Study of Headache, 2007.
15. Bendtsen L., Birk S., Kasch H. et al. *Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain*. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012 // *J Headache Pain*. 2012. Vol. 3 (1). P. 1–29.
16. Латышева Н.В., Филатова Е.Г. Венлафаксин в лечении хронической ежедневной головной боли: механизм действия // *Лечение заболеваний нервной системы*. 2010. № 2. С. 24.
17. Bendtsen L., Jensen R. *Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache* // *Neurology*. 2004. Vol. 62. P. 1706–1711.
18. Bendtsen L., Buchgreitz L., Ashina S., Jensen R. *Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache* // *Eur J Neurol*. 2007. Vol. 14. P. 187–193.
19. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al.; EFNS. *EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force* // *Eur J Neurol*. 2010. Vol. 17 (11). P. 1318–1325.
20. Тарасова С.В., Амелин А.В., Скоромец А.А. Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли // *Казанский медицинский журнал*. 2008. Т. 89. № 4. С. 427–431.
21. Zissis N., Harmoussi S., Vlaikidis N. et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache* // *Cephalalgia*. 2007. Vol. 27. P. 315–324.
22. Осипова В.В. Мигрень и головная боль напряжения // *Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа*, 2015. 424 с. (72–81 и 133–157 с.).
23. Наприенко М.В., Латышева Н.В., Филатова Е.Г. Новые возможности лечения хронической ежедневной головной боли // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. Т. 110. № 1. С. 49–54.
24. Lampi C., Marecek S., May A., Bendtsen L. *A prospective, open-label, long-term study of the efficacy and tolerability of topiramate in the prophylaxis of chronic tension-type headache* // *Cephalalgia*. 2006. Vol. 26. P. 1203.
25. Carlsson J., Fahlcrantz A., Augustinsson L.E. *Muscle tenderness in tension headache treated with acupuncture or physiotherapy* // *Cephalalgia*. 1990. Vol. 10. P. 131–141.
26. Verhagen A.P., Damen L., Berger M.Y. et al. *Behavioral treatments of chronic tension-type headache in adults: are they beneficial?* // *CNS Neurosci Ther*. 2009. Vol. 15. P. 183–205.
27. Holroyd K.A., Martin P.R., Nash J.M. *Psychological Treatments of Tension-Type Headache*. In: Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N. et al. *The Headaches*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005. P. 711–719.
28. Наприенко М.В. Иглорефлексотерапия в восстановительном лечении больных мигренью и хронической ГБН // *Мануальная терапия*. 2010. № 3 (39). С. 64–69.
29. Nestorciuc Y., Rief W., Martin A. *Meta-analysis of biofeedback for tension-type headache: efficacy, specificity, and treatment moderators* // *J Consult Clin Psychol*. 2008. Vol. 76. P. 379–396.

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

Механизмы формирования «болевой памяти» при хронической боли

к.м.н. А.А. Аверченкова

Смоленский центр кинезитерапии

Для цитирования. Аверченкова А.А. Механизмы формирования «болевой памяти» при хронической боли: материалы к дискуссии // PMЖ. 2016. № 7. С. 420–422.

Согласно Международной ассоциации по изучению боли, к хронической боли относится боль длительностью более 3-х мес., продолжающаяся сверх нормального периода заживления тканей [1, 2]. Продолжительность этого процесса зависит от индивидуальных особенностей человека, основного заболевания и множества других обстоятельств [3, 4]. При восстановлении функции поврежденных тканей, которые служат источником болевых сигналов, исчезает и болевая симптоматика. В некоторых случаях интенсивное и длительное раздражение ноцицептивной системы приводит к ее перевозбуждению. Происходит повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стимулов. Такая сенситизация возникает под действием провоспалительных веществ (простагландинов, цитокинов, биогенных аминов, нейрокининов и др.), выделяющихся из поврежденных тканей, а также секретирующихся из периферических терминалей С-ноцицепторов. Таким образом, развивается зона первичной гипералгезии. Подобные механизмы сенситизации характерны для всех типов ноцицепторов в любой ткани – не только в коже, но и в мышцах, суставах, костях и внутренних органах [5]. Зона вторичной гипералгезии распространяется на неповрежденные участки тела и возникает в результате центральной сенситизации, перевозбуждения ноцицептивных нейронов в ЦНС. В основе ее лежит длительное депполяризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов. Чем сильнее и продолжительнее боль, испытываемая человеком, тем больше нарастает возбуждение в тех отделах нервной системы, которые отвечают за поврежденный участок, а способность к торможению постепенно ухудшается. Каждый новый приступ снижает порог чувствительности и заставляет болевую систему реагировать все более бурно и неконтролируемо. При этом нервные импульсы, образно говоря, прокладывают себе невидимую привычную «дорожку», благодаря которой болевые ощущения начинают возникать все быстрее и проще. В ответ на боль возникает мышечный спазм, организм старается обеспечить неподвижность пораженного отдела позвоночника. При этом болевое ощущение уже не так связано с вызвавшей его причиной и даже не зависит от степени развившихся в позвоночнике изменений. Таким образом, закрепившись в виде условного рефлекса, боль возобновляется уже самостоятельно. Со временем она становится привычной реакцией организма на любой физический или психологический дискомфорт. Появляется так называемый феномен «болевой памяти», когда в результате многих повторений организм начинает отвечать болью не только на физические, но и на любые негативные эмоциональные раздражители.

Ведущей причиной синдрома хронической боли считается нарушение информационной обработки и контроля импульсов в спинном и головном мозге.

Basbaum A.I., Fields H.L. (1978) в ранних исследованиях указывали на важное значение ингибирующего контроля боли на уровне мозгового ствола [6]. В дальнейшем это легло в основу теории «воротного контроля боли» Melzack R. и Wall P. (1965) [7]. Так, при хронической боли «входные ворота» на уровне спинного мозга остаются открытыми для ноцицептивной стимуляции благодаря функциональному дефициту центральных ингибирующих нисходящих путей. Согласно теории «входных ворот», различные структуры спинного мозга «пропускают» одни сигналы, преобразуют их в болевые либо задерживают, таким образом контролируя процессы возбуждения и торможения в нервной системе. Импульсы проходят несколько уровней анализа, подвергаясь воздействию болевой и антиболевой систем организма. Например, такие нейромедиаторы, как серотонин, норадреналин и др., относятся к нейромедиаторам, которые оказывают на импульсы боли сдерживающее влияние. При их недостатке возможны усиление болевых ощущений, а также развитие тревоги и депрессии, таких эмоционально-аффективных расстройств, которые искажают восприятие боли и формируют у человека своеобразное «болевое поведение». Оно накладывает отпечаток на личность самого пациента и изменяет систему его жизненных ценностей и приоритетов.

В последнее время приводится все больше фактов в пользу существования индивидуальной наследственной предрасположенности к хронизации боли. Возможно, именно на генетическом уровне «решается», какое течение приобретет заболевание, сформируется ли хронический болевой синдром.

Таким образом, хроническая боль – явление сложное, часто представляет собой взаимосвязанную комбинацию различных болевых феноменов. Как известно, мышечные боли могут сочетаться с болями неврогенного характера, а в процессе развития синдрома к нему присоединяется и психологическая составляющая, которая оказывает влияние на восприятие человеком болевых ощущений. Вследствие этого происходит формирование порочного болевого круга, лежащего в основе синдрома хронической боли. Это становится возможным благодаря структурной особенности лимбической системы и обусловлено наличием хорошо выраженных кольцевых нейронных цепей, объединяющих различные ее структуры. Эти цепи дают возможность длительной циркуляции (реверберации) возбуждения, что является механизмом его пролонгирования, повышения проводимости синапсов и формирования памяти. Реверберация возбуждения создает условия для сохранения единого функционального состояния структур замкнутого круга и «навязывает» это состояние другим аналогичным структурам мозга.

Таким образом, образуется циркуляция активности: гипоталамус и поясная кора за счет реципрокных связей

позволяют эмоциям, запускаемым при участии гипоталамуса, достигать сознания (уровень поясной коры). С другой стороны, такая организация связей внутри круга Папеца способствует влиянию высших когнитивных функций на процессы, связанные с генерацией эмоций [8]. В результате такого кругового взаимодействия и циркуляции возбуждения становятся возможными формирование «памяти боли» и ее пролонгирование.

По современным представлениям, лимбическая система не является однородной как с точки зрения анатомического строения, так и в функциональном отношении. Можно говорить о нескольких функциональных подсистемах, часть из которых связана с формированием эмоций и мотиваций, а часть – с процессами эпизодической памяти и исполнительными функциями. Как уже было отмечено, гиппокамп имеет множественные связи с ассоциативными сенсорными областями коры, подкорковыми структурами, которые формируют функциональную структуру, выполняющую роль целостной аффективной системы организма. В ее состав входят орбитофронтальная кора, передняя поясная извилина, инсулярная и соматосенсорная кора, подкорковые образования (миндалины, передний гипоталамус и вентральный стриатум) [9].

Восприятие любых событий, их сенсорное качество и эмоциональная окраска зависят от того, как осознано значение этих событий. Значимые сигналы проходят через ретикулярную систему и таламус к проекционной и лобной коре. Параллельно эти сигналы поступают к лобной коре через гипоталамус, миндалину и гиппокамп. После «определения» всеми структурами мозга значимости сигнала (или ситуации) гипоталамус включает механизм возбуждения вегетативной системы. Причем различные структуры аффективной системы ответственны за определенный спектр в анализе поступающей информации. Так, например, миндалины, получая сенсорную информацию от полимодальных областей височной и теменной коры опосредованно через гиппокамп, извлекает хранящиеся следы памяти и через дорсомедиальное ядро таламуса передает их дальше, в префронтальную кору. Поэтому наиболее очевидна связь миндалины с эмоциональным обучением и аффективной памятью, причем наиболее сильная ее активация происходит в ответ на предъявление отталкивающих стимулов – это показывают данные исследований с использованием функциональной МРТ [9]. Другие структуры являются ключевыми в переживании эмоциональных реакций и состояний (инсулярная кора), передняя поясная извилина участвует в координации зрительной и соматической систем в процессе управления выражением эмоций.

Различные виды памяти и внимания обеспечивают также сложным функционированием различных подструктур, таких как гиппокамп, маммиллярные тела гипоталамуса, медиальная височная кора, теменные и лобные области коры. В действительности понятия рабочей памяти и внимания тесно связаны: для того, чтобы удерживать в памяти элемент, требуется внимание, и наоборот, внимание к определенным стимулам требует удержания в памяти ключевой информации о них.

У пациентов с хронической болью происходят нарушения процессов обработки информации, связанные с дисфункцией префронтальной коры, которые выявляются при выполнении сложных заданий, связанных с принятием решений. Также отмечаются нарушения зрительно-моторной координации, абстрактного мышления, принятия решений при выполнении эмоциональных, связанных с риском, заданий [10].

Исследования с помощью функциональной МРТ, позитронно-эмиссионной томографии показали, что у пациентов, страдающих хронической болью в нижней части спины, синдромом раздраженного кишечника, фибромиалгией, цефалгией, обнаруживаются изменения в разных структурах головного мозга, связанных с передачей боли, – в передней поясной извилине, орбитофронтальной, инсулярной коре, дорсальных отделах мозга [11–13].

По мнению May A. (2008), изменения серого вещества головного мозга при хронической боли являются следствием постоянной ноцицептивной импульсации и могут быть обратимыми при эффективном лечении болевого синдрома [14].

Arkarian A.V. et al. (2004) при обследовании 17 пациентов с хроническими болями в спине с помощью морфометрического анализа также обнаружили снижение плотности серого вещества в дорсолатеральных отделах префронтальной коры с 2-х сторон и в правом таламусе, которые участвуют в процессах восприятия боли [15].

В других исследованиях показано, что у пациентов с хронической болью при функциональной МРТ отмечается меньшая активация тех областей, которые активны при острой боли, и увеличивается активность тех регионов, которые не являются непосредственной частью спиноталамического пути (преимущественно префронтальной коры и связанных с ней подкорковых структур) [16–18]. Причем активность дорсолатеральных отделов префронтальной коры и активность ее медиальных отделов способны оказывать ингибирующее воздействие друг на друга. И такое ингибирование отмечается у пациентов с болью в спине при помощи функциональной нейровизуализации при наличии у них спонтанной боли. Было предположено, что степень атрофии дорсолатеральных отделов коры связана с активностью ее медиальных отделов и вносит свой вклад в формирование спонтанной боли.

Хроническая боль и депрессия

Поскольку передняя поясная извилина играет важную роль в формировании когнитивной составляющей негативного аффекта при депрессивных состояниях, становится понятным сочетание депрессии и когнитивных нарушений у пациентов, страдающих хронической болью. Magni G. et al. (1987) описывали более тесную корреляцию встречаемости депрессии при боли в нижней части спины, чем при других вариантах хронического болевого синдрома [19]. Ряд исследований характеризовали лиц, «предрасположенных к боли» (pain-prone personalities), состояние которых рассматривалось как вариант латентной (скрытой) депрессии. На первый план такой атипичной депрессии выходит боль, а не снижение настроения. Пациенты с хронической болью в нижней части спины были отнесены именно к этой группе [19].

Maxwell T.D. et al. (1998), рассматривая влияние депрессии на 3 различных предикторных фактора: когнитивные изменения, отношение пациента к лечебным вмешательствам и возможность самоконтроля, пришли к заключению о комплексной модели депрессии и хронической боли [20].

Таким образом, во взаимодействии хронической боли и депрессии можно выделить 2 относительно самостоятельных фактора. С одной стороны, постоянное ощущение боли значительно снижает качество жизни больных, что приводит к развитию у них депрессии, тревожности и астении, которые, в свою очередь, снижают

порог переносимости боли и усиливают болевые ощущения, образуя замкнутый патологический круг. С другой стороны, хроническая боль может не иметь реального источника на периферии и являться лишь «маской» депрессии.

Хроническая боль и когнитивные расстройства

Результаты многочисленных исследований показали, что хроническая боль (независимо от наличия в анамнезе травматического повреждения головного мозга и других неврологических заболеваний) отрицательно влияет на когнитивные функции. Кроме того, она часто сопровождается тревогой, депрессией, ограничением повседневной активности, что значительно снижает качество жизни пациентов, страдающих хроническими болями [21–24]. Так, при исследовании когнитивных функций у пациентов с хроническими болями были выявлены изменения концентрации внимания, памяти, а также процессов переработки информации. По мнению Airaksinen O. et al. (2006), около 54% пациентов с хронической болью имеют нарушения хотя бы одной из когнитивных функций. При этом наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на нарушение памяти (23,3%), внимания (18,7%), испытывают трудности при завершении заданий (20,5%) [11]. В то же время не наблюдалось четкой взаимосвязи когнитивного дефицита и выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) [25, 26].

Чаще всего у пациентов страдают такие виды памяти, как отсроченное воспроизведение и память, связанная с вербальным материалом. В меньшей степени страдают память на образный материал, зрительная и пространственная память [27]. В исследовании Schwartz D.P. et al. (1987) было показано, что у 25% пациентов, страдающих болями в спине, отмечаются нарушения скорости обработки информации и непроизвольного внимания при выполнении теста аудиально-го типа сложения (PASAT) [28]. В качестве возможной причины когнитивных расстройств у пациентов различными авторами рассматривается эмоциональный дистресс и его клинические проявления (тревога, депрессия). Показано также, что по мере хронизации болевого синдрома усугубляются имеющиеся эмоционально-поведенческие расстройства, что приводит к развитию дальнейшей инвалидизации и утрате трудоспособности [29].

Существует тесная взаимосвязь между вниманием и болью. Предполагается, что в формировании хронической боли задействованы механизмы нарушения взаимодействия системы обработки болевых ощущений и нейрональных сетей, принимающих участие в формировании внимания, связанного с болью. Отмечается утрата нисходящего ингибирующего контроля боли и настоящего к ней отношения. Передняя поясная извилина входит в корково-таламомезенцефальную систему, которая ответственна за избирательное внимание к болевым стимулам и участвует в процессе переключения внимания [13]. С физиологической точки зрения, внимание ассоциируется с усилением обработки релевантной сенсорной информации и подавлением нерелевантной. Сверхнастороженность в отношении боли (vigilance) может возникнуть в результате неспособности сети нейронов, работающих «по умолчанию» («default-mode network»), отвлечь внимание от боли. Кроме того, показано, что при повышении внимания к болевой стимуляции отмечаются повышение активации вторичной сенсорной коры и усиление билатеральной ее синхро-

низации, формирование гиперсинхронизации между различными областями мозга, что отражает снижение возможности нисходящего контроля боли.

Таким образом, при хронической боли наблюдается достаточно широкий спектр когнитивных расстройств: страдают главным образом функции памяти, внимания, скорость переработки информации и гибкость мышления.

Показано также, что когнитивные процессы могут оказывать непосредственное влияние на физиологические аспекты боли, вызывая повышение чувствительности болевых рецепторов, снижение активности антиноцицептивных систем, активацию вегетативных механизмов [30].

В настоящее время когнитивные нарушения при хронической боли являются предметом активного изучения. В связи с представленными данными становится важным изучение формирования «болевого памяти» у пациентов с хроническими болевыми синдромами. Необходимо учитывать, что у таких пациентов провоцировать боль могут стрессовые факторы, эмоциональное напряжение. Таким образом, представление целостной картины болевого поведения пациента поможет сформировать новые подходы и стратегии к терапии хронических болевых синдромов, значительно повышая ее эффективность.

Литература

1. Gureje O., Simon G.E., Von Korff M. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care // *Pain*. 2001. Vol. 92 (1-2). P. 195–200.
2. Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain // *Neurol.Clin.* 2007. Vol. 25. P. 353–371.
3. Рачин А. П., Анисимова С.Ю. Дорсопатии: актуальная проблема практикующего врача // *Русский медицинский журнал*. 2012. № 19. С. 964–967.
4. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms/prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy. 2 nd ed. Seattle: IASP Press. 1994.
5. McMahon S.B., Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5 th Edition. Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
6. Basbaum A.I., Fields H.L. Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis // *Ann. Neurol.* 1978. Vol. 4 (5). P. 451–462.
7. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory // *Science*. 1965. Vol. 19 (150). P. 971–979.
8. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия. Донецк, 2010. С. 299–301.
9. Breiter H.C., Etcoff N.L., Whalen P.J. et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression // *Neuron*. 1996. Vol. 17(5). P. 875–887.
10. Nicholson K. Pain, cognition and traumatic brain injury // *Neurorehabilitation*. 2000. Vol. 14. P. 95–103.
11. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // *Eur Spine J.* 2006. Vol. 15 (2). P. 192–300.
12. Aronoff G. M., Feldman J. B. Preventing disability from chronic pain: a review and reappraisal // *Int. Rev. Psychiatry*. 2000. Vol. 12(2). P. 157–170.
13. Haldeman S. Modern Development in the Principles and Practice of Chiropractic. Appleton-Century-Crofts: New York, 1980.
14. May A. Chronic pain may change the structure of the brain // *Pain*. 2008. Vol. 137 (1). P. 7–15.
15. Apkarian A.V., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density // *The Journal of Neuroscience*. 2004. Vol. 24 (46). P. 10410–10415.
16. Ивановичев Г.А. Миофасциальная боль. Казань, 2007. 392 с.
17. Рачин А.П. Закономерности формирования хронической головной боли (клинико-физиологические и социальные факторы), оптимизация терапии, прогноз и профилактика: Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 2007. 48 с.
18. Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J. K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease // *Eur. J. Pain*. 2004. Vol. 9 (4). P. 463–484.

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

Дисфункциональная тазовая боль: мультидоменная парадигма

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Профессор **А.В. Зайцев**, профессор **М.Н. Шаров**

Для цитирования. Зайцев Л.В., Шаров М.П. Дисфункциональная тазовая боль: мультидоменная парадигма // РМЖ. 2016. № 7. С. 423–423.

Синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – наличие постоянных или повторяющихся эпизодов боли в структурах таза. Она нередко ассоциирована с симптомами нижних мочевыводящих путей, сексуальной, кишечной, гинекологической дисфункцией или нарушением функции тазового дна при отсутствии инфекции и другой очевидной патологии (EAU, 2012, IASP, 2012). Хронический простатит (ХП)/СХТБ характеризуется наличием хронической боли в промежности, головке полового члена, мошонке и над лоном, которая нередко усиливается при мочеиспускании или эякуляции. Больные с синдромом болезненного мочевого пузыря/интерстициальным циститом (СБМП/ИЦ) испытывают мучительную тазовую боль, возрастающую при наполнении мочевого пузыря, а также отмечают императивные позывы к мочеиспусканию как в дневное, так и в ночное время. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ХП/СХТБ встречается у 5–8% мужчин, а СБМП/ИЦ – примерно у 2% женщин и 1% мужчин. В настоящее время произошел фундаментальный поворот в нашем понимании подхода к изучению и лечению этих состояний. Они не рассматриваются больше как орган-центрические заболевания, а характеризуются наличием разнообразных клинических фенотипов, что позволяет разрабатывать более рациональную, ориентированную на пациента междисциплинарную, мультидоменную терапевтическую стратегию.

СБМП/ИЦ относится к наиболее частым причинам хронической тазовой боли (ХТБ) у женщин наряду с эндометриозом, синдромом раздраженного кишечника (СРК) и наличием спаек в полости малого таза. Две наиболее часто встречающиеся причины ХТБ у женщин – СБМП/ИЦ и эндометриоз могут сочетаться у одной пациентки в 38–80% случаев. Эти заболевания имеют нередко похожую клиническую картину, являясь «близнецами», что затрудняет их своевременную диагностику и лечение. По данным 3-х сравнительных исследований чувствительность УЗИ при эндометриозе составляет от 58 до 88,5%, МРТ – 56–91,5%. В одном исследовании при гистологическом подтверждении эндометриоза чувствительность лапароскопии составила 85,7% [1].

ХП – первичный диагноз у половины мужчин с СБМП/ИЦ, далее следует доброкачественная гиперплазия простаты. Результаты исследования показали, что в США количество мужчин, страдающих ХП/СХТБ, составляет 1 986 972 человека, а СБМП/ИЦ – 2 107 727 человек. Совпадение заболеваний выявлено в 17% случаев. Клинически очень трудно диагностировать СБМП/ИЦ у мужчин, т. к. симптомы ХП/СХТБ и СБМП/ИЦ похожи. Ключевым различием является наличие патологических изменений в мочевом пузыре при СБМП/ИЦ. Больным с ХП/СХТБ в ряде случаев показана цистоскопия. По мнению некоторых специалистов, лучшая стратегия – предполагать СБМП/ИЦ у всех пациентов при отсутствии эффекта от лечения ХП/СХТБ [2].

В настоящее время предлагается использование в клинической практике системы для фенотипирования и определения оптимального индивидуального лечения пациен-

тов с ХТБ (СБМП/ИЦ и ХП/СХТБ). «Гипотеза снежинки», предложенная в 2009 г. в отношении СБМП/ИЦ и ХП/СХТБ, основывается на концепции, что нет двух одинаковых пациентов, как и похожих снежинок, хотя они все остаются снежинками, и снежная масса выглядит однородной. На основании этого Nickel, Shoskes и Irvine-Bird предложили пилотную систему UPOINT, состоящую из 6 доменов (координат): мочевые симптомы, психосоциальная дисфункция, орган-специфический, инфекционный, неврологический/системный и мышечно-спастический. Каждый домен имеет клиническое определение, связан с определенным механизмом появления или распространения симптомов и ассоциирован с определенным видом лечения [3].

Пациенты с хроническими тазовыми болевыми синдромами в урологии имеют различные и нередко множественные причины боли. Во многих случаях необходима мультидоменная терапия. Система UPOINT разработана не для диагностики СБМП/ИЦ или ХП/СХТБ, но позволяет классифицировать пациентов с предположительным наличием этих синдромов на клинически значимые фенотипы, облегчающие проведение рациональной терапии.

В течение многих лет в изучении проблемы ХТБ внимание исследователей было направлено на периферические, органные механизмы: воспаление и инфекционные процессы. Экспериментальные и клинические исследования показали, что многие механизмы хронических болевых синдромов у этих больных находятся в центральной нервной системе (ЦНС). Периферические стимулы, например воспаление, могут инициировать развитие ХТБ, однако в дальнейшем она может сохраняться в результате модуляции ЦНС, независимо от первоначальной причины. Так же, как и боль, центральные механизмы находятся в связи с различными другими сенсорными, функциональными, поведенческими и психологическими феноменами. Большой интерес сегодня представляют данные различных методов нейровизуализации (функциональная МРТ, воксельная морфометрия, диффузионно-тензорная визуализация, магнитно-резонансная спектроскопия), которые выполняются с целью получить функционально-структурный коннектом человеческого мозга. «Каждый человеческий мозг содержит 100 миллиардов нейронов, между которыми протягивается 100 тысяч миль нервных отростков, число соединяющих их синоптических передач лежит между 100 триллионами и квадрильоном — и всё это человеческий коннектом» (Sebastian Seung). Необходимо более глубокое понимание механизмов инициации и поддержания ХТБ, а церебральные корреляции могут стать новыми многообещающими терапевтическими целями.

Литература

1. Tirlapur S.A., Daniels J.P., Khan K.S. et al. Chronic pelvic pain: how does noninvasive imaging compare with diagnostic laparoscopy? // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 27 (6). P. 445–448.
2. Mishra N.N. Clinical presentation and treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis (BPS/IC) in India // *Transl Androl Urol*. 2015. Vol. 4(5). P. 512–523.
3. Nickel J.C., Shoskes D., Irvine-Bird K. Clinical phenotyping of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome: a key to classification and potentially improved management // *J Urol*. 2009. Vol. 182 (1). P. 155–160.

Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клиничко-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Профессор **Е.Г. Менделевич**

Для цитирования. Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клиничко-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия // РМЖ. 2016. № 7. С. 424–428.

Старение населения развитых стран и увеличение распространенности факторов риска развития патологии церебральной сосудистой системы, таких как сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), являются одними из наиболее глобальных проблем в сфере здравоохранения. Среди вариантов цереброваскулярной патологии значительно преобладают хронические формы. Термин «хроническая мозговая сосудистая недостаточность» (ХМСН) имеет в отечественной литературе много синонимов, среди них прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия, хроническая ишемия мозга или подкорковая сосудистая деменция, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) [1]. В то же время следует отметить, что и в зарубежных стандартах не существует единого объединяющего термина для ХМСН, что обусловлено этиологическим и клиническим разнообразием составляющих ее патологий.

ХМСН является одной из распространенных нозологий ЦНС и важным фактором развития самых инвалидирующих неврологических заболеваний: инсульта и деменции. С учетом связи с сосудистыми факторами риска, являющимися потенциально курабельными, а также достигнутых успехов в понимании центральных патофизиологических аспектов этого заболевания и его клиничко-нейровизуальных параметров желательным и потенциально возможным является предотвращение ХМСН на доморбидном уровне или формирование новых подходов к терапии болезни.

ХМСН является обобщенным диагнозом для различных по этиологии, морфологическим субстратам поражения, клинической картине подтипов хронического сосудистого церебрального поражения. Вопрос о спектре клинических проявлений цереброваскулярной патологии во многом связан с различиями в анатомической структуре и морфологии пораженного сосуда. Следствием патологии крупной магистральной артерии, как правило, атеросклеротической природы, является инсульт. В подавляющем большинстве случаев ХМСН обусловлена патологией сосудов мелкого калибра различного генеза, сопровождаемой клиническими синдромами множественной патологии глубоких отделов головного мозга. Преобладающая роль патологии мелких сосудов с соответствующим спектром МРТ морфологических изменений способствовала созданию терминологического обозначения данной патологии как «болезни сосудов мелкого калибра» или «микроангиопатии» [2]. В то же время сочетание хронического поражения мелких сосудов и инсульта, связанного с патологией крупной артерии, является нередким и взаимно отягощающим состоянием [3, 4].

Термин «микроангиопатии» относится к синдрому сочетанного клинического поражения в виде неврологического многоочагового дефекта, когнитивной дисфункции и нейровизуализационных изменений в результате повреждения мелких артерий, артериол, капилляров, малых вен и венул в головном мозге [5, 6]. Микроангиопатия вовлекает пенетрирующие артерии глубоких отделов мозга с преимущественным поражением базальных ганглиев, таламуса, белого вещества в перивентрикулярном регионе, мозжечка. Кортикальные сосуды обычно не участвуют в картине микроангиопатии [7].

Этиологические факторы, морфологические изменения и клиническая картина поражения мелких сосудов гетерогенны и вариативны. Среди этиологических факторов наиболее распространенными являются пожилой возраст, артериальная гипертензия с развитием гипертонической артериопатии или липогигалиноза. Более редкие причины включают церебральную амилоидную ангиопатию, генетически детерминированные формы патологии мелких сосудов: CADASIL, CARASIL, болезнь Фабри. В последние годы появляется все больше предположений о возможном участии генетических механизмов в комбинации этиологических факторов спорадического поражения мелких сосудов при ХМСН [8].

Микроангиопатия сопровождается 3 основными структурными поражениями: развитием глубоких инфарктов (лакунарных (ЛИ)), диффузного поражения белого вещества, гиперинтенсивного на МРТ (ГБВ), подкорковых микрогеморрагий (ПМГ) в глубоких отделах полушарий [6, 9, 10]. Если ЛИ и поражение белого вещества хорошо известны в роли нейровизуальных маркеров ХМСН, то включение микрогеморрагий в общую структуру патологии мелких сосудов является недавним и еще не вполне изученным фактом.

Клиническая картина при ХМСН определяется комбинацией 3-х основных синдромов с возможным преобладанием того или иного. Среди них: лакунарные инсульты в виде традиционно выделяемых 5 подтипов глубокого поражения вещества мозга, а также развития его в стратегически важных для деменции зонах, таких как таламус, хвостатое ядро. Вторым синдромом является прогрессирующее снижение когнитивных функций до степени деменции, третьим – двигательные расстройства в виде патологии походки, имеющей различные обозначения: сосудистый паркинсонизм, апраксия ходьбы, дисбазия. Паттерны патологии ходьбы при этом имеют разнообразные характеристики: нарушение инициации, замедленность, мелкие шаги, постуральная неустойчивость, которые на тяжелой стадии заболевания

сближаются, приводя к значительной или полной невозможности свободного передвижения. Итоговая комбинация когнитивно-моторных-психических функций объединена общим патогенезом – корково-подкоркового разобщения структур головного мозга.

Классическим проявлением ХМСН является деменция. Когнитивный дефект является прогрессирующим и во многом определяет общее прогрессирование ХМСН. Начинаясь с нейродинамических расстройств, прогрессирование когнитивного дефекта приводит к нарушению исполнительных функций с патологией интегрирования в виде нарушения планирования, инициации, регуляции сознательных действий.

В последнее время исследования подчеркивают единство многих факторов риска как для сосудистой деменции, так и для болезни Альцгеймера. Ими являются возраст, курение, малоподвижный образ, ожирение, СД, инсульт и заболевания периферических артерий [11]. В настоящее время высказывается мысль о существовании непрерывного спектра заболевания с признаками обоих типов деменции [12, 13].

Клинико-нейровизуальные характеристики микроангиопатии

На современном этапе диагностика ХМСН должна базироваться на комбинации клинико-нейровизуальных симптомов.

Лакунарные инфаркты мозга

ЛИ локализируются в глубоких отделах полушарий и имеют малый размер – 3–20 мм в диаметре [10]. Лакунарный инсульт с клиническими проявлениями, возникающий в результате окклюзии перфорирующей артерии, составляет 20–30% от всех подтипов инсульта. Однако известно, что в клинической картине ХМСН основная масса ЛИ является бессимптомной (до 80%). Объемное МРТ-исследование 3660 пожилых людей выявило наличие одной или нескольких лакун размером 3–20 мм у 23%, большинство из которых были субклиническими (89%) [14].

ЛИ мозга в острой стадии лучше диагностируются на МРТ в виде гиперинтенсивных сигналов на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) и в течение нескольких часов до нескольких дней на T2-взвешенных изображениях или FLAIR [10]. Хронические ЛИ проявляются гипоинтенсивными сигналами в режимах T1 и FLAIR и часто имеют гиперинтенсивный ободок вокруг.

Несмотря на лучший прогноз ЛИ, они характеризуются более высокой частотой рецидивов и высоким риском развития когнитивных нарушений. Традиционное выделение классических клинических синдромов ЛИ (изолированный моторный вариант, изолированный чувствительный вариант, атактический гемипарез, дизартрия и неловкая верхняя конечность, смешанный моторно-сенсорный) не включает варианты возможного его развития в стратегически важных областях с развитием когнитивных нарушений.

Патология белого вещества головного мозга

Определяется на МРТ как гиперинтенсивный сигнал преимущественно в перивентрикулярном белом веществе на T2 и FLAIR последовательностях [9, 10]. Это изменение белого вещества было описано Natchinski и др. (1987) как лейкоареоз. К настоящему времени очевидна неоднородность патологий, составляющих данный нейровизуальный фенотип [6, 15]. Они могут быть сопряжены с «неполными» инфарктами, демиелинизацией, дегенерацией аксонов и олигодендроцитов. Проведенное

3-месячное исследование серии МРТ у больных с лейкоареозом обнаружило возникающие бессимптомные острые ЛИ, которые присоединялись к имеющемуся лейкоареозу. Механизмы развития ГБВ могут включать в себя хроническую частичную ишемию, гипотензивные эпизоды, связанные с постуральной гипотонией, сердечной аритмией, использованием диуретиков [16]. Распространенность ГБВ составляет 80% в старших возрастных группах (>60 лет) и чаще встречается у женщин [17].

Клинико-нейровизуальные соотношения не всегда однозначны, что связано с различными патологическими составляющими ГБВ. В ряде случаев показана ассоциация ГБВ с нарушением ходьбы, падениями, недержанием мочи, диспраксией [17]. Анализ 16 исследований подтвердил связь между ГБВ и когнитивными нарушениями [6]. По данным крупного метаанализа было продемонстрировано, что наличие феномена ГБВ является значительным фактором риска для развития в будущем инсульта, слабоумия и смерти [9].

С учетом гетерогенности патологии белого вещества и наличия ее в части случаев у здоровых пожилых важным является уточнение микроструктуры вещества новыми технологиями МРТ для прогнозирования развития когнитивно-моторных проблем и дифференциации с нормальным старением [18].

Церебральные подкорковые микрогеморрагии

(ПМГ) – недавно признанный маркер патологии мелких сосудов. В целом фенотип микрокровоизлияний относится к малым глубоким или поверхностным кровоизлияниям 2–10 мм в диаметре [19, 10]. МРТ в режиме T2 является чувствительным методом для обнаружения ПМГ в виде маленьких округлых периваскулярных сигналов с отложением гемосидерина. ПМГ все чаще встречаются в различных популяциях пациентов, в т. ч. первичного и рецидивирующего ишемического или геморрагического инсульта, болезни Альцгеймера, сосудистых когнитивных нарушений. Распространенность ПМГ в общей популяции составляет около 5%, но может достигать 23–44% у пациентов, перенесших ишемический инсульт, и 52–83% – у лиц, перенесших внутричерепное кровоизлияние [20]. Самостоятельная актуальность микрокровоизлияний в отношении когнитивных нарушений остается неопределенной, т. к. они сосуществуют с другими патологиями при ХМСН – ЛИ и патологией белого вещества. Вместе с тем имеются данные о роли ПМГ в развитии ряда психоневрологических симптомов: когнитивных расстройств, депрессии, нарушений походки, а также увеличении общей смертности [21]. Комбинация старшего возраста, гипертонии, гипергликемии при наличии ПМГ связана с большим риском кровоизлияния [22].

Показана роль ПМГ в качестве предиктора будущего спонтанного и симптоматического кровоизлияния в мозг [23]. Анатомическое распределение микрокровоизлияний (долевое или глубокое) может иметь диагностическое значение в выявлении подтипов болезни мелких сосудов – гипертонической артериопатии или амилоидной ангиопатии. Долевые микрокровоизлияния более характерны для церебральной амилоидной ангиопатии и могут осложняться долевыми большими кровоизлияниями; глубокие микрокровоизлияния, вероятно, связаны больше с фибриноидным некрозом и чаще приводят к глубинным большим кровоизлияниям [5]. Оба типа микрокровоизлияний могут сосуществовать. Структура патологических субстратов ХМСН с присутствием ПМГ является важной при разработке тактики

ведения острого ишемического инсульта, в частности использования возможностей тромболизиса. Кроме этого, при наличии ПМГ необходима взвешенность подхода или ограничения его применения в отношении вторичной профилактики инсульта с применением двойной антиагрегантной (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) или антикоагулянтной терапии.

Таким образом, клинические проявления микроангиопатии важны, поскольку являются причинами до 25% ишемических инсультов и большинства внутримозговых кровоизлияний, повышенного риска расстройств ходьбы и баланса [9], наиболее частой причиной сосудистой и смешанной деменции [6, 22, 24].

Факторы риска ХМСН

Поскольку в основе развития ХМСН лежат различные механизмы с вариативностью патологических нарушений в мозге, то факторы риска развития данной патологии также могут различаться. Наиболее признанным фактором риска для всего спектра поражения мелких церебральных сосудов является АГ [2, 24].

Развитие ЛИ имеет множественные факторы риска, сходные с таковыми ишемических инфарктов мозга других типов. Значимыми являются: пожилой возраст, АГ, СД, курение, злоупотребление алкоголем, дислипидемии [5]. Однако имеются данные о различиях в факторах риска при артериосклеротических подтипах поражения мелких сосудов (фибриноидный некроз или микроатерома). В поперечном исследовании 1827 больных диагностированных на МРТ ЛИ были разделены по размеру: ≤ 7 мм и 8–20 мм. Было установлено, что ЛИ мелкого диаметра (предположительно обусловленные фибриноидным некрозом) были связаны с наличием СД, а более крупные ЛИ (предположительно связанные с микроатеромой) коррелировали с липопротеидами низкой плотности [25].

При анализе крупных очагов поражения на МРТ была установлена их ассоциация с АГ и курением. У пожилых людей с лакунами на МРТ была выявлена ассоциация с такими факторами, как повышенное ДАД, повышенный уровень креатинина, курение, стеноз внутренней сонной артерии, мужской пол и СД. Сравнение факторов риска у больных с симптоматическими и асимптоматическими ЛИ и их количеством не выявило существенных различий.

Популяционные исследования пациентов с ГБВ показали сильную связь с возрастом и АГ, особенно длительно текущей [15]. Несколько продольных исследований с последовательной МРТ выявили факторы риска прогрессии ГБВ: пожилой возраст, курение, АГ [26, 27]. Показано, что уровень АГ с САД ≥ 160 мм рт. ст. у лиц, не получавших лечение антигипертензивными препаратами, предрасполагал к прогрессированию ГБВ. Однако связь этих факторов была значительно более выражена у лиц относительно молодого возраста и не играла роли у лиц > 80 лет. Гипотензивное лечение, начатое в течение 2-х лет, было связано с меньшим увеличением объема ГБВ, чем при отсутствии терапии [28]. Также важную роль в прогрессировании ГБВ играют долгосрочные колебания АД (ортостатическая гипотензия или гипертензия, большая суточная вариабельность систолического АД). Большинство исследований не обнаружили связь между базовым диабетом и прогрессированием ГБВ. Связь между уровнем холестерина, применением статинов и прогрессированием ГБВ была спорной [5, 29].

Указывается на возможный риск для развития ГБВ высокого уровня гомоцистеина. Высказываются мнения, что в основе данной связи лежит эндотелиальная

активация [30]. Чрезвычайно интересные данные получены о непосредственной связи низкого уровня витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (независимо от уровня гомоцистеина) с развитием ГБВ. Предполагается, что эти случаи связаны с демиелинизацией, которую, как известно, вызывает дефицит витамина В₁₂. Однако связь ГБВ и повышенного уровня гомоцистеина нельзя считать однозначно подтвержденной [5].

Одним из наиболее достоверных факторов риска развития ПМГ как у здоровых взрослых, так и больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга является АГ [20]. Предполагается, что в развитии глубоких микрогеморрагий значимую роль играет повышенное САД, долевые микрогеморрагии вероятнее развиваются при повышенном уровне ДАД. Роль СД в развитии ПМГ остается неясной. По одним данным, низкий уровень общего холестерина, по другим – низкий уровень триглицеридов ассоциированы с ПМГ независимо от АГ [23].

Терапия и профилактика

Эффективная терапия и предотвращение прогрессирования ХМСН являются важными и не до конца решенными задачами. Для профилактики острых нарушений мозгового кровообращения необходима своевременная коррекция известных факторов риска инсультов, таких как ожирение, курение и др., лечение АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), СД. Как было указано выше, профилактика тех или иных факторов риска может быть значимой в снижении прогрессии патологии определенных церебральных структур.

Гипотензивная терапия является важнейшей среди стратегий профилактики ХМСН и, как было обнаружено, может замедлять развитие когнитивного дефицита. Следует избегать чрезмерного снижения АД, особенно пожилым больным с обширным поражением белого вещества или двусторонними стенозами магистральных артерий головы.

Выбор нейрометаболической коррекции определяется типом ишемического поражения (острый, хронический или сочетанный); различием в факторах риска сосудистых расстройств или их комбинаторикой; преобладающим клиническим синдромом с поражением когнитивной или двигательной сферы, наличием эмоциональных расстройств. Острое ишемическое поражение мозга нуждается прежде всего в стабилизации энергетического метаболизма и протекции мембранных комплексов от множественного повреждающего действия факторов ишемического каскада. Прогрессирующее течение ХМСН диктует необходимость применения препаратов с нейропротективным действием, коррекцией нейромедиаторных расстройств, ингибированием свободнорадикальных соединений и антиоксидантным потенциалом. Известно, что ишемия вещества головного мозга сопровождается воздействием на клеточные мембраны многими патологическими агентами (продукты апоптоза, активация эндотелинергических систем, Ca²⁺-зависимых протеаз, миелиназ). В связи с этим весьма эффективным является применение препарата цитиколин, который используется в клетках головного мозга в процессе синтеза мембранных липидов, где он не только усиливает синтез фосфолипидов, но и ингибирует деградацию фосфолипидов [31]. Было показано, что цитиколин способствует восстановлению активности митохондриальной АТФ-азы и мембранной Na⁺/K⁺-АТФ-азы, ингибирует активацию определенных фосфолипаз, а также ускоряет реабсорбцию ряда соединений при отеке мозга. Результаты рандомизированных клинических испытаний применения цитиколина

НЕЙПИЛЕПТ®

Цитиколин

Сила нейрона



Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения

125 мг/мл 4 мл №5

250 мг/мл 4 мл №5

- Мембранопротектор с высоким уровнем доказательности¹
- Уменьшает объем поражения ткани головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения²
- Улучшает когнитивные функции³



¹ Davalos A., Castillo J., Alvares-Sabin et al. Stroke 2002; 33: 12: 2850-2857.

² S. Warach, et al. Stroke 2002; 33:354.

³ Spiers P.A., Myers D., Hochland G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

при лечении инсульта продемонстрировали его эффективность [32]. Цитиколин является стабилизатором реакций мембранного цикла Кребса. Препарат сохраняет липидергические компоненты биологических мембран нейрональных, глиальных клеток, эндотелиальных, модифицируя их структуру – каркасную и матричную [33]. Подобные механизмы цитиколина нейрорепаративного действия с потенцированием факторов роста играют существенную роль в процессах восстановления мозга после инсульта, а также в процессах нейропротекции при хроническом сосудистом поражении. Эффективность и безопасность применения цитиколина позволяют рекомендовать его как препарат выбора для нейропротекции у пациентов, перенесших инсульт, пожилых пациентов, больных с хронической прогрессирующей ишемией мозга, в т. ч. в сочетании с АГ, ИБС и СД [34]. Высокий уровень биодоступности цитиколина и проникновения его метаболита холина в мозговую ткань способствуют комплексному решению ряда неврологических проблем: при остром инсульте – уменьшению объема очага поражения, отека мозга и, как следствие, – снижению степени неврологического дефицита [33, 34]; при ХМСН – положительному воздействию на когнитивные функции и моторные показатели [4, 35].

Длительный позитивный опыт применения в России цитиколина в виде препарата Цераксон способствовал внедрению в практику новых воспроизведенных лекарственных форм. Среди них – отечественный препарат Нейпилепт. Проведенное открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения Нейпилепта и Цераксона у 152 больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе (10 дней 1000 мг 2 р./сут в/в, затем 10 дней по 1000 мг/сут в/м) продемонстрировало эффективность, безопасность, переносимость препаратов цитиколина. Выявлена терапевтическая эквивалентность изучаемого препарата Нейпилепт и препарата сравнения цераксона, позволяющая рекомендовать Нейпилепт для применения в сходных клинических случаях.

Одним из патогенетически обоснованных средств для лечения острого периода ишемического инсульта являются антиоксиданты, к которым относится соль янтарной кислоты – Нейрокс (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Он представляет собой одно из наиболее безопасных и эффективных энергокорректирующих средств. Было показано, что на фоне лечения отмечается более быстрое восстановление функционального статуса у больных в постинсультном периоде [33, 36]. Широкий терапевтический потенциал Нейрокса основан на мультифакториальности его механизмов: прямого антиоксидантного действия, ингибции свободнорадикальных комплексов, мембранопротекции, что позволяет использовать данный препарат при ХМСН. С учетом необходимости длительной энергокоррекции при ХМСН, особенно сочетанной с сердечно-сосудистыми событиями, предлагаются схемы «пунктирного» (периодического) назначения этилметилгидроксипиридина сукцината в течение 6–12 мес. [33]. Исследование этилметилгидроксипиридина сукцината у больных с ДЭ 1–2 ст. на фоне метаболического синдрома с нарушением углеводного обмена показало уменьшение или исчезновение симптомов у 89% больных, достоверное снижение содержания липопротеидов низкой плотности, инсулинорезистентности и гиперинсулинизма [37].

Предшественники ацетилхолина, в частности холина альфосцерат (Церетон), представляет собой препарат с нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометабо-

лическим действием. Холин стимулирует синтез ацетилхолина в головном мозге, улучшает передачу нервных импульсов. Известно, что восполнение дефицита данного нейромедиатора играет существенную роль в лечении когнитивных нарушений нейродегенеративного и сосудистого характера. При этом восстановление холинергической нейротрансмиссии на фоне применения Церетона приводит не только к значимому уменьшению неврологических и когнитивных нарушений, но и к снижению выраженности симптомов тревоги и депрессии, а также повышению качества жизни пациентов [35, 38, 39].

Клинические исследования свидетельствуют об эффективности Церетона при ХМСН, в восстановительном периоде ишемического инсульта, а также при болезни Альцгеймера легкой или умеренной выраженности. Обобщающие результаты нескольких клинических исследований лечения пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией с применением холина альфосцерата показало позитивный эффект [40]. Отмечены достоверное улучшение когнитивных функций, уменьшение степени эмоциональных расстройств, ряда субъективных симптомов, таких как слабость и головокружение. Изучение холина альфосцерата при нейродегенеративных деменциях весьма значимо с учетом понимания эволюционности процесса ХМСН (нарастание нейродегенеративных нарушений на поздних стадиях). Позитивное влияние терапии холином альфосцерата (400 мг 3 р./сут) на когнитивные функции, поведение и общий клинический статус отмечено у пациентов с болезнью Альцгеймера [41]. Установлены хорошая переносимость и безопасность приема холина альфосцерата больными пожилого возраста [40, 41]. Необходимо учитывать, что ХМСН является хронически прогрессирующим заболеванием, особенно в случаях сочетания множественных факторов риска (АГ, дислипидемии, СД). Необходимость сдерживания прогрессии одного из наиболее значимых проявлений ХМСН – сосудистой деменции позволяет рекомендовать повторение инъекционных курсов Церетона 3–4 р./год и постоянный прием капсул в промежутке между курсами инъекций [3].

Вариативность хронического ишемического повреждения мозга с участием различных морфологических структур (микрососудов, белого вещества), а также разнообразие клинических проявлений диктуют частую необходимость комплексного применения нейрометаболических препаратов с различным механизмом действия с целью достижения мультимодальной нейропротекции и предотвращения значительного прогрессирования симптомов ХМСН.

Литература

1. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. № 3. С. 40–46.
2. Okroglic S., Widmann C., Urbach H. Clinical Symptoms and Risk Factors in Cerebral Microangiopathy Patients // Published: February 5, 2013. Doi: 10.1371/journal.
3. Захаров В.В., Громова Д.О. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2015. № 2. С. 3–9.
4. Левин О.С. Комбинированная фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии // Фарматека. 2015. № 9. С. 1–6.
5. Mok V., Kim J. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease // Journal of Stroke. 2015. Vol. 17 (2). P. 111–122.
6. Pantoni L., Poggesi A., Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition // Curr. Opin. Neurol. 2007. Vol. 20. P. 390–397.

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

Витамин В₁₂ в лечении заболеваний нервной системы

А.Ю. Емельянова, д.м.н. О.Е. Зиновьева

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Для цитирования. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Витамин В₁₂ в лечении заболеваний нервной системы // РМЖ. 2016. № 7. С. 429–433.

Начиная со второй половины XX в. и по настоящее время продолжают клинические исследования, изучающие эффективность применения витаминов группы В при различных неврологических заболеваниях. Витамины группы В (прежде всего В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин), В₁₂ (цианокобаламин)) в течение многих лет широко используются в клинической практике. Одной из целей назначения витаминов является восполнение их дефицита, развивающегося при различных состояниях: неполноценном питании или диетических ограничениях у вегетарианцев, хроническом алкоголизме, применении некоторых лекарственных препаратов (например, изониазида), после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте, синдроме мальабсорбции. Проведенные исследования показали, что недостаток витаминов группы В даже в развитых странах – совсем не редкость. Так, в США и Великобритании дефицит витамина В₁₂ отмечается у 6% населения, преимущественно в старших возрастных группах [1].

Некоторые генетические заболевания, например пиридоксин-ассоциированная эпилепсия, сопровождаются нарушением метаболизма витаминов группы В. Недостаток основных витаминов указанной группы приводит к разнообразной патологии, включая моно- и полиневропатии, энцефало- и миелопатии дефицитарного генеза [2]. Однако применение витаминов группы В является патогенетически обоснованным и при отсутствии их дефицита – в связи с тем, что в виде своих кофакторов они принимают активное участие в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную функциональную активность различных структур нервной системы. В этой связи витамины группы В часто называют нейротрофическими или нейротропными витаминами.

Одним из наиболее значимых для нормального развития и функционирования нервной системы является витамин В₁₂ (цианокобаламин).

История открытия витамина В₁₂ началась в середине XIX в. с описания заболевания, главным проявлением которого была особая форма анемии со смертельным исходом. Спустя 20 лет эта болезнь получила название «пернициозная анемия». В 1934 г. врачи Д. Майкот и У.П. Мёрфи получили Нобелевскую премию за открытие лечебных свойств витамина В₁₂, и только спустя 12 лет началось производство лекарственного препарата [3].

Витамин В₁₂ – общее название 2-х химических вариантов молекулы кобаламина – цианокобаламина и гидроксикобаламина. Это единственный витамин, который содержит незаменимые минеральные элементы (главным образом кобальт), а также единственный водорастворимый витамин, способный накапливаться в организме – он аккумулируется главным образом в печени, а также в почках, легких и селезенке. Организм человека не способен к его синтезу. При этом витамин В₁₂ выра-

батывается микроорганизмами в пищеварительном тракте любого животного, включая человека, как продукт жизнедеятельности микрофлоры, однако он не может усваиваться, т. к. образуется в толстой кишке и не попадает в тонкий кишечник для всасывания [4, 5].

Витамин В₁₂ в организме человека

Основными источниками витамина В₁₂ для человека являются мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко, яйца. Суточная потребность в витамине В₁₂ для взрослых – от 2 до 3 мкг/сут, для детей – от 0,3 до 1 мкг/сут, беременных и кормящих женщин – от 2,6 до 4 мкг/сут [4].

Цианокобаламин (витамин В₁₂), превращаясь в организме с помощью ферментных систем в активные кофакторы (метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин), участвует в процессе кроветворения и созревания эритроцитов, в синтезе креатинина, метионина, нуклеиновых кислот, необходим для роста и репликации клеток. Витамин В₁₂ играет важную роль в аминокислотном и углеводном обмене, биосинтезе ацетилхолина, образовании и функционировании белковых и жировых структур миелиновой оболочки нервного волокна, регулирует работу свертывающей системы крови, уменьшает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата). Витамин В₁₂ и метионин, а также витамин С играют значимую роль в работе центральной и периферической нервной системы, участвуя в обмене веществ при выработке моноаминов [6–8].

Причиной дефицита витамина В₁₂ у 50–70% пациентов (чаще – у лиц молодого и среднего возраста, несколько чаще – у женщин) является недостаточная секреция слизистой желудка внутреннего фактора Кастла (ВФК), вызванная образованием антител к париетальным клеткам желудка, продуцирующим ВФК, или к участку связывания ВФК с витамином В₁₂. Примерно в 20% случаев отмечается наследственная отягощенность в отношении дефицита ВФК [9]. В этих случаях следствием дефицита витамина В₁₂ является развитие так называемой пернициозной анемии. Кроме того, дефицит витамина В₁₂ может быть обусловлен опухолью желудка, гастрэктомией, синдромом мальабсорбции, гельминтозами и дисбактериозом, несбалансированным питанием. К другим причинам относятся наследственные заболевания, характеризующиеся нарушением продукции белков, связывающихся с витамином В₁₂, или дефектом образования активных форм витамина; нарушения метаболизма и/или повышенная потребность в витамине (тиреотоксикоз, беременность, злокачественные новообразования), а также длительный прием блокаторов Н₂-рецепторов и ингибиторов протонной помпы. Следует отметить, что резерва витамина В₁₂ в организме даже при ограниченном его поступлении хватает на 3–4 года [7–9].

Неврологические расстройства при дефиците витамина В₁₂

Дефицит цианокобаламина, помимо пернициозной анемии, примерно у трети пациентов приводит к поражению нервной системы. Основными неврологическими проявлениями дефицита витамина В₁₂ являются: поражение спинного мозга (подострая комбинированная дегенерация боковых и задних столбов, или фуникулярный миелоз), головного мозга (деменция), зрительных нервов и периферических нервов конечностей с развитием дистальной сенсорной полиневропатии [8]. Возможно также сочетанное поражение центральной и периферической нервной системы.

Непосредственными причинами неврологических расстройств являются нарушение синтеза метионина, замедление окисления жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и накопление токсичного для нервной системы метилмалоната, вызывающего жировую дистрофию нейронов и демиелинизацию нервных волокон [10]. Кроме того, отмечены накопление в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) нейротоксичных веществ и уменьшение содержания нейротрофических факторов. В экспериментальных работах на лабораторных крысах установлено, что недостаток витамина В₁₂ сопровождается увеличением содержания в ЦСЖ фактора некроза опухоли, уменьшением концентрации эпидермального фактора роста нервов и интерлейкина-6. Коррекция поступления витамина В₁₂ устраняет данные нарушения [11].

В ряде исследований было установлено, что дефицит витамина В₁₂ и витамина В₉ (фолиевая кислота) у матери может привести к дефектам развития нервной трубки и формированию патологии нервной системы у плода. Нарушение формирования нервной трубки в период беременности проявляется патологией структур скелета (недоразвитие конечностей, расщепление твердого неба, spina bifida), спинного (миеломенингоцеле) и головного мозга (недоразвитие, кисты, мальформации, гидроцефалия) новорожденных. Результаты нескольких исследований показали, что включение в диету беременных продуктов, богатых фолиевой кислотой, прием адекватных доз фолиевой кислоты и витамина В₁₂ значительно уменьшают риск развития дефектов закладки нервной трубки у плода [12–14].

В настоящее время доказано, что дефицит витаминов В₆, В₁₂ и В₉, возникающий в результате особенностей диеты и/или нарушения абсорбции, является одним из основных факторов риска развития гипергомоцистеинемии, представляющей собой независимый фактор риска развития атеросклероза, тромбозов, сосудистых заболеваний головного мозга и деменции [15].

Фармакологические эффекты витаминов группы В

Показано, что использование препаратов витаминов группы В, в т. ч. В₁₂, позволяет уменьшить содержание гомоцистеина в крови. Установлено, что назначение высоких доз витаминов группы В значительно снижает прогрессирование атеросклероза на ранних стадиях процесса. Обследование 779 здоровых людей и 188 пациентов с ишемическими инсультами и транзиторными ишемическими атаками показало, что низкий уровень витаминов В₉ и В₁₂ в крови, особенно в случаях их сочетанного дефицита, повышает риск развития ишемии головного мозга [16, 17]. Таким образом, дальнейшие перспективы применения витаминов группы В (В₉, В₁, В₆, В₁₂) при сосудистых и нейродегенеративных заболе-

ваниях головного мозга несомненны, однако необходимо проведение клинических контролируемых исследований для оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

В настоящее время доказано участие витаминов группы В и, в частности, витамина В₁₂ в реализации познавательных способностей человека. Так, в Оксфордском университете (Великобритания) в течение 10 лет оценивались когнитивные функции 1648 испытуемых в различных возрастных группах. Было установлено, что низкие показатели содержания витамина В₁₂ в сыворотке крови сочетались с повышением концентрации метилмалоновой кислоты и коррелировали с более быстрыми темпами снижения познавательных способностей у обследованных лиц [17, 18].

J. Kalita и U.K. Misra (Индия) провели оценку когнитивных функций с использованием методики когнитивных вызванных потенциалов головного мозга у 36 пациентов с мегалобластной анемией в возрасте от 16 до 80 лет [19]. Установлено, что клинические и нейрофизиологические показатели состояния познавательных функций у обследованных были снижены и соответствовали таковым в 14-летнем возрасте. МРТ головы обнаружило изменения белого вещества и признаки корковой атрофии. Аналогичные изменения вещества головного мозга, по данным МРТ, были выявлены и другими исследователями [20, 21].

Установлено наличие корреляции содержания витамина В₁₂ и метилмалоновой кислоты в плазме крови, темпов атрофии вещества головного мозга и снижения познавательных способностей человека. В проспективном исследовании с участием 107 испытуемых в возрасте от 61 до 87 лет в течение 5 лет оценивались вышеуказанные параметры. Ученые пришли к выводу, что низкое содержание витамина В₁₂ в плазме крови является причиной прогрессирующей атрофии вещества головного мозга и последующих нарушений когнитивных функций [22].

Анальгетический эффект

Начиная с 1950-х гг. витамины группы В активно применяются для лечения болевых синдромов различной этиологии. Следует отметить, что до последнего времени болеутоляющий эффект витаминов В₁, В₆ и В₁₂ неоднократно ставился под сомнение. Поскольку обезболивающий механизм действия указанных веществ долгое время оставался неясным, многие ученые полагали, что анальгетическое действие витаминов группы В – всего лишь эффект плацебо. Однако исследования последних лет позволили создать серьезную теоретическую базу, подтверждающую обезболивающий эффект витаминов группы В при ноцицептивной и невропатической боли. В настоящее время опубликованы результаты более 100 исследований, показавших клиническое улучшение при применении витаминов группы В у пациентов с болевыми синдромами. Предполагают, что витамин В₁₂ имеет наиболее выраженный анальгетический эффект [23, 24].

В 2000 г. было проведено первое рандомизированное контролируемое исследование эффективности внутримышечных инъекций витамина В₁₂ при хронических болях в спине. Результаты клинического неврологического обследования 60 больных в возрасте от 18 до 65 лет показали достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение двигательных функций. В другом контролируемом исследовании проводилось сравнение эффективности витамина В₁₂ и антидепрессанта нортриптилина в

лечении нейропатической боли у 100 пациентов с диабетической полиневропатией (ДПН). Было отмечено достоверное снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группе, получавшей инъекции витамина В₁₂, по сравнению с группой, получавшей нортриптилин. Кроме того, на фоне терапии витамином В₁₂ у пациентов с ДПН отмечалось достоверное уменьшение выраженности парестезий, жжения и зябкости ног [23, 25, 26].

Ряд экспериментальных исследований показал наличие обезболивающего эффекта отдельных витаминов группы В и их комплексов при невропатической боли [27, 28]. При сдавливании дорзального ганглия или наложении лигатуры на седалищный нерв вводимые интраперитонеально витамины В₁, В₆ и В₁₂ уменьшали температурную гипералгезию. Повторные введения витаминов группы В вызывали стойкое уменьшение температурной гипералгезии, причем комбинация витаминов группы В оказывала синергический эффект при обеих моделях невропатической боли.

Исследовано влияние витаминов группы В на активность ноцицептивных нейронов ЦНС. Установлено, что активность ноцицептивных нейронов при стимуляции С-волокон седалищного нерва дозозависимо уменьшается на фоне инъекций витамина В₆ и комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂. В эксперименте на лабораторных крысах обнаружено подавление ноцицептивных ответов не только в заднем роге спинного мозга, но и в зрительном бугре. Инъекции витаминов В₆ и В₁₂ в большей степени уменьшали ноцицептивную активность, чем витамин В₁. В экспериментальном исследовании формальдегидной

модели ноцицептивной боли также был выявлен антиноцицептивный эффект комбинации В₁, В₆ и В₁₂, что предполагает действие комплекса витаминов группы В на синтез и функциональную активность медиаторов воспаления [29]. Установлено также, что комплекс витаминов группы В усиливает действие главных антиноцицептивных нейромедиаторов – норадреналина и серотонина. Витамин В₁₂ способен уменьшать высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в терминалях ЦНС [30, 31].

В исследовании М. Eckert, Р. Schejbal (Германия) отмечено значительное уменьшение интенсивности боли и парестезий на фоне лечения комплексом витаминов группы В (пиридоксин, тиамин, цианокобаламин) пациентов с болевыми синдромами и парестезиями, обусловленными полиневропатиями, невралгиями, радикулопатиями и мононевропатиями [32, 33].

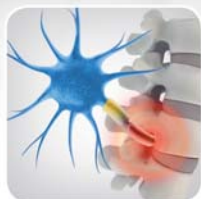
В клинических исследованиях и на экспериментальных моделях животных было показано, что при невропатиях витаминами группы В усиливает анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также антиаллодиническое действие габапентина, дексаметазона и вальпроатов [34]. В результате комплексной терапии уменьшаются сроки лечения и риск развития побочных эффектов используемых лекарственных препаратов.

Особо отмечена эффективность сочетанного применения витаминов группы В и НПВП при болях в спине. Установлено, что добавление к диклофенаку комбинации витаминов группы В приводит к более быстрому достижению анальгетического эффекта и позволяет уменьшить дозу НПВП [35].

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 

1. <http://www.pmnwire.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-Steindokopf. 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.

В 2009 г. в Бразилии проведено рандомизированное двойное слепое исследование эффективности добавления к диклофенаку комплекса витаминов группы В у больных с люмбаго. Через 3 дня лечения у 46,5% пациентов, получавших диклофенак в комбинации с комплексом витаминов группы В, отмечено исчезновение болей, в то время как при монотерапии диклофенаком боли регрессировали только у 29% пациентов [36].

Витамин В₁₂ и фолиевая кислота в онкологии

Актуальным является вопрос о возможности использования витамина В₁₂ в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями. Известно, что витамин В₁₂ и фолиевая кислота участвуют в синтезе нуклеиновых кислот и в процессе репликации клеток. В этой связи среди врачей широко распространено мнение о том, что при имеющемся в организме злокачественном новообразовании применение данных витаминов может способствовать репликации опухолевых клеток и росту новообразования, т. е. оказывать канцерогенный эффект. Однако эта гипотеза не получила подтверждения в клинических и экспериментальных исследованиях. Более того, витамин В₁₂ и фолиевая кислота широко используются в онкологической практике с целью уменьшения нейротоксического действия химиопрепаратов.

Известно, что у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, часто развивается анемия, в т. ч. вследствие дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Так, в исследовании S.Tandon, N.R. Moulik et al. (Индия) проводилось изучение эффективности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом. По данным авторов, дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ отмечался у 36–66% пациентов. Проведение заместительной терапии витамином В₁₂ и фолиевой кислотой до начала химиотерапии существенно снижало частоту развития побочных эффектов используемых цитостатиков, не уменьшая при этом эффективность лечения и не влияя на отдаленную выживаемость и продолжительность безрецидивного периода [37, 38]. Кроме того, было установлено, что у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ отмечались нарушения клеточного и гуморального иммунитета, которые ассоциировались с более высоким риском смерти от побочных токсических эффектов химиотерапии [39].

Работа китайских ученых Ch. Zhou и Yin. Qin (2015) и ряд ранее проведенных исследований показали более низкий процент развития побочных эффектов химиотерапии и лучшую переносимость лечения у пациентов с аденокарциномой легкого, которым до начала применения химиопрепаратов проводилось однократное введение высоких доз фолиевой кислоты и витамина В₁₂. При этом использование витаминов группы В не оказывало негативного влияния на противоопухолевую активность химиопрепаратов [40, 41].

Полученные результаты позволяют сделать предварительное заключение о безопасности применения витаминов группы В у пациентов с онкологическими заболеваниями.

В целом важная роль витамина В₁₂ и широкие возможности его применения при лечении заболеваний ЦНС и периферической нервной системы, как вызванных его дефицитом в организме, так и в качестве адъювантной нейротропной и обезболивающей терапии не вызывают сомнений. Следует отметить, что использование комбинации витаминов В₁, В₆ и

В₁₂ является более эффективным лекарственным средством, чем монотерапия каким-либо из этих витаминов.

Оригинальным препаратом, содержащим комплекс витаминов группы В, является Нейробион (Merck, Германия), который уже более 50 лет успешно применяется для лечения широкого спектра заболеваний нервной системы более чем в 70 странах мира. Нейробион представляет собой комбинацию нейротропных витаминов: тиамин (витамин В₁), цианокобаламина (витамин В₁₂) и пиридоксина (витамин В₆). Важным преимуществом Нейробиона является наличие пероральных (таблетки) и парентеральных (раствор для инъекций) лекарственных форм, что дает возможность максимально индивидуализировать схему лечения, эффективно комбинировать относительно кратковременные курсы парентерального введения и последующий длительный пероральный прием лекарственного средства. Другим важным преимуществом препарата является оптимально сбалансированное соотношение дозировок, входящих в Нейробион витаминов. В 1 таблетке Нейробиона содержатся тиамин дисульфид (липофильное соединение тиамин) – 100 мг, пиридоксин гидрохлорид – 200 мг и цианокобаламин – 240 мкг. Таким образом, Нейробион содержит максимальную по сравнению с аналогичными средствами дозу тиамин в сочетании с высокими дозами пиридоксина и цианокобаламина. При этом не отмечалось случаев сенсорной полиневропатии, описываемых при использовании высоких доз пиридоксина. Одна ампула Нейробиона также содержит 3 витамина группы В: тиамин 100 мг, пиридоксин 100 мг и цианокобаламин 1 мг, что обеспечивает максимальный нейропротективный эффект. Отсутствие лидокаина в растворе для инъекций Нейробион позволяет избежать нежелательных эффектов, связанных с этим веществом, таких как аллергические реакции и нарушение сердечной проводимости.

Специальное рандомизированное двойное слепое исследование было посвящено изучению эффективности препарата Нейробион для профилактики рецидивов при болях в спине. Препарат применялся по 1 таблетке 3 р./сут. В соответствии с протоколом исследования после окончания терапии острой фазы (не превышающей 3 нед.) пациентам проводилось профилактическое лечение препаратом в течение 6 мес. В ходе исследования под наблюдением находилось 59 пациентов, 30 из которых получали Нейробион, а 29 — плацебо. В результате было показано, что в группе, получавшей Нейробион, было отмечено достоверно большее число случаев безрецидивного течения заболевания [23].

Эффективность комбинированного препарата Нейробион для парентерального введения изучалась с помощью ретроспективного анализа 1082 пациентов с различными болевыми синдромами. Вне зависимости от клинической нозологической формы, обуславливающей болевой синдром, 481 пациент получал лечение Нейробионом в ампулах без использования каких-либо других лекарственных средств. В 78% всех случаев лечения Нейробионом в ампулах был получен положительный обезболивающий результат. У больных с полиневропатиями положительный результат отмечался в 86% случаев. У пациентов с болями в спине в 45% случаев терапевтический эффект был оценен как «хороший» и «очень хороший». Переносимость препарата оценивалась врачами как «хорошая» и «очень хорошая».

Было показано, что рекомендуемые дозы витаминов В₁, В₆ и В₁₂ либо не приводят к развитию нежелательных явлений, либо их выраженность незначительна и не требует отмены препарата или снижения его дозировки [6, 23, 42].

Как правило, лечение тяжелых форм поражения ЦНС и периферической нервной системы целесообразно начинать с парентерального введения комплекса витаминов группы В, что обеспечивает более быстрое наступление лечебного эффекта. Инъекции Нейробиона проводят глубоко в/м по 3 мл (1 ампула) 1 р./сут до снятия острых симптомов. При менее тяжелых состояниях или в период реабилитации рекомендуется 1 инъекция препарата 2 или 3 р./нед. Затем, в качестве поддерживающей терапии, Нейробион рекомендуется использовать в таблетированной форме. Продолжительность курса лечения препаратом в дозировке по 1 таблетке 3 р./сут варьирует от 1 до 3 мес. в зависимости от тяжести клинических проявлений заболевания.

В целом на сегодняшний день доказаны патогенетическая значимость, клиническая эффективность и безопасность использования препарата Нейробион в лечении поли- и мононевропатий, туннельных невропатий различного генеза, а также других заболеваний периферической нервной системы и болевых синдромов.

Литература

- Allen L.H. How common is vitamin B12 deficiency // *Am J Clin Nutr.* 2009. Vol. 89 (2). P. 693S–696S.
- Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике // *Международный неврологический журнал.* 2008. № 2. С. 89–93.
- Киричек Л.Т. Фармакология витаминов // *Международный медицинский журнал.* 2001. Т. 7. № 4. С. 97–104.
- Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Минск: Интерпрессервис. Книжный дом, 2002. 544 с.
- Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник. М.: МЦФЭР, 2004. 240 с.
- Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2009. № 2. С. 84–87.
- Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строчков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний // *PMJ.* 2009. № 17 (11). С. 776–783.
- Markle H.V. Cobalamin // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996. Vol. 33. P. 247–356.
- Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 496 с.
- Nardin R.A., Amic A.N., Raynor E.M. Vitamin B(12) and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy // *Muscle Nerve.* 2007. Vol. 36 (4). P. 532–535.
- Veber D., Mutti E. Increased levels of the CD40:CD40 ligand dyad in the cerebrospinal fluid of rats with vitamin B12 (cobalamin)-deficient central neuropathy // *J Neuroimmunol.* 2006. Vol. 176 (1–2). P. 24–33.
- Tompson M.D., Cole D.E., Ray J.G. Vitamin B–12 and neural tube defects: the Canadian experience // *Am J Clin Nutr.* 2009. Vol. 89 (2). P. 697–701.
- Molloy A.M., Kirke P.N., Troendle J.F. et al. Maternal vitamin B12 and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123 (3). P. 917–923.
- Candito M., Rivert R., Boisson C. et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case–control study // *Am J Med Genet A.* 2008. Vol. 146A (9). P. 1128–1233.
- Sapoznik G., Ray J.G., Sheridan P. et al. Homocysteine–lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: addition finding from the HOPE 2 trial // *Stroke.* 2009. Vol. 40 (4). P. 1365–1367.
- Hodis H.N., Mack W.J., Dustin L. et al. High–dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: randomized controlled trial // *Stroke.* 2009. Vol. 40 (3). P. 730–736.
- Clarke R., Birks J., Nexø E. et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86 (5). P. 1384–1391.
- Garrod M.G., Green R., Allen L.H. et al. Fraction of total plasma vitamin B12 bound to transcobalamin correlates with cognitive function in elderly Latinos with depressive symptoms // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54 (7). P. 1210–1217.
- Misra U.K., Kalita J. Comparison of clinical and electrodiagnostic features in B12 deficiency neurological syndromes with and without antiparietal cell antibodies // *Postgrad Med J.* 2007. Vol. 83 (976). P. 124–127.
- Verma R. Magnetic resonance imaging findings in vitamin B12 deficiency neurological syndromes // *J. Assoc. Physicians India.* 2007 Aug. Vol. 55. P. 563.
- Misra U.K., Kalita J., Das A. Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: a clinical, MRI and electrodiagnostic study // *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2003. Vol. 43 (1). P. 57–64.
- Vogiatzoglou A., Refsum H. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly // *Neurology.* 2008 Sep. Vol. 71 (11). P. 826–832.
- Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // *PMJ.* 2008. № 16. С. 35–39.
- Строчков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии // *Трудный пациент.* 2009. № 10. С. 17–22.
- Tafaei A., Siavash M., Majidi H. et al. Vitamin B(12) may more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int J Food Sci Nutr.* 2009 Feb. 12. P. 1–6.
- Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // *Acta Neurol Taiwan.* 2005. Vol. 14 (2). P. 48–54.
- Dordian G., Aumaitre O., Eschaliere A. et al. Vitamin B12 an analgetic vitamin? Critical examination of the literature // *Acta Neurol Belg.* 1984. Vol. 84 (1). P. 5–11.
- Jurna I. Analgetic and analgesia-potentiating action of B vitamins // *Schmerz.* 1998. Vol. 12 (2). P. 136–141.
- Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // *Eur J Pharmacol.* 2001 Jun15. Vol. 421 (3). P. 157–164.
- Hung K.L., Wang C.C., Huang C.Y. et al. Cyanocobalamin, vitamin B12, depresses glutamate release through inhibition of voltage-dependent Ca2+ influx in rat cerebrocortical nerve terminals // *Eur J Pharmacol.* 2009. Vol. 602 (2–3). P. 230–237.
- Wang S.J., Wu W.M., Yang F.L. et al. Vitamin B12 inhibits glutamate release from rat cerebrocortical nerve terminals // *Neuroreport.* 2008. Vol. 19 (13). P. 1335–1338.
- Мамчур В.И., Дронов С.Н., Жилко В.И. Клинико-фармакологические аспекты применения комплексов витаминов группы В в терапии вертеброневрологических болевых синдромов // *Здоровье Украины.* 2009. № 9. С. 60–61.
- Eckert M., Schejbal P. Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin // *Fortschr Med.* 1992. Vol. 110 (29). P. 544–548.
- Mixcoatl-Zecuatl T., Quinonez-Bastidas G.N., Caram-Salas N.L. et al. Synergistic antiallodynic interaction between gabapentin or carbamazepine and either benfotiamine or cyanocobalamin in neuropathic rats // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008. Vol. 30. P. 431–441.
- Granados-Soto V., Sánchez-Ramírez G., La-Torre M.R. et al. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat // *Proc West Pharmacol Soc.* 2004. Vol. 47. P. 92–94.
- Mibielli M.A., Geller M., Cohen J.C. et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study // *Curr Med Res Opin.* 2009. Vol. 25. P. 2589–2599.
- Tandon S., Moulik N.R., Kumar A. Effect of Pre-treatment Nutritional Status, Folate and Vitamin B12 Levels on Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia // *Indian Pediatric.* 2015. Vol. 52 (5). P. 385–389.
- Linga V.G., Shreedhara A.K., Rau A.T., Rau A. Nutritional assessment of children with hematological malignancies and their subsequent tolerance to chemotherapy // *Ochsner J.* 2012. Vol. 12. P. 197–201.
- Erkurt M.A., Aydogdu I., Dikilitas M. et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia // *Med Princ Pract.* 2008. Vol. 17. P. 131–135.
- Zhou C., Qin Y., Ming O. et al. Efficacies and adverse reactions of modified vitamin supplement programs before pemetrexed chemotherapy as a second-line treatment against epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant wild-type lung adenocarcinoma // *Int J Clin Exp Med.* 2015. Vol. 8 (8). P. 13716–13723.
- Takimoto C.H., Hammond-Thelin L.A., Latz J.E. et al. Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed with high-dose folic acid supplementation or multivitamin supplementation in patients with locally advanced or metastatic cancer // *Clin Cancer Res.* 2007. Vol. 13. P. 2675–2683.
- Schwieger G. Zur Frage der Rezidivprophylaxe von schmerzhaften Wirbelsäulensyndromen durch B-Vitamine. Ergebnisse einer randomisierten, Doppelblindstudie, Neurobion forte (Vitamin B1, B6, B12) gegen Placebo. In: *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie.* N. Zollner et al. (Edtr). Darmstadt: Steinkopff Verlag. 1988. P. 169–181.

Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике

ФГБН «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Профессор **Т.А. Воронина**

Для цитирования. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике // РМЖ. 2016. № 7. С. 434–438.

Инновационный отечественный препарат Мексидол (действующее вещество – этилметилгидроксипиридина сукцинат, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) был создан в середине 1980-х гг. Фундаментальной основой для его разработки явились идеи нобелевского лауреата академика Н.Н. Семенова, окончательно сформулированные академиком Н.М. Эмануэлем, о роли свободнорадикального окисления в патологии клетки и действии антиоксидантов в биосистемах. В НИИ фармакологии РАМН был осуществлен синтез Мексидола (Смирнов Л.Д., Кузьмин В.И.), выявлены специфические фармакологические эффекты и механизмы действия (Воронина Т.А., Тилекеева У.М., Неробкова Л.Н., Лукьянова Л.Д., Еременко А.В., Алиев А.Н. и др.), исследованы его безопасность (Любимов Б.И., Смольникова Н.М., Сорокина А.С.) и фармакокинетика (Сариев А.К., Жердев В.П.), определен товарный знак «Мексидол» и осуществлена регистрация препарата в МЗ СССР. Лекарственная форма Мексидола была разработана во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ (Жестков В.П., Сернов Л.Н. и др.). Создание данного препарата является приоритетом отечественной науки, что отражено в патентах РФ [1, 2–4].

Медицинское применение Мексидола было разрешено приказом МЗ РФ № 432 от 31.12.1996 г. в качестве антиоксидантного средства для лечения острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), сосудистой дистонии, атеросклеротических нарушений функций мозга, невротических и неврозоподобных расстройств с проявлением тревоги, купирования абстинентного синдрома при алкоголизме с наличием в клинической картине неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, а также острой интоксикации нейролептиками. За создание и внедрение Мексидола в лечебную практику получена премия Правительства РФ в области науки и техники (за создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний, № 4861, 2003 г. (Дюмаев К.М., Бурлакова Е.Б., Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Жестков В.П., Сернов Л.Н., Верещагин Н.В., Суслина З.А., Миронов Н.В., Шмырев В.И., Федин А.И., Князев Б.А., Авакян Э.А., Лопатухин Э.Ю.).

В этом году отмечается 20-летие применения данного препарата в медицинской практике. За это время он доказал свою высокую терапевтическую эффективность при лечении различных неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний. Мексидол применяется для лечения ОНМК и хронических нарушений мозгового кровообращения, в т. ч. инсульта, ДЭ и

вегето-сосудистой дистонии, при черепно-мозговых травмах (ЧМТ), сердечно-сосудистых расстройствах, нарушениях функций мозга при старении и атеросклерозе, лечении невротических и неврозоподобных расстройств, различных нарушений при алкоголизме, в т. ч. абстинентного синдрома, острых интоксикациях и других заболеваниях. На основании подтвержденных данных клинической эффективности Мексидол с 2006 г. входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Перечень 2016 г. действует с 1 марта по распоряжению правительства РФ (№ 2724-р от 26 декабря 2015 г.). Также Мексидол входит в Перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи; в укладку скорой медицинской помощи (приказ № 36Н от 22 января 2016 г.). Мексидол входит в 38 важнейших стандартов оказания медицинской помощи, используемых в неврологии, наркологии, психиатрии, офтальмологии и педиатрии; среди них – Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга (ишемическом инсульте) № 1740н от 29.12.2012, Стандарт специализированной медицинской помощи при поражении межпозвонкового диска № 1547н от 24.12.2012.

Механизм действия

Мексидол состоит из 2-х связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и сукцината (янтарной кислоты). Наличие 3-гидроксипиридина в структуре данного лекарственного средства обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и ионных каналов, что принципиально отличает Мексидол от других препаратов, содержащих янтарную кислоту. Наличие сукцината в структуре препарата отличает его от эмоксипина и других производных 3-гидроксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме и, в частности, является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. Сочетание в структуре Мексидола 2-х соединений с уникальными свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего являются широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал.

Мексидол – препарат с политаргетным механизмом действия, основными компонентами которого являют-

ся: антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [5–12]. Через эти механизмы, оказывая влияние на совокупность химических и физических процессов и обеспечивая необходимое сопряжение основных ее элементов (рецепторы, ионные каналы, ферменты и др.), Мексидол способен воздействовать на функционирование клеточных структур, связанных с передачей информации и развитием различных патологических состояний.

Благодаря своему механизму действия Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов. Он оказывает противоишемическое, нейропротекторное, противогипоксическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное и другие действия [9, 10].

Антиоксидантное действие

Среди известных антиоксидантов Мексидол занимает особое положение, поскольку он оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки и не обладает прооксидантным действием, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов.

В многочисленных работах показано, что Мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге, а с другой — повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода [7, 9, 10, 13–20].

Процесс ПОЛ в мозге имеет большую интенсивность, чем в других тканях, что определяется высоким содержанием в ЦНС полиненасыщенных жирных кислот, которые являются субстратами ПОЛ. Кроме того, нарушение снабжения клеток кислородом приводит к ацидозу, что вызывает высвобождение ионов металлов, которые являются катализаторами свободнорадикальных реакций.

По своей антиоксидантной активности Мексидол превосходит эмоксипин и проксипин [14, 16, 17]. Наряду с этим Мексидол, вызывающий активацию эндогенной СОД, имеет существенные преимущества перед зарубежными ферментными антиоксидантами на основе СОД, выделяемой из природного материала (онтосеин, оксодрол, пероксинорм), которые имеют много побочных эффектов, являются нестабильными и быстро инактивируются.

Показано, что при различных патологиях процессы ПОЛ и другие воздействия приводят к нарушению структурно-функционального состояния мембраны и, в результате, к ее деполяризации, увеличению вязкости липидного бислоя и изменению функционирования рецепторов и ферментов. Искажается четкая упорядоченная бислойная структура мембран, изменяется клеточный метаболизм. Нарушение мембранной организации липидного бислоя обуславливает изменение конформации мембранных белков, баланса их взаимодействия, что отражается на работе ионных каналов, сродстве рецепторов с лигандами, сопряжении рецепторных комплексов между собой и с ферментными системами и т. д.

Мексидол оказывает влияние и на это звено патологического процесса. Он повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидинозита) и снижает соотношение холестерина/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах; вызывает перемещение структурных переходов в область низких температур, т. е. уменьшение вязкости мембраны и увеличение ее текучести, повышает соотношение липид – белок [5, 10, 19, 21]. Благодаря этим эффектам он оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и рецепторные комплексы, в частности ГАМК-бензодиазепиновый, ацетилхолиновый, изменяя их конформацию и усиливая способность к связыванию с эндогенными лигандами.

Наиболее выраженный эффект Мексидол оказывает при лечении различных заболеваний, протекающих с нейродегенерацией, прежде всего ОНМК и хронических нарушений мозгового кровообращения, в т. ч. мозговых инсультов. Его можно считать одним из наиболее эффективных препаратов, используемых при лечении этих патологий.

Мексидол оказывает отчетливый лечебный эффект при ишемии мозга, возникающей при нарушении системной гемодинамики, изменениях в сосудах, приводящих к метаболическим реакциям, когда в зоне ишемии увеличиваются концентрация субстратов ПОЛ и генерация активных форм кислорода, накапливаются прооксиданты (стимуляторы ПОЛ), а также снижается активность антиоксидантных ферментов. Если не проводить лечение и не устранить избыток активных форм кислорода, генерируемых при ишемии, происходит активация каскада реакций, вызывающих хаотическую (некроз) или программируемую (апоптоз) гибель клетки. В эксперименте на животных показан высокий эффект Мексидола на моделях ишемического и геморрагического инсультов. Препарат поступает в ишемизированные клетки, и под его влиянием наблюдается уменьшение зоны поражения мозга при инсульте (морфологические исследования), резко увеличивается процент выживших после инсульта животных, восстанавливается функциональная активность мозга, что выражается в улучшении когнитивных функций, показателей неврологического дефицита и психоэмоционального состояния [4, 5, 15, 22–25].

Именно наличие у Мексидола мощного антиоксидантного действия заставляет предпочесть его препаратам, содержащим янтарную кислоту и не обладающим широким спектром антиоксидантных свойств. Данный препарат обладает отчетливым противогипоксическим эффектом [6, 9, 15, 26, 27], что выражается, в частности, в способности препарата увеличивать продолжительность жизни и число выживших животных в условиях различных гипоксических состояний: гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и гемической гипоксии. Механизм противогипоксического действия Мексидола связан прежде всего с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Янтарная кислота обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, что приводит в условиях гипоксии к увеличению содержания АТФ и креатинфосфата, активации энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизации клеточных мембран. Мексидол является антигипоксан-

том прямого энергизующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий, с активацией компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты (в данном случае – сукцинат) и выполняющих роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [11, 28, 29].

Цикл Кребса (цикл трикарбоновых кислот), локализованный в митохондриях, начинается с лимонной кислоты (цитрат) и заканчивается образованием щавелевоуксусной кислоты (оксалоацетата). К субстратам цикла относятся трикарбоновые кислоты: лимонная, цис-аконитовая, изолимонная, щавелевоянтарная (оксало-сукцинат) и дикарбоновые кислоты – 2-кетоглутаровая, янтарная, фумаровая, яблочная и щавелевоуксусная. Янтарная кислота (сукцинат) занимает в цикле Кребса особое положение. Известно, что при гипоксии происходит торможение окисления всех субстратов цикла Кребса (т. к. NADH, отдаленный от кислорода, является восстановленным), кроме сукцината [11, 30], и поэтому система окисления сукцината имеет метаболические и кинетические преимущества. Сукцинат поставляется восстановительные эквиваленты через флавины, которые, в отличие от NADH, при гипоксии сохраняют значительную большую окисленность [11, 30].

Таким образом, при гипоксии сукцинат является единственным субстратом цикла трикарбоновых кислот, окисление которого ускоряется, и «сукцинат становится воистину монополистом дыхательной цепи» [11, 30]. В качестве лекарственного средства сукцинат применяется как с профилактической, так и с лечебной целью; как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, поскольку он способен предупреждать не только гиперэнергизацию, но и избыточное восстановление NAD(P)H в митохондриях, в результате чего уменьшается образование активных форм кислорода.

Нейропротекторное действие

Благодаря своему механизму действия Мексидол оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза и других заболеваний, связанных с процессами нейродегенерации, таких как травмы головного мозга, судорожные состояния, стрессы, аутизм, болезни Альцгеймера и Паркинсона и др.

При ЧМТ Мексидол устраняет избыточную активность процессов свободнорадикального окисления в динамике посттравматического периода и оказывает протективное влияние на биоэнергетические процессы в головном мозге, улучшая функциональное состояние дыхательной цепи митохондрий [14].

Важнейшим звеном в механизме, приводящем к гибели клетки, является возникновение глутаматной эксайтотоксичности, которая наблюдается при различных формах нейродегенерации и характеризуется повышенным высвобождением глутамата из окончаний нейронов в межклеточное пространство. В частности, при инсульте этот выброс происходит в очаге поражения, далее наблюдается его диффузия в зону ишемической полутени. Глутаматная эксайтотоксичность приводит к гибели клетки, которую называют «смертью от перевозбуждения». Показана способность Мексидола ослаблять феномен глутаматной эксайтотоксичности, что можно рассматривать как один из компонентов механизма нейропротекторного действия препарата. В экспериментах *in vitro* на гомогенатах мозга установлено [12], что Мексидол подавляет развитие глутамат-инду-

цируемой нейротоксичности, дозозависимо подавляет развитие аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железо-индуцируемого ПОЛ; в высоких концентрациях обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, умеренно снижает активность индуцибельной NO-синтазы [12].

Мексидол обладает выраженной способностью улучшать процессы обучения и памяти, способствует сохранению памятного следа и противодействует процессу угасания памяти, оказывает отчетливое антиамнестическое действие и по ноотропному действию аналогичен таким препаратам, как пирацетам, пиритинол, клерегил, пантогам, пикамилон [6, 10, 19, 22, 31, 32].

Позитивное восстанавливающее действие Мексидол оказывает на когнитивные функции при естественном старении и в условиях экспериментальных моделей болезней Альцгеймера и Паркинсона [13, 20, 31, 33–35]. Наряду с улучшением процессов обучения и памяти у старых животных под влиянием Мексидола устраняются неврологические дефициты, восстанавливается эмоциональный статус, снижаются до нормы уровни холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, липофусцина. Показана способность препарата препятствовать развитию атероартериосклероза [36]. Механизм позитивного влияния Мексидола на когнитивные функции связан с его мембранопротекторным и антиоксидантным действием. Согласно синапсо-мембранной организации памяти решающая роль в закреплении информации в ЦНС принадлежит конформационным смещениям макромолекул белков в области синапса. Мексидол, оказывая выраженное влияние на физико-химические свойства мембраны и вызывая ее структурно-функциональные перестройки, повышает функциональную активность биологической мембраны и, таким образом, способствует образованию устойчивых конформационных изменений белковых макромолекул синаптических мембран, взаимосвязанных систем мембранных комплексов нейронов, приводя в результате к активации синаптических процессов и улучшению когнитивных функций. Немаловажной представляется также способность Мексидола изменять фосфолипидный состав наружной мембраны синапсом головного мозга; и для процессов памяти особенно важным представляется увеличение содержания фосфатидилсерина, который влияет на активность калиевой и кальциевой АТФ-азы, фосфотидилинозита, который способствует повышению сродства ацетилхолинового рецептора к ацетилхолину [10, 20].

Другие эффекты

Мексидол обладает выраженным анксиолитическим эффектом, способностью устранять страх, тревогу, напряжение, беспокойство. В отличие от диазепама и других бензодиазепиновых анксиолитиков после Мексидола не нарушается адекватность реагирования на провоцирующие тест-стимулы. Данный препарат оказывает влияние на различные типы стрессорных ситуаций, например, при стрессе из-за новизны обстановки, при тревоге и страхе, обусловленном ранее полученными в этих условиях негативными воздействиями, при стрессе ожидания боли, в ситуациях рассогласования желаемого и действительного [31, 32, 37–39]. Мексидол не является препаратом прямого рецепторного действия, однако он обладает способностью усиливать связывание меченого диазепама с бензодиазепиновыми рецепторами. Не обладая прямым аффинитетом к бензодиа-

МЕКСИДОЛ®

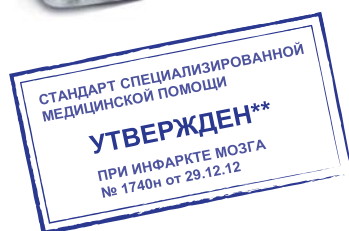
этилметилгидроксипиридина сукцинат



В клинической практике с 1996 года



Препарат выбора
№1*



- 🧠 Оригинальный
этилметилгидроксипиридина сукцинат
- 🧠 Противоишемическое действие**
антигипоксанта и антиоксидантные
эффекты
- 🧠 Патогенетический препарат в терапии
цереброваскулярных болезней***
- 🧠 Базовая терапия ишемического
инсульта****

* Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации.

1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга».

** Погорелый В.Е., Арлыт А.В., Гаевый М.Д. с соавт. «Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии». Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, Том 62, № 5, с.15-17.

Нечипуренко Н.И., Василевская Л.А. с соавт. «Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1.

*** МКБ 10, I60-I69 Цереброваскулярные болезни.

**** Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н от 29.12.12.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
эксклюзивный дистрибьютор лекарственных
препаратов ООО «ФАРМАСОФТ»



зепиновым и ГАМК-рецепторам, препарат оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию [40, 41]. Таким образом, Мексидол является модулятором, который аллостерически потенцирует рецептор лиганда по механизму мембрано-рецепторного взаимодействия. Под влиянием Мексидола происходят конформационные изменения ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса и его переход в конформацию открытого канала, что оптимизирует функционирование хлорного канала.

Механизм воздействия Мексидола на систему ГАМК имеет важное значение в реализации его различных эффектов при заболеваниях, протекающих с нейродегенерацией, в частности, при ОНМК и хронических нарушениях мозгового кровообращения и при судорожных состояниях.

Уникальным свойством Мексидола является его способность повышать резистентность организма к действию различных экстремальных факторов, таких как стрессы, конфликтные ситуации, электрошок, физические и умственные нагрузки, гипоксия, лишение сна, различные интоксикации [25, 39]. Отчетливое действие Мексидола оказывает также на нарушения, возникающие при алкоголизме и наркоманиях [2, 3, 33].

Мексидол обладает противосудорожным действием [42–45]. В эксперименте на животных он ослабляет судороги, вызванные различными воздействиями, уменьшает длительность и число разрядов первично и вторично генерализованных тонико-клонических судорог. Механизм противосудорожного действия Мексидола определяется влиянием на процессы свободнорадикального окисления (СРО), клеточную гипоксию и усилением действия ГАМК. В частности, показано, что препарат снижает повышенный уровень NO в коре мозга, предотвращает NO генерацию и снижает повышенный уровень продуктов ПОЛ при судорогах и ишемии [18].

Одним из важных свойств данного препарата является его способность улучшать, потенцировать специфическое действие известных препаратов [46]. Комбинированное применение Мексидола с противосудорожными препаратами в клинике эпилепсии позволило значительно снизить дозы базисных противосудорожных средств и уменьшить их побочные эффекты [47, 48].

Фармакокинетика и фармакодинамика

За счет сочетания в своей структуре пиридинового основания и янтарной кислоты Мексидол обладает высокой способностью прохождения ГЭБ и биодоступностью. Установлено, что при энтеральном и парентеральном введении препарат быстро всасывается и быстро выводится из организма [49, 50]. В опытах на кроликах породы шиншилла установлено, что после введения данного препарата (3 таблетки на кролика) максимальная концентрация этилметилгидроксипиридина сукцината в плазме крови наблюдается уже через 30 мин и составляет 128,9 нг/мл. Затем концентрация вещества начинает постепенно снижаться, и через 5 ч после введения препарата она у некоторых животных становится ниже предела детектирования [50]. При исследовании фармакокинетики Мексидола (200–250 мг 2 р./сут, в/м) у больных с невротическими расстройствами показано, что концентрация Мексидола в крови нарастает довольно быстро, достигая максимума в среднем через 0,58 ч, затем он быстро элиминируется из крови и через 4 ч уже практически не регистрируется [49, 51]. Поэтому для поддержания терапевтической концентрации необходимо введение препарата минимум 2 р./сут. Показано, что с увеличением максимальной концентрации Мексидола у больных возрастает и его эффект, а также фармакокине-

тические профили препарата как при однократном, так и при многократном введении достоверно не отличаются [49, 51]. Мексидол выводится с мочой как в неизменном виде, так и в основном виде глюкуроноконъюгата [49]. Установлено [52], что Мексидол (таблетки, производство ООО НПК «Фармасофт») при введении внутрь быстро (через 30–60 мин) проникает через ГЭБ в разные отделы головного мозга крыс (кора, таламус, мозжечок, продолговатый мозг), и наибольшая его концентрация определяется в ткани коры больших полушарий. Мексидол способен проникать и внутрь нервных клеток, обнаруживаясь как в цитоплазматической, так и в митохондриальной фракциях. При этом пик концентрации Мексидола в митохондриях наблюдается через 1,5 ч после введения, и затем его содержание резко снижается [52].

Существенным преимуществом Мексидола является то, что он является малотоксичным препаратом с большой терапевтической широтой, практически не обладает побочными эффектами традиционных нейротропных препаратов, в частности, не оказывает седативного, миорелаксантного, стимулирующего, эйфоризирующего действия, а также не имеет побочных эффектов, свойственных препаратам с нейропротекторным действием.

Таким образом, инновационный отечественный препарат Мексидол, обладающий широким спектром фармакологических эффектов и оригинальным поликомпонентным механизмом действия, уже 20 лет широко и с успехом применяется в клинической и амбулаторной практике в России и других странах (Мексидол зарегистрирован в 12 странах, включая РФ) при лечении неврологических, психических, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Литература

1. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Патент. Ноотропное средство, №1761146, 1985.
2. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М., Руденко Г.М., Морозов Г.В. Патент. Противоалкогольное средство. № 1777878. 1984.
3. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент. Лекарственное средство для лечения наркоманий. № 2159615. 1999.
4. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент. Церебропротекторное лекарственное средство. № 2145855, 1989.
5. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В. и др. Возможные механизмы действия мембрано-активных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях // Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М., 1990. С. 54–77.
6. Воронина Т.А. Новые направления поиска ноотропных препаратов // Вестник РАМН. 1998. № 1. С. 16–21.
7. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. № 1. С. 2–12.
8. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейротропные эффекты и механизм действия // Фарматека. 2009. № 180 (6). С. 1–4.
9. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 12. С. 86–90.
10. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 271 с.
11. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. 2000. № 9. С. 3–12.
12. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. № 2. С. 35–39.
13. Кутепова О.А. Геропсихотропные свойства антиоксиданта Мексидола и деманол ацеглюмата (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1990. 25 с.
14. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Ковалева Л.А. Активность липидной пероксидации в динамике черепно-мозговой травмы и ее коррекция Мексидолом: Труды 4-й научно-практической конференции с международным участием. Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека. Смоленск, 2005. С. 283–284.

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

Боль в спине у пожилых людей: особенности лечения

Профессор **В.А. Балязин**, д.м.н. **Е.В. Балязина**

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Для цитирования. Балязин В.А., Балязина Е.В. Боль в спине у пожилых людей: особенности лечения // РМЖ. 2016. № 7. С. 439–441.

Старение организма — физиологический процесс, сопровождающийся запрограммированно возникающими в организме возрастными изменениями, характер которых наследственно детерминирован. Отсутствие физической активности является определяющим фактором в процессе старения организма. Согласно классификации ВОЗ, возраст человека делится на несколько периодов: возраст до 44 лет считается молодым, 45–59 — средним, 60–74 — пожилым, 75–89 — старческим, люди 90–100 лет и старше относятся к долгожителям.

Человек, появляясь на свет, состоит из воды на 90%, а умирая — всего лишь на 65%. С потерей воды организм начинает болеть и стареть. Одновременно с этим в органах и тканях начинает формироваться фиброз. Прогрессирующие дистрофические изменения в организме пожилого человека приводят к остеосклерозу, ограничивающему подвижность позвоночника. Изменяются физиологические изгибы позвоночника (шейный лордоз, грудной кифоз, поясничный лордоз) из-за возрастной потери эластичности межпозвонковых дисков и дугоотростчатых суставов. Снижается амортизационная функция позвоночного столба, что ведет к нарушению равномерного физиологического распределения нагрузки на позвоночник при поддержании вертикального положения тела в пространстве [1, 2]. Одним из основных признаков старения является потеря мышечной массы, что в свою очередь приводит к снижению мышечной силы, которая представляет собой важный индикатор качества жизни и функциональной независимости индивидуума.

В медицинских кругах бытует мнение, что причинами болей в спине являются преждевременное старение и изношенность межпозвонковых дисков, обозначенные широко распространенным в отечественной литературе термином «остеохондроз». Дистрофические изменения дисков и костной ткани позвонков рассматриваются как процесс физиологического старения, который при воздействии факторов риска может стать патологическим и

обуславливать дорсалгию — болевой синдром (БС) в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии [1, 3]. Болевые переживания у пожилых людей более продолжительные, чем у молодых пациентов. В связи со снижением пластичности центральных механизмов болевой чувствительности у пожилых пациентов наблюдаются повышение болевой чувствительности и более медленное ее восстановление.

Дорсалгия, как правило, обусловлена дегенеративными заболеваниями позвоночника и диагностируется в течение жизни у 80% населения планеты, а в пожилом возрасте ее испытывает почти каждый житель планеты [3, 4]. К тому же у больных этой возрастной группы она имеет склонность к затяжному течению с тенденцией к хронизации [1, 5]. Следует учитывать такие рентгенологически распознаваемые изменения, как остеопороз и остеохондроз. Если выявленные изменения, характерные для остеопороза, таят в себе угрозу патологических переломов, то изменения, характерные для остеохондроза, не всегда находятся в прямой зависимости от клинических проявлений болевого синдрома, а переоценка этих данных не способствует качественному лечению дорсалгии.

У подавляющего большинства больных пожилого возраста механическая причина боли является основной. Если у лиц молодого возраста эти изменения наблюдаются в основном в межпозвонковом диске с его дегенерацией и секвестрацией и образованием грыж, то у пожилых больных механическое воздействие на нервные структуры обусловлено в основном дегенеративным процессом в фасеточных суставах позвонков с вовлечением межпозвонкового диска, позвоночным стенозом. К механическим факторам следует отнести спондилолистез, дегенеративные изменения крестцово-подвздошного сочленения, миофасциальный син-

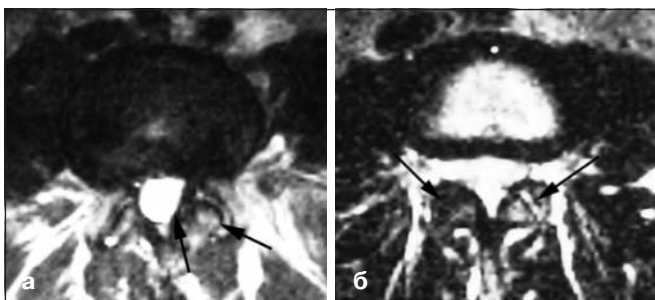


Рис. 1. Артроз дугоотростчатых суставов: а) деформирующий артроз правого дугоотростчатого сустава, дуральный мешок компримирован справа; б) артроз левого дугоотростчатого сустава — суставная щель не просматривается

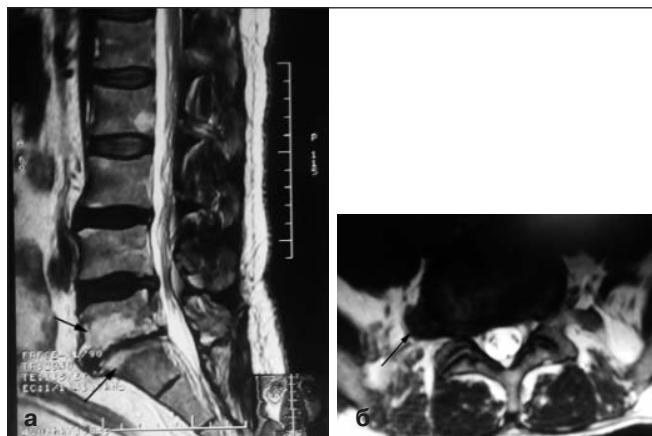


Рис. 2. Дегенеративные изменения поясничного отдела: а) склероз замыкательных пластин тел L5-S1, антелистез L5; б) фораминальная грыжа диска L5-S1

дром и фибромиалгию, а также врожденное укорочение конечности с вторичным сколиозом как в сочетании с плоскостопием, так и без него.

Однако неврологу всегда следует помнить о том, что боль в спине у лиц пожилого возраста может быть обусловлена и не механическими, обусловленными дегенеративным процессом в позвоночнике, причинами. К ним относятся: ретроверсия и опущение матки, воспалительные или опухолевые поражения органов малого таза, заболевания почек и мочевых путей, поджелудочной железы, аневризма аорты и др. Предположить перелом тела позвонка у пожилого человека с выявленным остеопорозом позволит указание в анамнезе на травму. Тщательного обследования требуют больные с указанием в анамнезе на перенесенные вмешательства по поводу онкологической патологии. О метастатическом характере процесса заставит подумать усиление интенсивности болей в ночное время, признаки соматического неблагополучия, подъемы температуры. В отличие от молодых пациентов у больных пожилого возраста связывать дорсалгию с дегенеративными изменениями позвоночника можно только после исключения онкологических, воспалительных заболеваний и остеопороза.

Алгоритм диагностики дорсалгии у пожилых людей должен учитывать особенности сочетанной патологии, присущей данному возрасту. Не менее важным является исключение патологии внутренних органов, сопровождающейся болями в соответствующих дерматоммах. Следующим этапом является подтверждение дегенеративного процесса в самих позвонках, межпозвоночных дисках и, что особенно важно у пожилых больных, дуготростчатых суставах (рис. 1, 2).

За последние 10 лет в нашей стране отмечается значительный рост количества хирургических вмешательств по поводу грыж межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Так, в Ростовской области выполняется свыше 400 операций в год (10 на 100 тыс. населения). С ростом числа оперативных вмешательств возросло и количество пациентов, которым хирургическое пособие не принесло избавления от боли. Количество рецидивов болевого синдрома составляет от 15 до 50% [6, 7]. Основные причины хронизации боли в нижней части спины – это не только так называемые «неудачные операции», но и спондилондисциты, развивающиеся вследствие повреждения гиалинового хряща, нарастающий спондилолистез с сужением позвоночного канала и компрессия дурального мешка и корешковых воронок вследствие рубцово-спаечного эпидурита (рис. 3 и 4).

Рецидивы БС после операций, по сводным данным, составляют от 15 до 50%. Возникает вопрос о необходи-

мости дальнейшей разработки более строгих критериев отбора больных для хирургического лечения и более эффективных методов консервативной терапии, при применении которой не возникает необратимых анатомических нарушений, развивающихся после оперативных вмешательств.

С целью подавления ноцицептивного компонента болей в нижней части спины в остром периоде широко и успешно применяются НПВП в сочетании с миорелаксантами в зависимости от выраженности мышечного спазма. В силу возрастных особенностей организма, предопределяющих разницу в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств, существуют различия в реакции пожилых и молодых лиц на одни и те же препараты. Следует учитывать особенности пожилого возраста, и прежде всего повышенную частоту побочных эффектов вследствие наличия частых сопутствующих заболеваний и риска лекарственного взаимодействия. Особая осторожность необходима при комбинации НПВС и ацетилсалициловой кислоты, которая часто применяется пожилыми для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Стремление устранить недостатки традиционных НПВС путем создания препаратов с более селективным действием, в частности селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа, хотя и уменьшило риск желудочно-кишечных осложнений, но не устранило его полностью. Риск поражения почек остается таким же, как и при применении неселективных ингибиторов ЦОГ.

Среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 хорошо зарекомендовал себя нимесулид (Найз). Нимесулид ингибирует ЦОГ-2 и угнетает синтез простагландинов в очаге воспаления, ингибирует высвобождение фермента миелопероксидазы, а также угнетает образование свободных радикалов кислорода, не влияя на процессы фагоцитоза и хемотаксиса, угнетает образование фактора некроза опухоли и других медиаторов воспаления. Известно также, что у нимесулида один из самых благоприятных профилей желудочно-кишечной безопасности, однако при необходимости все же следует проводить гастроскопию и другие исследования для раннего выявления изъязвления слизистой, а также своевременно применять ингибиторы протонной помпы [7]. Нимесулид (Найз) обладает противовоспалительными, анальгезирующими и жаропонижающими свойствами. После приема внутрь нимесулид быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 2–3 ч. Связывание нимесулида с белками плазмы крови достигает 97,5%. Угнетающее влияние на ЦОГ-1 менее выражено (реже вызывает побочные

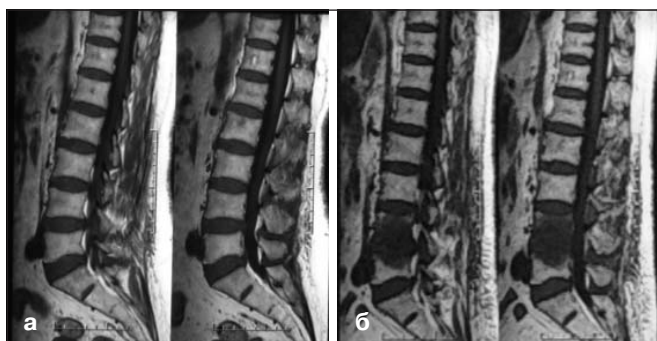


Рис. 3. Больная Н. Грыжа диска L4-L5: а) до операции, б) после операции – выраженный спондилондисцит с тяжелым хроническим болевым синдромом

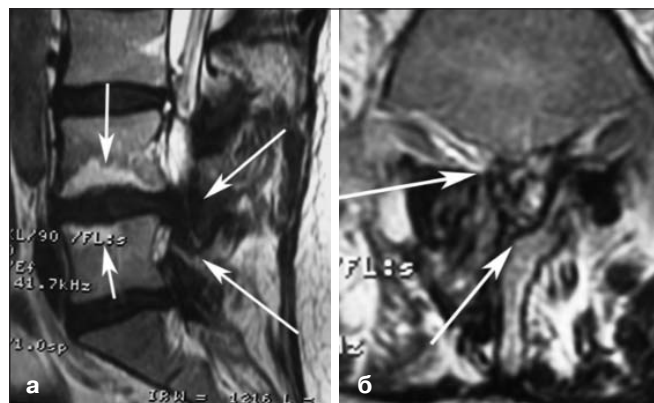


Рис. 4. Послеоперационный спондилондисцит и рубцово-спаечный эпидурит

эффекты, связанные с угнетением синтеза простагландинов в здоровых тканях). У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 1,8–4,8 л/ч или 30–80 мл/мин) и у лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль нимесулида существенно не меняется. Снижению дозы НПВП способствует использование адъювантных препаратов (прегабалин, габапентин), что очень важно у лиц пожилого возраста [9]. Важным преимуществом Найза является наличие местной формы – препарата Найз гель.

Для усиления терапевтического эффекта и быстрого купирования воспалительного синдрома и БС важно использовать комплексный подход к лечению. Доказано, что совместное применение Найз таблеток с Найз гелем усиливает лечебный эффект и способствует быстрому купированию боли и воспаления [10]. Основа Найз геля – изопропиловый спирт, который позволяет действующему веществу быстро проникать глубоко в ткани, непосредственно к очагу воспаления. И уже через 15 мин Найз гель практически полностью всасывается с поверхности кожи и концентрируется в месте воспаления.

В комплексной терапии болей в спине с успехом применяются витамины группы В, по показаниям – антидепрессанты и транквилизаторы, физиотерапия, массаж, мануальная терапия, иглорефлексотерапия. Стойкий БС и неврологические нарушения являются показанием к хирургическому лечению [3].

Особого внимания требуют пациенты со спинальным стенозом. Консервативное лечение поясничного стеноза проводится при наличии минимально выраженной неврологической симптоматики, а также при тяжелой соматической патологии. Рекомендуются упражнения, связанные с флексией в поясничном отделе позвоночника (велозргомметр, ходьба по бегущей дорожке с наклоном вперед). Целесообразны назначение венотонических препаратов, эпидуральное введение анестетиков и глюкокортикостероидов [3].

Хирургическое вмешательство показано при неэффективности консервативной терапии и нарастающем неврологическом дефиците. При центральном стенозе основу хирургической тактики составляют ламинэктомия и удаление желтой связки [3]. С целью профилактики рецидива боли в отдаленном послеоперационном периоде нами разработан способ интраоперационной профилактики формирования рубцово-спаечного эпидурита, защищенный патентом № 2294169 (зарегистрирован 27 февраля 2007 г., авторы: Балязин В.А., Балязина Е.В., Балязин И.В.).

Таким образом, лечение боли в спине у пожилых требует обязательного уточнения этиологии и патогенеза заболевания, а также учета сопутствующей патологии, в т. ч. и принимаемых пациентом в связи с ней лекарственных препаратов, с целью исключения полипрагмазии, а также токсического эффекта нерациональной комбинации лекарственных средств.

Литература

- Халецкая В.А. Клинические особенности болевого синдрома в спине в пожилом и старческом возрасте // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2003. № 2. С. 50–54.
- Хабиров Ф.А. Руководство по клинической неврологии позвоночника. Казань: Медицина, 2006.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.

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

Найз®

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

150.000.000

упаковок препарата

Доверие, основанное на опыте



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

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1.
Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: inforus@drreddys.com
С полной инструкцией по медицинскому применению препарата «Найз»
Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

Дефицит витаминов группы В: аспекты диагностики и терапии

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Профессор **Е.Г. Менделевич**

Для цитирования. Менделевич Е.Г. Дефицит витаминов группы В: аспекты диагностики и терапии // PMЖ. 2016. № 7. С. 442–444.

В основе большинства неврологических заболеваний лежит дефицит витаминов, что связано с их ролью в качестве кофакторов многих каталитических реакций. Наиболее распространенная недостаточность витаминов, приводящая к различным клиническим неврологическим расстройствам, связана с витаминами группы В (B_1 , B_6 , B_{12}). Несмотря на длительную историю превентивного назначения витаминов данной группы в клинической практике, реальная диагностика дефицитарных расстройств нервной системы остается на низком уровне.

Достаточное содержание этих витаминов в организме в значительной мере зависит от полноценного питания, а избыточное разрушение связано с употреблением алкоголя, никотина, кофе и рафинированного сахара. Существуют многие экзогенные и эндогенные причины развития дефицита витаминов в организме [1, 2]. Эндогенные причины – увеличенная утилизация, недостаточное поступление (связанное с голоданием, а также с избирательным употреблением продуктов (веганы)) или всасывание витаминов. Экзогенные причины витаминдефицита – патология всасывания витаминов в желудке, кишечнике, нарушение печеночного метаболизма, обменные процессы с повышенной потребностью в витаминах. Еще одной причиной витаминдефицита являются последствия бариатрической хирургии. Неврологические осложнения оперативного лечения ожирения все чаще признаются медицинским сообществом, что связано с увеличением распространенности данного явления и возрастающим числом проведенных процедур.

Патологии, связанные с недостатком в организме витаминов группы В, могут проявляться комбинированно или изолированно, сопровождаясь различным спектром психических, эмоциональных и неврологических патологий, таких как энцефалопатии, миелопатии, поли- и мононейропатии. В одних случаях развивается дефицит одного из витаминов, в других – комплексная недостаточность, что зависит от этиологических факторов.

Распространенность дефицита витамина B_{12} оценивается примерно на уровне 3–16%. В пожилом возрасте низкий уровень содержания B_{12} (< 300 пг/мл) составляет 21–26%. В современных исследованиях пересмотрен спектр наиболее распространенных причин и проявлений дефицита B_{12} . Так, недостаток мальабсорбции кобаламина обнаруживается только у 30% пациентов с частичной резекцией желудка, меньшая доля неврологических B_{12} -дефицитарных расстройств обусловлена мегалобластной анемией. Наиболее частая причина нарушения всасывания кобаламина связана с развитием злокачественной анемии с атрофией париетальных клеток желудка [3]. Среди других возможных причин: длительное наличие хеликобактерной инфекции, долгосрочная антацидная терапия, прием препаратов протонной помпы и H_2 -блокаторов, наличие недостаточности пепсина, желудочной секреции или протеолитического расщепления [4, 5]. Дефицит фолатов также может спровоцировать недостаток кобаламина. В то же время широко распространенная практика добавления фолиевой кислоты в пищевые продукты в западных странах является одной из причин, приводя-

щих к тому, что дефицит кобаламина в сыворотке крови не обнаруживается, и, соответственно, недооцениваются и не распознаются B_{12} -дефицитарные неврологические проявления [5].

Основные клинические проявления дефицита B_{12} сводятся к формированию 2-х групп синдромов: гематологических нарушений и психоневрологических расстройств [2]. До недавнего времени наличие гематологических расстройств служило лабораторным подтверждением роли дефицита витамина B_{12} в развитии неврологических расстройств. В настоящее время, напротив, установлено, что степень B_{12} -мегалобластной анемии обратно коррелирует с наличием и тяжестью психоневрологических симптомов, и тяжелая анемия редко сопровождается какими-либо неврологическими симптомами [6]. Причины данного явления не совсем ясны. Предполагается, что механизмы, ответственные за неврологическую дисфункцию и гематологические последствия дефицита кобаламина, различаются между собой. В большинстве наблюдений клинические симптомы дефицита B_{12} могут быть негрубо выраженными. В типичных случаях в первую очередь развивается тот или иной – гематологический или неврологический – классический вариант: мегалобластная анемия или подострая комбинированная дегенерация спинного мозга. В более редких случаях развиваются гемолиз и панцитопения, а психоневрологические осложнения характеризуются развитием атрофии зрительного нерва, а также психических расстройств: деменции, бреда, психоза, мании.

Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга (ПКДСМ) – наиболее типичное неврологическое осложнение, вызванное недостатком кобаламина [2]. Нижние отделы спинного мозга подвергаются патологии чаще, чем верхние, что объясняет более частое поражение ног. Клиническая картина ПКДСМ характеризуется спастическим пара- или тетрапарезом, симметричной дизестезией и нарушением кожной чувствительности, патологией глубокой чувствительности с преобладающим нарушением вибрационного чувства и возможным развитием сенситивной атаксии. У меньшей части пациентов обнаруживают психические нарушения или вегетативные признаки (нейрогенный мочевого пузыря и эректильная дисфункция).

Важным инструментом диагностики ПКДСМ является МРТ, выявляющая линейное изменение сигнала в области задних отделов спинного мозга. Однако адекватная диагностика возможна лишь при использовании высокопольных МРТ-аппаратов, т. к. диагностичность на аппаратах низкого разрешения составляет 14,8% [7].

Витамин B_{12} играет большую роль в нормальном функционировании ЦНС, выступая в качестве кофактора реакций, необходимых для синтеза и функционирования нейромедиаторов и миелинизации. Предполагается, что даже в тех случаях, когда у пациента имеются клинические проявления только ПКДСМ, недостаток B_{12} вызывает процессы демиелинизации в головном мозге [8].

Полинейропатия развивается у 25% пациентов с дефицитом витамина B_{12} и часто комбинируется с ПКДСМ

[2, 9]. Среди патологических механизмов отмечается дегенерация аксонов с или без демиелинизации. Нередко признаки полинейропатии выявляются субклинически при ЭМГ-исследовании. Оптическая нейропатия из-за дефицита витамина В₁₂ в основном наблюдается в пожилом возрасте, характеризуется симметричной, безболезненной и прогрессирующей потерей зрения, наблюдается центральная скотома.

Известно, что определение у больных с деменцией сывороточного содержания В₁₂ является важным тестом при проведении дифференциальной диагностики этиологии когнитивной дисфункции. В большом числе исследований показана корреляция между концентрацией сывороточного кобаламина и когнитивными функциями у здоровых пожилых людей [10, 11]. Обнаружение связи дефицита витамина с уровнем когнитивных расстройств при болезни Альцгеймера позволяет предположить, что недостаток В₁₂ может способствовать развитию данного заболевания. Однако высокая распространенность дефицита кобаламина среди пожилого населения является одним из аргументов в пользу того, что когнитивная дисфункция и В₁₂-дефицит – простое совпадение. Рядом авторов было продемонстрировано нарушение исполнительных функций, которое регрессировало при восполнении дефицита В₁₂. Показана ассоциация В₁₂-дефицита с нарушением зрительно-пространственной ориентации, ухудшением памяти, внимания [2, 8]. Предполагается, что одним из возможных механизмов когнитивных и других психических расстройств является не собственно дефицит В₁₂, а связанная с ним патология накопления метилмалоновой кислоты и гомоцистеина.

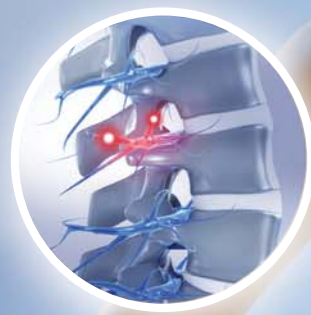
МРТ-верификация В₁₂-дефицитарного поражения головного мозга является дискуссионной проблемой при обычных режимах исследования. Содержание В₁₂ было связано с тяжестью поражения белого вещества, особенно в перивентрикулярной области. В то же время показаны масштабные изменения микроструктурного уровня в коре головного мозга (лобная, теменная, височная доли, мозолистое тело и связанные с ними волокна) у пациентов с дефицитом витамина В₁₂ при исследовании с помощью МР-спектроскопии и DTI (диффузионная тензорная визуализация). Установлена и корреляция с когнитивными нарушениями, даже если пациенты имели клинические симптомы поражения только спинного мозга [8]. Ассоциация дефицита витамина В₁₂ и депрессивных симптомов у пожилых пациентов была установлена рядом исследователей [12, 13, 14]. Эти данные нацеливают на поиск недостатка В₁₂ при депрессии у пожилых и возможное включение кобаламина в схемы лечения депрессии в клинической практике. Проспективное исследование амбулаторных пациентов с большим депрессивным расстройством показало, что адекватные концентрации витамина В₁₂ коррелируют с лучшей реакцией на лечение депрессии [12].

Современная диагностика предполагаемых В₁₂-неврологических расстройств не может полностью опираться на лабораторные данные. Так, в случаях клинически очевидных В₁₂-дефицитарных состояний пациентов примерно 5% из них имеют нормальные концентрации В₁₂, а 10% – значения кобаламина в сыворотке на нижней границе нормы (цит. по [2]).

Анализ концентрации в сыворотке крови метилмалоновой кислоты и гомоцистеина может выявить пациентов с пограничными концентрациями В₁₂. Если эти два маркера находятся в пределах нормы, то дефицит кобаламина практически исключен.

Изменение представлений о клиническом спектре В дефицита в настоящее время связано с более частой невро-

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® компози́тум

- 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 компози́тум 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 ПНР». Журнал неврологии и психиатрии, №10, 2009; Данилов А.Б. «Применение витаминной группы В: новые анальгетики». журнал РМЖ 116 (специальный); Левин О.С., Макотрова 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.

логической патологией у пациентов с дефицитом кобаламина в сочетании с мягкой или отсутствующей анемией.

Витамин В₁ (тиамин) – водорастворимый витамин, играющий большую роль в энергетическом метаболизме, организации проведения возбуждения в нервных структурах, участвующий в построении нейрональных мембран. Наиболее часто дефицит тиамин наблюдается у больных алкоголизмом – снижение его концентрации в крови отмечается у 30–80% лиц данной категории.

Неврологические проявления недостатка витамина В₁ разнообразны. Возможно развитие полинейропатии по типу сухой формы (бери-бери), с ведущими симптомами похудания, снижения вначале болевой, а затем глубокой чувствительности, ослабления сухожильных рефлексов, атактическими явлениями [15, 16]. Часто полиневрит сочетается с хронической и острой энцефалопатией.

Развитие острой энцефалопатии Вернике (ЭВ) связано с недостаточностью поступления тиамин при алкоголизме, а также другими причинами: при синдроме мальабсорбции у больных со злокачественными новообразованиями, после операций на желудке и кишечнике, при нервной анорексии, СПИДе, тяжелом токсикозе беременности с неукротимой рвотой [1, 17]. Распространенность ЭВ при алкоголизме составляет 0,75–2,8%, но, вероятнее всего, ее масштаб недооценен. Классическим проявлением ЭВ является триада синдромов: спутанность сознания, офтальмоплегия и атаксия. Трудности диагностики обусловлены наличием у большинства больных лишь одного или двух синдромов из этой триады. Характерным является постепенное развитие спутанности сознания (дни/недели). Отмечаются нарушения внимания и памяти, апатия и дезориентировка. Глазодвигательные расстройства включают горизонтальный или вертикальный нистагм. Атаксия носит преимущественно туловищный характер. Дискоординаторные расстройства в конечностях редки. Другие возможные симптомы: конфабуляции, парез взора, отек диска зрительного нерва, гиперкинезы, снижение слуха, дисфагия, вегетативные нарушения в виде гипотермии и ортостатической гипотензии, кома.

Установлено, что запасы тиамин при отсутствии его поступления исчерпываются менее чем через 3–4 нед., а дефицит усугубляется введением глюкозы. В данных условиях поступление в организм углеводов (вливание раствора глюкозы) постепенно истощает запасы тиамин в критически важных зонах таламуса и ретикулярной формации ствола. Течение и исход ЭВ при беременности неутешительны: полное выздоровление наблюдается менее чем в 30% случаев, гибель плода, как спонтанная, так и в результате вынужденного аборта, отмечается в 47,9% случаев. Наиболее быстро регрессируют глазные симптомы. Признанной мировой практикой лечения больных ЭВ с сопутствующим алкоголизмом является введение 100 мг тиамин до в/в вливаний растворов, содержащих глюкозу, в целях профилактики данной энцефалопатии. Лечение алкогольной ЭВ требует применения В₁ 3 р./сут по 500 мг в/в 2–3 дня, затем по 250 мг в/в, далее перорально по 50–100 мг; при неалкогольной ЭВ – 100–200 мг в/в.

Хроническая энцефалопатия Корсакова в подавляющем числе случаев является продолжением развития острой алкогольной ЭВ. Нередко симптомы острой энцефалопатии с наличием спутанности сознания, глазодвигательных и иных расстройств недооцениваются или неверно интерпретируются. В связи с этим создается впечатление о развитии первичного синдрома Корсакова. Показано, что только у 1–2% лиц с алкоголизмом диагностируется синдром Корсакова при жизни [18]. В

12–15% аутопсийного исследования больных алкоголизмом выявляют нейропатологические особенности синдрома Вернике – Корсакова [17]. По-видимому, эти пациенты имели те или иные клинические проявления данного синдрома, которые никогда не диагностировались. Типичными клиническими симптомами синдрома Корсакова являются сочетание фиксационной амнезии, псевдореминисценций и конфабуляций.

Витамин В₆ (пиридоксин) участвует в процессах синтеза белка и обмене энергии, играет важную роль в синтезе ряда нейромедиаторов. Значимость витамина В₆ связана с катализацией глутамата, оказывающего патогенное возбуждающее действие на ЦНС и развитие эксайтотоксичности. В настоящее время клинические проявления авитаминоза В₆ встречаются значительно реже, чем при недостатке других витаминов группы В. Одной из возможных причин развития депрессии в пожилом возрасте может быть недостаток витамина В₆.

Развитие энцефалопатии при витаминдефицитарных состояниях происходит в разные сроки: при недостатке тиамин – 1–3 нед., при дефиците фолиевой кислоты – несколько месяцев, кобаламина – несколько лет [19].

Таким образом, наличие в организме витаминов группы В является важным для неврологического, психического и эмоционального здоровья. В традиционной неврологической практике на протяжении многих десятилетий применяются препараты, содержащие витамины В₁, В₆, В₁₂, с учетом их эффективности, активного участия в биохимических процессах и наличия нейротропного действия. Частая необходимость комплексного применения витаминов группы В в неврологической практике способствовала разработке комбинированных субстанций. Одним из наиболее признанных препаратов, содержащих оптимальное сочетание витаминов В₁, В₆, В₁₂, является препарат Мильгамма. Комбинированное применение витаминов в составе препарата Мильгамма восстанавливает нормальную деятельность структур периферической нервной системы при радикулопатиях, мышечно-тонических синдромах, диабетической и алкогольной полиневропатии, различных болевых синдромах [20, 21]. Оптимальное сочетание витаминов обеспечивает нейропротективное действие при ряде поражений головного и спинного мозга. В ампуле объемом 2 мл содержится 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксин гидрохлорида, 1 мг цианокобаламина и 20 мг лидокаина гидрохлорида. Немаловажными удобствами применения препарата, обеспечивающими приверженность лечению, являются малый объем вводимого раствора, а также местный анестетик лидокаин, входящий в его состав. На начальном этапе лечения целесообразно назначение Мильгаммы раствора в виде 10 ежедневных инъекций, в последующем необходим переход на пероральный прием препарата Мильгамма композитум, содержащего по 100 мг бенфотиамин и пиридоксин, в дозе по 1 драже 3 р./сут на протяжении 6–8 нед. Достоинством препарата Мильгамма также является его хорошая переносимость – при клинических исследованиях не было выявлено побочных эффектов, связанных с приемом этого препарата. Согласно результатам ряда исследований, взаимопотенцирующее действие витаминов группы В в составе Мильгаммы повышает эффективность терапии при болевых синдромах в спине и шейной радикулопатии [20, 21].

Таким образом, сбалансированный состав Мильгаммы и ее эффективность при лечении как дефицитарных состояний, так и большого круга недефицитарных неврологических расстройств открывают широкие возможности применения данного препарата в неврологической практике.

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

Современные возможности улучшения функционирования головного мозга в условиях хронической ишемии

Д.м.н. Е.А. Антипенко¹, Д.м.н. К.М. Беляков², профессор А.В. Густов¹

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ

²ГБОУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Для цитирования. Антипенко Е.А., Беляков К.М., Густов А.В. Современные возможности улучшения функционирования головного мозга в условиях хронической ишемии // РМЖ. 2016. № 7. С. 445–447.

Под хронической ишемией головного мозга понимают состояние недостаточности кровоснабжения головного мозга. Наиболее частыми причинами формирования хронической гипоперфузии головного мозга являются атеросклероз, артериальная гипертензия и их сочетание. Значимый вклад в формирование и прогрессирование хронической ишемии вносят такие факторы, как нарушения сердечного ритма, болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения, аномалии сосудов, наследственные ангиопатии, венозная патология, компрессия сосудов, артериальная гипотензия, церебральный амилоидоз, сахарный диабет, васкулиты, заболевания крови. Следствием существования головного мозга в условиях хронической ишемии является постепенное развитие комплекса неврологических и нейропсихологических симптомов, формирующих клиническую картину дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен Г.А. Максудовым в 1957 г. Он отражает, с одной стороны, патогенез заболевания («дисциркуляторная»), с другой стороны, патоморфологический субстрат («энцефалопатия»). ДЭ включена в отечественную классификацию сосудистых заболеваний головного мозга [1].

Лечение ДЭ включает коррекцию модифицируемых факторов риска (этиологическая/базисная терапия), поддержание мозгового кровотока и метаболизма головного мозга (патогенетическая терапия) и коррекцию отдельных симптомов и синдромов (симптоматическая терапия) [2]. Патогенетический подход к лечению ДЭ подразумевает применение вазоактивных и нейрометаболических препаратов. Широко применяются тромбоцитарные антиагреганты, ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин, винпоцетин, эуфиллин); блокаторы кальциевых каналов (циннаризин, нимодипин); альфа-адреноблокаторы (ницерголин); препараты с полимодальным действием (гексобендин + этамиван + этофиллин, гинкго билоба, дигидроэргокриптин + кофеин, никотиновая кислота + гамма-аминомасляная кислота и др.). При признаках венозной дисциркуляции в лечение включают препараты вено tonического действия. Так, А.И. Фединым с соавт. (2014) была продемонстрирована высокая эффективность препарата L-лизина эсцинат в лечении сосудистых и микроциркуляторных нарушений при венозной энцефалопатии. Известно, что препарат оказывает эндотелиопротективное действие в условиях венозного стаза, эсцин является антагонистом медиаторов воспаления, улучшает функционирование венозных клапанов, что позволяет успешно использовать L-лизина эсцинат в комплексной терапии ДЭ.

При хроническом прогрессирующем характере заболевания особую значимость приобретает социальная

направленность реабилитационных мероприятий у пациентов. На сегодняшний день представляется проблематичным остановить неуклонно прогрессирующее течение заболевания. Вместе с тем повышение качества жизни больных в условиях сохраняющейся долгие годы хронической ишемии головного мозга – не менее актуальная и, по-видимому, достижимая задача. Большинство препаратов нейропротекторного и ноотропного действия улучшают функциональные возможности головного мозга, что проявляется повышением когнитивного статуса, уменьшением астенизации, снижением выраженности неврологических симптомов [3]. Продолжаются экспериментальные и клинические исследования, касающиеся новых направлений нейропротекции, развивается концепция мультимодальной нейропротекции. В связи с этим значительный интерес представляет комплексный препарат Тиоцетам, в состав которого входят классический ноотроп пирацетам и оригинальный препарат цитопротективного действия тиотриазолин. Фармакологический эффект данного препарата обусловлен взаимопотенцирующим действием его компонентов. Тиотриазолин (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат) повышает компенсаторную активность анаэробного гликолиза при гипоксии, стимулирует процессы окисления в цикле Кребса, сохраняя при этом внутриклеточные запасы АТФ, выполняет роль «ловушки» свободных радикалов [4, 5]. В клиническом исследовании А. Бойко с соавт. (2014) продемонстрировано положительное влияние курса Тиоцетама на динамику умеренных когнитивных расстройств [6]. В сравнительном исследовании была показана большая эффективность Тиоцетама, чем у пирацетама в отношении когнитивных функций у пациентов с ДЭ 2-й стадии [7]. В раннем и позднем восстановительном периоде ишемического инсульта наиболее эффективной была ступенчатая схема применения Тиоцетама: сначала курс в/в капельного введения по 20 мл 1 р./сут в течение 12–14 дней, затем перорально в суточной дозе 1200/300 мг в течение 14 дней [8].

При разработке терапевтических комплексов следует учитывать, что пациенты с ДЭ в большинстве случаев получают лечение в амбулаторных условиях под наблюдением участкового терапевта, что несколько ограничивает возможности применения ступенчатых схем и в/в капельного способа введения препарата. В связи с этим представляет интерес изучение эффективности и безопасности Тиоцетама при его в/м курсовом введении.

Нами проанализированы результаты наблюдательной программы «Влияние препарата Тиоцетам на функциональное состояние головного мозга в условиях хронической цереброваскулярной недостаточности». В рамках программы была изучена динамика показателей функционального состояния головного мозга у пациентов с ДЭ 2-й стадии, получавших стан-

дартную нейропротекционную терапию, а также при включении в терапевтический комплекс препаратов Тиоцетама. Пациенты наблюдались в условиях неврологического отделения № 1 ГОБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко». Все пациенты получали препараты для базисной терапии в стабильных дозировках (антигипертензивные препараты – при наличии артериальной гипертензии, коронаролитики – при наличии ишемической болезни сердца, антиагреганты).

Кроме того, все пациенты получали стандартную терапию, включающую винпоцетин 20 мг/сут в/в капельно, глицин по 600 мг/сут внутрь, а также физиотерапевтическое лечение в течение 10 дней.

Под наблюдением находились 2 группы пациентов с ДЭ 2-й стадии в возрасте от 60 до 80 лет: 1-я группа – 20 пациентов, получавших только стандартную терапию; 2-я группа – 30 пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии Тиоцетам по 5 мл в/м ежедневно в течение 10 дней.

В наблюдательную программу были включены мужчины и женщины с клинически и инструментально подтвержденным диагнозом ДЭ 2-й стадии. Критерии не включения в программу: пациенты с некомпенсированной соматической патологией; пациенты, перенесшие инсульт в течение 6 мес. перед включением в исследование; пациенты с гемодинамически значимым атеросклерозом артерий мозга; острым психозом; тяжелой деменцией, а также с выраженной афазией, агнозией и апраксией, не позволяющими провести необходимые тесты.

Для оценки эффективности проводимой терапии и влияния лечения на функциональные показатели головного мозга использовались следующие методы:

1. Оценка неврологического статуса в динамике с подсчетом суммарного балла тяжести клинических про-

явлений ДЭ. Суммарный балл подсчитывался при суммации степени выраженности основных синдромов ДЭ по балльной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 4 балла – его максимальная выраженность.

2. Оценка когнитивного статуса: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивного статуса (MoCa), тест запоминания 10 слов, тест рисования часов, проба Шульте.

3. Исследование простой зрительно-моторной реакции по методу П.В. Мороз.

4. Электроэнцефалография (ЭЭГ).

5. Реоэнцефалография (РЭГ).

6. Субъективная шкала астении (MFI).

7. Анкета субъективной оценки сна.

8. Оценка общего клинического впечатления (шкала GCI).

Также анализировали наличие или отсутствие нежелательных явлений.

Состояние пациентов оценивали в день поступления (0 день), на 10-й день терапии (10-й день) и через 1 мес. от начала лечения (30-й день).

При анализе результатов лечения в группе, получавшей Тиоцетам, показатель суммарного клинического балла, свидетельствующий о тяжести клинических проявлений ишемии мозга, снизился с 17,6 [16,2; 19,3] до 9,4 [7,0; 10,1] ($p=0,03$ – достоверность отличия от группы стандартной терапии), в то время как в группе стандартной терапии – с 17,6 [15,9; 19,0] до 12,2 [10,5; 15,0].

При применении Тиоцетама отмечена более выраженная положительная динамика в отношении когнитивных функций (табл. 1). Когнитивные функции являются наиболее чувствительным показателем функционального состояния головного мозга.

В качестве инструментальных методов оценки функционального состояния мозга использовались данные ЭЭГ, РЭГ и результаты исследования простой

Таблица 1. Динамика когнитивных функций в группах сравнения

Показатели	Пациенты, получавшие стандартную терапию			Пациенты, получавшие дополнительно Тиоцетам		
	0 день	10-й день	30-й день	0 день	10-й день	30-й день
MMSE (баллы)	27,0 [26; 29]	28,0 [26; 29]	28,0 [26; 29]	27,1 [26; 29]	28,5* [27; 29]	28,3* [27; 29]
MoCa (баллы)	25,2 [22; 27]	26,2 [22; 28]	26,0 [22; 28]	25,3 [22; 27]	26,5* [23; 29]	26,2* [23; 29]
Запоминание 10 слов (число слов)	6 [5; 9]	7 [6; 9]	7 [6; 9]	6 [6; 9]	7 [6; 9]	7 [6; 9]
Проба Шульте (время в секундах)	58 [48; 75]	50 [46; 69]	53 [47; 73]	58 [48; 75]	44* [35; 65]	48* [35; 75]
Рисование часов (баллы)	8 [5; 9]	9,0 [8; 10]	9,0 [8; 10]	8 [5; 9]	9,2* [8; 10]	9,0 [8; 10]

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию

Таблица 2. Динамика интегрального показателя простой зрительно-моторной реакции в группах сравнения

Группы	Показатель УР в условных единицах		
	0 день	10-й день	30-й день
Пациенты, получавшие стандартную терапию	0,1 [0,03; 0,17]	1,1 [0,09; 1,2]	0,9 [0,89; 1,0]
Пациенты, получавшие дополнительно Тиоцетам	0,1 [-0,23; 0,19]	1,50* [1,4; 1,62]	1,47* [1,3; 1,56]

Примечание: * $p < 0,05$, отличие от группы, получавшей стандартную терапию

Таблица 3. Динамика показателей субъективной шкалы астении и анкеты субъективной оценки сна в группах сравнения

Показатели	Пациенты, получавшие стандартную терапию			Пациенты, получавшие дополнительно Тиоцетам		
	0 день	10-й день	30-й день	0 день	10-й день	30-й день
Субъективная шкала астении (баллы)	58,0 [40; 89]	53,0 [39; 76]	55,0 [41; 85]	57,1 [41; 85]	48,1* [37; 65]	49,6* [38; 65]
Анкета субъективной оценки сна (баллы)	16,2 [8; 21]	17,3 [9; 21]	17,0 [9; 22]	16 [9; 20]	17,2 [10; 22]	17,1 [10; 23]

Примечание: * $p < 0,05$, отличие от группы, получавшей стандартную терапию

зрительно-моторной реакции (ПЗМР). В группе пациентов, получавших Тиоцетам, по данным ЭЭГ отмечалось нарастание амплитуды альфа-ритма в среднем на 10%, что может косвенно свидетельствовать о снижении избыточной реактивности коры головного мозга. Исходно у пациентов с ДЭ имелось отклонение уровня пульсового кровенаполнения в каротидном и вертебрально-базиллярном бассейнах, размах колебаний которого составлял от 10% до 130% по данным РЭГ. По окончании курса лечения размах отклонений от нормальных показателей снизился и не превышал 12%.

Как видно из таблицы 2, в группе, получавшей Тиоцетам, имелось стойкое повышение интегрального показателя ПЗМР «устойчивость нервной реакции» (УР), сохраняющееся на 30-е сут наблюдения.

Следует отметить существенный антиастенический эффект препарата, свойственный веществам ноотропного действия. Так, динамика показателей шкалы MFI в группе пациентов, получавших Тиоцетам, свидетельствовала о достоверном уменьшении проявлений астении (табл. 3). Важным представляется тот факт, что антиастенический эффект при применении данного препарата не сопровождался нарушениями сна, что подтверждается данными анкеты субъективной оценки сна (табл. 3).

В ходе наблюдательной программы не было выявлено нежелательных явлений, потребовавших отмены или изменения схемы терапии. Один пациент, получавший Тиоцетам, отмечал появление сонливости в дневное время в течение первых 5 дней терапии.

Таким образом, анализ результатов наблюдательной программы позволяет констатировать положительное влияние в/м введения Тиоцетама на функциональное со-

стояние головного мозга у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Комбинированный препарат Тиоцетам, сочетающий свойства ноотропного вещества и неспецифического цитопротектора, может быть рекомендован к применению в широкой клинической практике, в т. ч. в амбулаторном звене, для лечения пациентов с ДЭ.

Сочетание непрерывной базисной терапии с мультимодальной нейропротекцией, когнитивными тренировками, адекватными физическими нагрузками и социальной активностью составляет основу поддержания достойного уровня функционирования пациентов этой категории на протяжении длительного времени. ▲

Литература

1. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985. № 9. С. 1281–1288.
2. Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1040 с.
3. Путилина М.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: руководство для врачей. М., 2011. 143 с.
4. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Волошин Н.А. и др. Механизм противоишемического и антиоксидантного действия тиаприда // Новости медицины и фармации. 2007. № 1. С. 205–208.
5. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиаприд: фармакологические аспекты и клиническое применение. Запорожье, 2005. 160 с.
6. Бойко А., Лебедева А., Щукин И. и др. Новые подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными расстройствами при хронической ишемии головного мозга // Врач. 2014. № 12. С. 54–59.
7. Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность тиаприда в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий // Новости медицины и фармации. 2004. № 10–11. С. 3–4.
8. Ивашев М., Горбунов В. Терапевтический потенциал тиаприда // Врач. 2015. № 9. С. 67–68.



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

1 ноября 2016 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ КОДОМ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ!

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2016

+ 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

✉ doc@mrt24.ru
🌐 www.neurology-msk.ru

Современные представления о механизмах развития и методах лечения хронической инсомнии

К.м.н. М.Г. Полуэктов, П.В. Пчелина

КИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Для цитирования. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Современные представления о механизмах развития и методах лечения хронической инсомнии // РМЖ. 2016. № 7. С. 448–452.

Определение и клиническое значение

Хроническая инсомния – распространенный клинический синдром, который снижает качество жизни 6–10% населения [1, 2] и является важным фактором травматизации на рабочем месте или при управлении автомобилем [3], а также причиной экономических потерь, связанных с лечением, пропуском работы и неполным выполнением своих рабочих обязанностей из-за плохого сна накануне (феномен «презентеизма») [4]. Диагностические критерии хронической инсомнии (согласно 3-й версии Международной классификации нарушений сна):

1. Жалобы на плохое качество ночного сна, присутствующие не реже 3 раз в неделю (трудности засыпания, поверхностный сон, частые ночные пробуждения, трудности при засыпании после ночного пробуждения, ранее утреннее пробуждение).

2. Наличие достаточного времени и соответствующей обстановки для сна.

3. Наличие нарушений дневного бодрствования, которые пациент связывает с плохим сном (усталость/недомогание; нарушение внимания, сосредоточения или запоминания; нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования; расстройство настроения/раздражительность; дневная сонливость; проблемы с поведением, гиперактивность, импульсивность, агрессия; снижение мотивации/энергичности/инициативности; подверженность ошибкам и несчастным случаям; беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им).

4. Продолжительность нарушений сна более 3 мес.

Помимо влияния на качество жизни хроническая инсомния с короткой продолжительностью ночного сна ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений [5]. Наличие симптомов инсомнии повышает риск развития артериальной гипертензии на 5–20%, а общий риск смерти от сердечно-сосудистой патологии в течение 20 лет – на 45% [6]. Повышение артериального давления при хронической инсомнии может быть проявлением высокого тонуса симпатической нервной системы, нарушения циркадианных ритмов организма, гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7].

Связь между укорочением времени или фрагментацией сна и метаболическими нарушениями опосредуется развитием инсулинорезистентности [8] и изменением баланса веществ, отвечающих за аппетит: при инсомнии снижается уровень лептина, уменьшающего аппетит, и повышается выработка грелина, аппетит усиливающего [9]. Наиболее распространенные метаболические осложнения, ассоциированные с недостатком сна, – сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром.

Открытие глимфатической системы, функция которой заключается в выведении из ЦНС балластных таубелка и бета-амилоида, накапливающихся в течение бодрствования, позволяет ряду ученых предполагать, что недостаточная реализация этой функции при хронической инсомнии может играть роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, связанных с накоплением патологических белков («вантузная» гипотеза назначения сна) [10–12].

Как правило, дневное ухудшение работоспособности пациенты при инсомнии связывают с сонливостью. Выявление объективной связи между дневной сонливостью и когнитивно-поведенческими функциями методологически сложно, что обусловлено незначительной выраженностью и, в то же время, сложностью для анализа изменений этих показателей. Поэтому ранние исследования демонстрировали противоречивые результаты, как выявлявшие связь нарушений сна с когнитивным дефицитом, так и не подтверждавшие эту точку зрения [13]. Метаанализ E. Frontier-Brochu et al. (2012) показал, что пациенты с инсомнией испытывают дефицит кратковременной, эпизодической памяти и проблемы при решении задач [14].

Эти результаты были подтверждены и в новом метаанализе J. Shekleton et al. (2014), где было также показано, что в группе с бессонницей указанные нарушения не были ассоциированы с уровнем сонливости и качеством сна в предыдущую неделю [15]. В группе хронической инсомнии даже значительное уменьшение времени ночного сна < 6 ч не приводило к достоверному ухудшению выполнения теста на поддержание внимания, который является маркером дневной сонливости. Это означало, что проявления когнитивно-поведенческого дефицита при инсомнии отличаются от дефицита после депривации сна [16]. В группе контроля упомянутого исследования, напротив, ухудшение выполнения заданий на память и внимание оказалось связано с качеством сна в предыдущие ночи и дневной сонливостью в день исследования [15].

Можно сделать предположение о том, что инсомния приводит к развитию функциональных и/или структурных изменений в префронтальной коре, включающих уменьшение орбитофронтального объема [13], гипометаболизм в префронтальной коре при бодрствовании [17] и гипоактивацию префронтальных и медиальных областей [18]. Вероятно, что именно эти изменения, а не дневная сонливость после бессонной ночи, вызывают снижение когнитивно-поведенческих функций.

Модели патогенеза инсомнии

Патогенез инсомнии описывается во множестве моделей (нейрокогнитивная, психобиологическая, мультифакторная). Однако наиболее популярной является мо-

дель «3-х П», впервые предложенная А. Spielman в 1987 г. Она рассматривает хроническую инсомнию как производное 3-х групп факторов: предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих (рис. 1) и обосновывает необходимость воздействия на поддерживающие факторы методами когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [19].

Предрасполагающие факторы появляются задолго до дебюта инсомнии и создают неблагоприятный фон для ее развития. В то же время наличие предрасположенности не означает, что инсомния обязательно разовьется. Среди предрасполагающих факторов чаще всего выделяют такие психологические особенности, как эмоциональная неустойчивость, тревожность, перфекционизм, ипохондричность, интернализация негативных эмоций, склонность к руминации (навязчивым мыслям), сниженная способность к совладанию со стрессом. Связь этих личностных черт с развитием инсомнии была подтверждена в лонгитудинальных (долговременных) исследованиях и оказалась более важным предиктором, чем физическое здоровье [20]. Неблагоприятный фон также создают посменная работа, работа в ночное время, несоблюдение правил гигиены сна.

Исследование заболеваемости инсомнией, проведенное А. Vgontzas et al. (2012), показало, что люди среднего возраста ($45,1 \pm 4,9$ года) более склонны к развитию инсомнии, чем молодые ($22,7 \pm 2,8$ года) при имитации стресса одинаковой выраженности (введение кортикотропин-релизинг гормона). Авторы предполагают, что люди среднего возраста более склонны к развитию гиперактивации в ответ на выделение стрессовых гормонов (кортизола), за счет чего у них увеличивается предрасположенность к инсомнии [21].

В качестве **провоцирующего фактора**, как правило, выступает стресс. У предрасположенного человека инсомнию может вызвать стресс любой силы и любой модальности, но чаще всего триггером становится стресс, связанный с работой [22].

Поддерживающие факторы заключаются в неправильном поведении пациента в отношении сна. Тревога и страх по поводу предстоящей бессонной ночи и ее неприятных последствий на следующий день приводят к избыточным усилиям для регуляции сна, которые сами по себе оказывают возбуждающее действие (самоограничительное поведение, формирование ритуала сна) [23]:

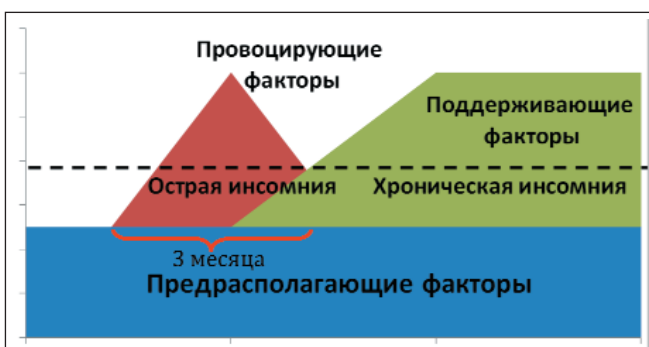


Рис. 1. Схематическое представление эволюции хронической инсомнии согласно модели «3-х П» Шпильмана. Горизонтальная ось соответствует времени, вертикальная — интенсивности действия каждого из 3-х факторов развития инсомнии.

Пунктирной линией обозначено гипотетическое пороговое значение интенсивности воздействия фактора, при превышении которого возникают клинические проявления нарушения сна. Фигурная скобка обозначает период времени, в течение которого ведущую роль играют провоцирующие факторы и правомочен диагноз острой инсомнии

1. Пациент стремится увеличить время пребывания в постели в надежде, что «количество перейдет в качество».

2. Посторонняя деятельность в постели, которая неизбежна при длительном пребывании в постели без сна, включает чтение, работу за компьютером, просмотр фильмов, прослушивание радио.

Поддерживающие факторы являются главной причиной хронизации инсомнии. Несмотря на обоснованность поведенческих методик в отношении поддерживающих факторов, их эффективность в отношении субъективных характеристик сна достигает лишь 50% [24]. Для объяснения этого феномена модель «3П» дополнена еще одним фактором — **Павловским подкреплением**. Это означает, что неправильное поведение пациента в постели, а именно посторонняя деятельность, связанная не со сном, а с тревожным ожиданием сна, подсчетом времени, оставшегося на сон, страхом бессонницы и ее последствий на следующий день, разрушает рефлекс засыпания и вызывает формирование негативной связи между постелью и сном. Стимулы, которые раньше были связаны с расслаблением и засыпанием, начинают вызывать неприятные эмоции и возбуждение. Примером может служить то, что такие пациенты лучше засыпают в незнакомой обстановке (в гостях, поездке, лаборатории сна).

Разрушение негативной ассоциации между постелью и сном и восстановление нормального рефлекса засыпания требуют времени, это объясняет и сравнительно невысокую эффективность КПТ после окончания курса и нарастание эффективности через некоторое время при условии, что пациенты продолжают следовать режиму и выполнять рекомендации [24].

Катастрофизация инсомнии — еще один важный поддерживающий фактор, который характеризует поведение пациентов днем. Они винят нарушения сна в своих неудачах на следующий день, в плохом настроении и самочувствии и снижении работоспособности. В связи с этим у них развивается ограничительное поведение: такие люди стараются меньше нагружать себя в работе и отказываются от активного отдыха, общения с коллегами и близкими, занимаясь лишь рутинными и несложными делами (так называемое «консервирование энергии»). Откладывание и отмена важных дел могут вызвать еще большую тревогу и неудовлетворенность собой вплоть до страха потерять работу, друзей и близких из-за бессонницы. Страх, тревога у таких пациентов закономерно ухудшают ночной сон, и таким образом формируется порочный круг [23].

На основании модели «3-х П» Шпильмана впоследствии сформировалась нейрокогнитивная модель инсомнии, которая рассматривает те же группы факторов, но к поддерживающим поведенческим факторам добавляет функциональные изменения, которые происходят на уровне ЦНС, высших корковых функций, а также соматических органов и систем — гиперактивацию. Она представляет собой избыточную работу систем бодрствования и затрудняет наступление сна или приводит к частым пробуждениям даже при отсутствии поведенческих факторов инсомнии. Остается неясным, является ли гиперактивация предрасполагающим фактором или следствием инсомнии, поскольку к настоящему моменту не существует лонгитудинальных исследований взаимосвязи симптомов гиперактивации у здоровых людей и возможности развития у них инсомнии в отдаленном периоде [24].

Лечение инсомнии

Методы лечения хронической инсомнии подразделяются на лекарственные и нелекарственные. К ле-

карственным средствам относятся агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, антигистаминные средства, антагонисты орексиновых рецепторов. В некоторых случаях, в частности, при сочетанной патологии или инсомнии, резистентной к лечению, используются седативные свойства антиконвульсантов и нейролептиков. Нелекарственная терапия включает методы КПТ, к которым относятся также психотерапия и релаксационные методики. «3-х П» модель инсомнии позволяет патогенетически обосновать все из известных методов лечения.

Функция гипнотиков состоит в потенциации тормозящих систем (ГАМК- и аденозинергических) и ингибировании систем бодрствования (гистамин-, орексин-, катехоламинергических), которые избыточно работают при хронической инсомнии. Таким образом, лекарственное лечение является патогенетическим и снижает гиперактивацию, которая может быть поддерживающим фактором для хронической инсомнии.

В клинической практике снотворные средства, оказывающие немедленный эффект (агонисты бензодиазепиновых рецепторов, Z-препараты, антигистаминные средства), являются методом выбора при острой инсомнии, когда еще не успело сформироваться поддерживающее поведение. Кроме того, эти препараты могут назначаться в начале лечения антидепрессантами для того, чтобы ускорить наступление эффекта от лечения и повысить приверженность лечению. Наконец, снотворные с коротким периодом действия подходят для ситуативного приема, когда пациент может принять снотворное накануне важного и ответственного дня, но не чаще 2–3-х раз в неделю. Сама возможность такого контроля симптомов нарушений сна уменьшает тревогу и оказывает терапевтический эффект, в результате прием препарата может и не потребоваться.

Антигистаминные препараты блокируют одну из активирующих систем мозга – гистаминаергическую. В качестве снотворного в настоящее время применяется селективный антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов доксиламин (Донормил). При проведении клинических исследований с использованием полисомнографии было подтверждено, что применение доксиламина (Донормила) при инсомнии сопровождается уменьшением латентности и увеличением продолжительности ночного сна [25]. Исследования, проведенные в Московском городском сомнологическом центре и отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН, подтвердили положительное влияние препарата при инсомнии на фоне личностных и психотических расстройств [26, 27].

Показанием для назначения доксиламина являются кратковременные расстройства сна, также возможен ситуативный прием. Препарат применяется в дозе 7,5–15 мг у лиц старше 15 лет. В связи с возможным влиянием на дыхательный центр и системы координации движений применение доксиламина у лиц с подозрением на синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), а также у лиц старше 65 лет должно быть ограничено в связи с возможными головокружениями и замедленными реакциями с опасностью падения, а также с риском прогрессирования СОАС [28].

Новую «мишень» действия снотворных представляет собой орексиновая система мозга, являющаяся одной из мощных систем активации, а также отвечающая за чередование фаз медленного и быстрого сна [29]. С 2014 г. для применения в США одобрен препарат, блокирующий оба типа орексиновых рецепторов – суворексант, который продемонстрировал положительный

эффект в отношении пре- и интрасомнических нарушений сна и ранних пробуждений. Суворексант не подавляет дыхательный центр, что делает его безопасным для пациентов с тяжелыми стадиями апноэ во сне и легочной патологией [24].

Препараты с немедленным снотворным действием следует назначать с осторожностью и на ограниченный срок в связи с риском развития толерантности и зависимости.

При хронической инсомнии, особенно вторичного характера, практикуется назначение антидепрессантов с седативным действием. Наиболее часто применяются препараты trazodon, мirtazapin, mianserin и amitriptylin. Несмотря на безопасность длительного приема антидепрессантов, каждый из препаратов обладает спектром нежелательных побочных эффектов. Среди них отмечаются действие на сердечно-сосудистую систему (trazodon вызывает артериальную гипотензию, amitriptylin – сердечные аритмии), увеличение массы тела (mirtazapin), дневная сонливость (mianserin).

Существует обширная группа безрецептурных препаратов и средств растительного происхождения, на которые падает выбор пациентов еще до обращения к врачу. Среди них лидируют ноотропные средства (глицин, L-триптофан), препараты Melissa и valeriana. Однако их эффективность не изучалась в крупных рандомизированных исследованиях.

Вспомогательным средством в лечении инсомнии являются препараты мелатонина, обладающие умеренным эффектом в отношении сокращения латентности и увеличения продолжительности сна, особенно заметным у людей старших возрастных групп [30].

Нелекарственное лечение

Методики КПТ воздействуют на разные звенья патогенеза инсомнии. На поведенческие факторы, поддерживающие инсомническое расстройство, можно воздействовать методами ограничения времени сна и контроля внешней стимуляции, которые являются самыми эффективными среди всех методов КПТ.

Метод ограничения сна подразумевает, что пациент может находиться в постели ограниченное количество времени, а именно столько, сколько, по его мнению, он действительно спит, и вставать по будильнику вне зависимости от того, сколько удалось поспать. При этом продолжительность сна больного в начале лечения может существенно сократиться из-за проблем с засыпанием или ночных пробуждений, однако впоследствии депривация сна усиливает «давление сна» к следующему укладыванию, и эффективность сна нарастает. Улучшение сна подтверждается как субъективной оценкой пациентов, так и объективными данными об увеличении индекса эффективности сна и мощности «дельта-волн» в первой половине ночи [31]. Несмотря на подтвержденную эффективность, этот метод остается наименее популярным у пациентов из-за его кажущейся нелогичности.

Метод контроля внешней стимуляции запрещает находиться в постели при отсутствии сонливости, предупреждая, таким образом, любую постороннюю деятельность в это время. Это позволяет восстановить положительную ассоциацию между сном и постелью. Пациенту рекомендуют, если не спится, встать с постели, заняться какой-либо деятельностью и лечь обратно, только когда появится желание спать. Важным моментом проведения этой программы является фиксированное время подъема утром, несмотря на полученное

ДОНОРМИЛ®

SANOFI

РЕКОМЕНДУЙТЕ СПАТЬ, А НЕ СЧИТАТЬ



- Сохраняет физиологическую структуру сна^{1,3}



- Применяется за 15–30 минут до сна¹



- Не выявлено признаков синдрома отмены²

- Может применяться на всем протяжении беременности¹

РЕКЛАМА

ДОНОРМИЛ® ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П № 008683/01 от 06.07.2010. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6 000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Сеписперс AP 7001 [Гипромеллоза 2–4%; титана диоксид С177891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%] – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома, или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, со-

провождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. От 1/2 до 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушение аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.



SARU.DONO.16.04.0454

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил. РУ П № 08683/01-020512.
2. Шаповская О. А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике // РМЖ. 2011. № 30. С. 1877–1883.
3. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26.

Произведено во Франции.

UPSA
Bristol-Myers Squibb®

* Распространение в России: ЗАО «Авентис Фарма»
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

количество сна. Это увеличивает «давление сна» к следующей ночи и облегчает засыпание в дальнейшем.

Правила гигиены сна также направлены на укрепление нормальной ассоциации между постелью и сном за счет создания благоприятных условий для сна.

На гиперактивацию, которая может развиться на любом этапе течения инсомнии и проявляться на различных структурных уровнях организма человека, воздействуют разнообразные релаксационные методики. Основными задачами применения этих методик являются остановка потока мыслей и запуск релаксационных механизмов, развивающихся автоматически после достижения мышечного расслабления. Кроме того, появляются данные об эффективности популярных методик безоценочного осознания, включенных в такие практики, как Хатха-йога, дыхательная медитация [32].

Психотерапия, как и релаксационные методики, показана на всех этапах развития инсомнии. Психотерапевт может помочь пациенту справиться с предрасполагающими факторами и найти подходящие способы совладания со стрессами, являющимися причиной дебюта или рецидива инсомнии. На преодоление катастрофизации инсомнии направлена методика когнитивной терапии. Психотерапевт в беседе с пациентом использует наводящие вопросы, которые помогают ему самостоятельно прийти к отказу от дисфункциональных убеждений в отношении сна, мешающих засыпанию и влияющих на дневную активность. Одним из вариантов КПТ можно считать информирование больного о механизмах развития инсомнии и поведенческих методиках лечения, которое не требует от специалиста психотерапевтического образования.

Полный курс КПТ включает от 4 до 10 еженедельных сессий под руководством специалиста, имеющего образование клинического психолога или психотерапевта [33].

Современные тенденции в области нелекарственного лечения инсомнии заключаются в упрощении процедуры обучения пациента правильному поведению в отношении сна и разработке коротких курсов поведенческой терапии (Brief Behavioral Therapy for Insomnia – BBT-I), онлайн-консультаций [34]. BBT-I фокусируется на поведенческих методиках КПТ, характеризуется меньшей продолжительностью и большей самостоятельностью пациента в выполнении инструкций по изменению режима и поведения в отношении сна, при этом она не требует привлечения специалистов с психотерапевтическим образованием. Онлайн-консультации пациентов специалистом по КПТ позволяют обоим участникам процесса более гибко управлять своим временем и повышают приверженность лечению.

Самостоятельное обучение пациента методам КПТ, продемонстрировавшее свою эффективность (библиотерапия), может стать решением проблемы нехватки времени в условиях амбулаторного приема [35].

Метаанализ исследований, включавших группу КПТ и группу сравнения, получавшую плацебо или находившихся в листе ожидания, продемонстрировал достоверную субъективную и объективную эффективность лечения: в группах КПТ значительно уменьшились латентность сна, время бодрствования после первого засыпания, улучшалась эффективность сна. Общее время сна, которое поначалу значимо не увеличивалось, нарастало при динамическом наблюдении. Методы оценки эффективности лечения включали дневники сна, полисомнографию, актиграфию и индекс выраженности инсомнии [36].

Сравнительные исследования эффективности снотворных препаратов и одной из методик КПТ или целого

комплекса нелекарственных методов лечения показывают сопоставимую или даже лучшую эффективность нелекарственного лечения. Так, в группах КПТ большее число испытуемых достигало сокращения латентности сна ≤ 30 мин и увеличения эффективности сна $>85\%$. Также было отмечено, что при долгосрочном наблюдении положительные результаты сохранялись дольше, чем результаты использования снотворных [37].

Следует помнить, что различные методы лечения воздействуют на разные звенья патогенеза инсомнии. Поэтому чем больше методик есть в арсенале врача, тем больше возможностей помочь пациенту он имеет.

Литература

1. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // *Sleep Medicine Reviews*. 2002. Vol. 6 (2). P. 97–111.
2. Ford D.E., Kamerow D.B. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? // *JAMA*. 1989. Vol. 262 (11). P. 1479–1484.
3. Kessler R.C., Berglund P.A., Coulouvrat C. et al. Insomnia, comorbidity, and risk of injury among insured Americans: results from the America Insomnia Survey // *SLEEP*. 2012. Vol. 35 (6). P. 825–834.
4. Sarsour K., Kalsekar A., Swindle R. et al. The association between insomnia severity and health-care and productivity costs in a health plan sample // *SLEEP*. 2011. Vol. 34 (4). P. 443–450.
5. Vgontzas A., Liao D., Bixler E., Vela-bueno A., Chrousos G.P. Insomnia with Objective Short Sleep Duration is Associated with a High Risk for Hypertension // *SLEEP*. 2009. Vol. 32 (4). P. 491–497.
6. Sofi F., Cesari F., Casini A. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis // *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014. Vol. 21 (1). P. 57–64.
7. Meng L., Zheng Y., Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Hypertension Research*. 2013. Vol. 36. P. 985–995.
8. Gallicchio L., Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Sleep Research*. 2009. Vol. 18. P. 148–158.
9. Spiegel K., Tasali E., Penev P., van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite // *Annals of Internal Medicine*. 2004. Vol. 141. P. 846–850.
10. Nedergaard M. Neuroscience. Garbage truck of the brain // *Science*. 2013. Vol. 340 (6140). P. 1529–1530.
11. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science*. 2013. Vol. 342 (6156). P. 373–377.
12. Di Meco A., Joshi Y.B., Pratico D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles // *Neurobiology of Aging*. 2014. Vol. 35(8). P. 1813–1820.
13. Altena E., Vrenken H., van der Werf Y.D. et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67. P. 182–185.
14. Frontier-Brochu E., Beaulieu-Bonneau S. et al. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis // *Sleep Medicine Reviews*. 2012. Vol. 16 (1). P. 83–94.
15. Shekleton J.A., Flynn-Evans E.E., Miller B. et al. Neurobehavioral performance impairment in insomnia: relationships with self-reported sleep and daytime functioning // *Sleep*. 2014. Vol. 37 (1). P. 107–116.
16. Jung C.M., Ronda J.M., Czeisler C.A., Wright K.P. Comparison of sustained attention assessed by auditory and visual psychomotor vigilance tasks prior to and during sleep deprivation // *Journal of sleep research*. 2011. Vol. 20. P. 348–355.
17. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia // *American journal of psychiatry*. 2004. Vol. 161. P. 2126–2128.
18. Altena E., van der Werf Y.D., Sanz-Arigita E.J. et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia // *Sleep*. 2008. Vol. 31. P. 1271–1276.
19. Spielman A., Caruso L., Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment // *Psychiatric Clinic of North America*. 1987. Vol. 10. P. 541–553.
20. Singareddy R., Vgontzas A.N., Fernandez-Mendoza J. et al. Risk Factors for Incident Chronic Insomnia: A General Population Prospective Study // *Sleep Medicine*. 2012. Vol. 13 (4). P. 346–353.
21. Vgontzas A.N., Bixler E.O., Wittman A.M. et al. Middle-Aged Men Show Higher Sensitivity of Sleep to the Arousing Effects of Corticotropin-Releasing Hormone Than Young Men: Clinical Implications // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001. Vol. 86 (4). P. 1489–1495.

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

Функциональная астения: возможности коррекции с помощью витаминно-минеральных комплексов

К.м.н. **Н.В. Титова**

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Для цитирования. Титова Н.В. Функциональная астения: возможности коррекции с помощью витаминно-минеральных комплексов // РМЖ. 2016. № 7. С. 453–456.

Жалоба на повышенную утомляемость является одной из самых распространенных на общетерапевтическом и неврологическом приеме. Причем все более часто с подобной жалобой начинают обращаться молодые, социально активные и работающие пациенты. Повышенная утомляемость является одним из симптомов астенического синдрома. Астения не является специфическим состоянием и в связи с этим имеет очень широкую распространенность в популяции – 10–45% [1]. Надо сказать, что утомляемость требует медицинского вмешательства только в том случае, если она выходит за границы физиологической утомляемости, свойственной любому человеку. В норме после периода, требующего мобилизации физических, умственных и психических сил, возникает ощущение усталости. Однако такое физиологическое состояние быстро проходит после отдыха.

В рамках же астенического синдрома утомляемость теряет четкую связь с периодами физического и психоэмоционального напряжения, становится постоянной и не проходит после отдыха. В этом случае можно говорить о патологической утомляемости. Механизм возникновения этого феномена объясняется нарушением регуляторных функций лимбической системы и ретикулярной формации ствола головного мозга, которые обеспечивают уровень внимания, бодрствования, адаптацию к изменяющимся внешним условиям, регуляцию вегетативных функций. С другой стороны, происходит дисфункция основной нейрогормональной системы, задерживаемой в реализации эффектов в ответ на стрессовое воздействие, а именно оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [2]. Как результат, помимо повышенной утомляемости у человека отмечается непродуктивность интеллектуальной деятельности: невозможность сосредоточиться на предмете, неустойчивое внимание, забывчивость, замедление скорости принятия решения, трудности в усвоении новой информации. Появляясь ошибки при выполнении сложных видов деятельности, общая неэффективность мышления. Непродолжительный отдых и перерывы в работе не улучшают состояние. У молодых работающих пациентов нередко это приводит к ощущению интеллектуальной несостоятельности и выводу, что работа является слишком сложной и непосильной. Другие проявления астенического синдрома – ощущение слабости, усталость и эмоциональная лабильность. Возникают психическая неуравновешенность, раздражительность, вспыльчивость, колебания настроения с появлением пессимистических мыслей и подавленности со слезливостью. Нередко выявляется и гиперестезия к различным раздражителям. Сон перестает приносить чувство отдыха, может становиться поверхностным с трудностями засыпания и ранними пробуждениями. Кроме этого, при астеническом синдроме могут возникать и вегетатив-

ные нарушения, чаще всего со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, а также нарушение либидо у женщин и потенции у мужчин. Несомненно, что наиболее подвержены развитию астенического синдрома пациенты с определенными конституциональными особенностями, которые проявляются склонностью к астеническому реагированию.

Каким должен быть подход к такому пациенту?

1. Исключить органическую (соматогенную) астению.

Известно, что астения в 45% случаев развивается на фоне хронических заболеваний. Среди неврологической патологии наиболее часто астения встречается при черепно-мозговых травмах, сосудистых, демиелинизирующих и дегенеративных заболеваниях головного мозга. Психические заболевания с проявлениями астении могут быть представлены шизофренией, однако это может быть и патология, связанная со злоупотреблением алкоголем и психоактивными препаратами, о чем необходимо обязательно спрашивать на первичном приеме. Часто астения – проявление сердечно-сосудистых, инфекционных, гематологических, онкологических заболеваний, заболеваний ЖКТ, а также эндокринной патологии. Среди последних наибольшее значение имеют нарушение функции щитовидной железы и сахарный диабет, первым проявлением которого может быть повышенная утомляемость. Таким образом, необходимо оценить 3 основные сферы состояния пациента: неврологическую, психическую и соматическую. Зачастую выводы можно сделать, качественно собрав анамнез и прицельно выяснив все жалобы в сочетании с оценкой соматического, неврологического и психического статуса. Это позволяет сопоставить субъективные жалобы и объективные симптомы. При подозрении на наличие лежащего в основе астении другого патологического состояния рекомендуется направить пациента к соответствующему узкому специалисту для прицельной диагностики. Это позволит, помимо назначения антиастенических препаратов, проводить соответствующее лечение основного заболевания, что обычно приводит к существенному ослаблению симптомов астении.

2. Исключить синдром хронической усталости.

При сохранении жалоб на постоянную слабость в течение не менее 6 мес. и при отсутствии лежащего в основе инфекционного, соматического или психического заболевания необходимо исключать синдром хронической усталости, вероятно, связанный с иммунными сдвигами в организме (в иностранной литературе – chronic fatigue syndrome). Это объясняется тем, что ключевая нейрогормональная система (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая) реализует ответ на стресс не только через гормональные, но и

через иммунные реакции. В отдельных исследованиях была выявлена ассоциация синдрома хронической усталости с увеличением уровня провоспалительных цитокинов [3], активацией цитотоксических Т-лимфоцитов [4].

Согласно критериям, для диагностики этого состояния (помимо временных границ и исключения сопутствующих заболеваний) в клинической картине должны присутствовать 4 из 8 признаков [5]:

- нарушение памяти и концентрации внимания;
- боли в горле (фарингит);
- болезненность при пальпации шейных или подмышечных лимфатических узлов;
- болезненность или скованность мышц;
- болезненность суставов (без покраснения или опухания);
- вновь возникшая головная боль или изменение ее характеристик (тип, тяжесть);
- сон, не приносящий ощущения восстановления (свежести, бодрости);
- усугубление усталости после физического или умственного усилия, продолжающееся более 24 ч.

Выявление признаков синдрома хронической усталости предполагает изучение иммунного статуса пациента и, при необходимости, его коррекцию.

3. Исключить депрессивные и тревожные расстройства.

Если обратиться к критериям постановки диагноза депрессии и генерализованного тревожного расстройства, то можно увидеть, что проявления астенического симптомокомплекса входят в их структуру.

Согласно критериям DSM-IV [6], для диагностики большой депрессии необходимо наличие подавленного настроения и/или ангедонии в течение не менее 2 нед. в сочетании с ≥ 5 из нижеприведенных критериев, вызывающих значительный дистресс или нарушение повседневной активности:

- подавленное настроение, дисфория;
- ангедония (снижение возможности получать удовольствие);
- нарушения сна (инсомния или гиперсомния);
- анорексия или повышение аппетита;
- снижение работоспособности;
- чувство вины, пониженная самооценка;
- повышенная утомляемость или отсутствие энергии;
- психомоторная заторможенность;
- суицидальные мысли, размышления о смерти.

Критериями генерализованного тревожного расстройства в DSM-IV является наличие тревоги и беспокойства в сочетании по меньшей мере с 3 из перечисленных симптомов:

- нерепеливость или ощущение взвинченности;
- повышенная утомляемость;
- трудность концентрации внимания или ощущение пустоты в голове;
- раздражительность;
- мышечное напряжение;
- нарушения сна.

Длительность заболевания должна составлять не менее 6 мес., симптомы должны вызывать значимый дистресс или влиять на социальную, профессиональную и другие сферы деятельности.

Таким образом, не всегда возможно провести четкую границу между астеническим и тревожно-депрессивным синдромом. Если состояние пациента удовлетворяет критериям депрессии или тревоги, то в схему лечения должны включаться антидепрессанты и анксиолитические препараты.

4. Исключить нарушение сна, первичное по отношению к астеническому синдрому.

Для 22% населения нарушение сна является клинически значимой проблемой, несмотря на наличие достаточного времени и условий для сна. Инсомния у них приобретает стойкий характер и проявляется нарушением дневного функционирования в виде снижения внимания, настроения, дневной сонливости, вегетативных симптомов и т. д., что напоминает классические симптомы астении. Диагностика расстройства сна и выявление его причин (например, синдром апноэ во сне, синдром беспокойных ног, синдром периодических движений конечностей во сне) служат основой для проведения соответствующей терапии, позволяя редуцировать «дневные» симптомы [7].

5. Подтвердить наличие функциональной (реактивной) астении.

Этот вид астении возникает у исходно здоровых лиц при воздействии ограниченных во времени психофизиологических или физических факторов и является обратимым состоянием. Реактивная астения появляется после перенесенных инфекций, операций и травм, может возникать во время беременности и в послеродовой период, а также носить сезонный характер в связи с авитаминозом. Она может быть ассоциирована и с приемом некоторых лекарственных средств: снотворных препаратов, транквилизаторов, нейролептиков, антигистаминных препаратов, бета-адреноблокаторов, антигипертензивных препаратов с центральным механизмом действия. Однако наибольший вклад в формирование синдрома функциональной астении вносит характер жизнедеятельности пациента. Это психофизиологические факторы, связанные с эмоциональным напряжением и недостаточностью адаптационных механизмов, например, период экзаменов или соревнований, работа авиадиспетчера, синхронного переводчика. В настоящее время возросло количество пациентов, предъявляющих жалобы на утомляемость, за счет работников офисов. Особую остроту эта проблема приобрела во время финансового кризиса, когда сотрудникам приходится на себя брать объем работы уволенных коллег. Стрессовыми факторами могут быть зарплата, если она не соответствует самооценке, постоянная «бумажная» работа, конфликты с клиентами, сложные взаимоотношения с руководителем, выполнение работы ниже или выше своей квалификации, нечеткие ролевые обязанности и противоречивые требования руководителя, которые приводят к дополнительной нагрузке, высокая загруженность в течение рабочего дня, когда человек вынужден выполнять параллельно несколько задач, повышенный объем работы в сжатые сроки, ненормированный рабочий день, необходимость брать работу на дом и работа в выходные дни, напряженные отношения в коллективе, нездоровая конкуренция. Также повышенный поток входящей информации в виде электронных писем, сообщений, телефонных звонков, поручений от руководителей прерывает рабочий процесс, требуются дополнительные усилия, чтобы снова войти в него. Таким образом, зачастую работа выполняется в условиях психологического дискомфорта и повышенных умственных нагрузок. Повышению усталости также способствуют сидячий образ жизни, вынужденное положение за компьютером, напряжение зрительного анализатора. Уровень стресса у жителей мегаполиса растет от длительного пребывания в дороге, вероятности опоздания. В резуль-

тате человек ощущает сниженную продуктивность, плохую концентрацию внимания, снижение памяти, психическую утомляемость, раздражительность, перепады настроения, нарушение сна, что негативно сказывается на эффективности работы. Именно это и объясняет, почему в современном индустриальном обществе продолжает расти количество работающих людей с проявлениями астенического синдрома.

Возможности коррекции реактивной астении с помощью витаминно-минеральных комплексов

При реактивной астении важное значение имеют разъяснение пациенту причины возникновения его жалоб и рекомендации по устранению хотя бы некоторых триггерных факторов. Они могут касаться чередования труда и отдыха, улучшения эргономики рабочего места, нормализации ночного сна, овладения навыками тайм-менеджмента и личной эффективности. Одним из важных элементов лечения астенического синдрома является дозированная физическая нагрузка.

Медикаментозная терапия функциональной астении не является специфической. Она направлена на улучшение адаптации пациента к окружающим условиям. Поэтому оправданным является назначение препаратов, которые улучшают метаболизм головного мозга и энергетические процессы, стимулируют общий обмен веществ, обладают антиоксидантными свойствами.

Традиционно для лечения астении продолжают применяться ноотропы и нейрометаболические препараты с психостимулирующим эффектом. Однако дополнением этим группам препаратов в последние годы стали витаминно-минеральные комплексы (ВМК), что при астеническом синдроме имеет логичное обоснование. Они представлены широкой линейкой препаратов, фармакологическое действие которых обусловлено входящим в состав комплексом витаминов и микроэлементов – потребность в них возрастает при повышенных нагрузках (физических, психических), а также при несбалансированном и неполноценном питании. Среди препаратов этой группы следует выделить Берокку Плюс. Это комбинированный препарат, содержащий витамины группы В (В₁, В₂, В₆, В₁₂, В₃, В₅), фолиевую кислоту, биотин, витамин С, а также кальций, магний и цинк. Сочетание этих витаминов и минералов оказалось эффективным для лечения астенического синдрома.

Чаще всего положительный эффект на когнитивные процессы объясняют вовлечением витаминов группы В, С, фолиевой кислоты и минералов в важные клеточные процессы. Например, фолиевая кислота и витамины В₁₂ и В₆ играют специфическую роль в процессах метилирования и декарбоксилирования ДНК, регулируя ее целостность, а также в синтезе ДНК, протеинов, фосфолипидов [8, 9]. Есть доказательства, что выработка катехоламинов и других моноаминов стимулируется за счет повышения уровня витаминов группы В в организме [8, 10]. Витамины группы В участвуют в метаболизме фолатов, а уровень фолатов коррелирует с уровнем настроения и когнитивными функциями [11]. Есть доказательства, что витамины группы В имеют нейротропные свойства и играют ключевую роль в реметилировании, метаболизме и снижении уровня потенциально токсичной аминокислоты гомоцистеина, повышенный уровень которой вносит вклад в развитие нейродегенеративных и психических заболеваний за счет отрицательного влияния на клеточные, сосудистые и окислительные процессы [9]. Витамин С – один из наиболее

широко представленных антиоксидантов в головном мозге. Его способность быть донатором электрона делает этот витамин основным кофактором в таких процессах, как созревание клеток, нейропротекция, а также холинергическая, ГАМК-ергическая, дофаминергическая и глутаматергическая нейротрансмиссия [12]. Также и минералы, включая цинк, магний и кальций, необходимы для нормального функционирования головного мозга. От кальция напрямую зависит передача нервного импульса [13]. Кроме того, он является универсальным мессенджером межклеточных сигналов в разных тканях [14]. Магний играет важную роль в различных метаболических реакциях [15] и участвует в обеспечении процессов, требующих больших затрат энергии [16]. Цинк является одним из основных элементов для построения и функционирования протеинов и находится в высокой концентрации в синаптических пузырьках одного из подтипов глутаматергических нейронов, которые максимально сконцентрированы в переднем мозге [17]. Было показано, что в случае дефицита цинка отмечаются нейropsychологические нарушения [18]. Эти минералы участвуют в процессах миелинизации, синтеза нейротрансмиттеров и модуляции активности дофаминергической и аденозинергической нейротрансмиттерных систем [13, 19, 20]. Таким образом, оптимальное функционирование центральной нервной системы зависит от широкого спектра веществ.

К настоящему времени доказанным фактом считается влияние микронутриентов на когнитивные и психические процессы на всем протяжении жизни человека. Недостаточное потребление витаминов может приводить к ухудшению некоторых аспектов когнитивных функций и настроения [21–28]. Есть работы, которые показали, что дефицит водорастворимых витаминов проявляется утомляемостью, усталостью, тревожностью, раздражительностью, нарушением сна и памяти, снижением способности концентрировать внимание [29, 30]. Также было продемонстрировано, что уровень одного или нескольких витаминов группы В и/или гомоцистеина имеет связь с депрессией [31–34] и когнитивной сферой [35–41]. В ряде эпидемиологических исследований с участием лиц пожилого возраста была выявлена взаимосвязь между сохранностью когнитивных функций или развитием деменции и потреблением витамина С [42, 43].

В последние годы отмечается повышенный интерес к изучению возможного модулирующего эффекта поливитаминов на настроение и когнитивные процессы [44, 45]. В случае выраженного дефицита на фоне приема поливитаминов было отмечено улучшение когнитивных функций [23]. В более поздних работах было показано, что даже при отсутствии дефицита витаминов такой прием может улучшать настроение, познавательные функции и производительность. В частности, назначение мультивитаминного комплекса в 8-недельном исследовании DASS сопровождалось снижением балла по шкалам депрессии, тревоги и стресса [45], в 90-дневном исследовании – снижением стресса, связанного с профессиональной деятельностью [46], и в 9-недельном исследовании – улучшением сниженного в ответ на острый стрессорный фактор фона настроения [47]. Что касается более длительных исследований, то было показано, что прием высоких доз ВМК здоровыми добровольцами в течение 12 мес. сопровождался субъективным улучшением настроения по шкале Profile of Mood States, ментального здоровья по опрос-

нику General Health Questionnaire и выполнения тестов на внимание. Однако этот результат был продемонстрирован только у женщин [48, 49]. Кроме того, прием витаминов группы В (фолатов, В₆, В₁₂) положительно влиял на такие познавательные процессы, как обработка информации, воспроизведение и речевая активность у здоровых женщин различного возраста [50]. В крупном исследовании 2007 г. было показано, что назначение в течение 3-х лет препарата фолиевой кислоты 818 пациентам 50–70 лет с высоким уровнем гомоцистеина приводило не только к снижению уровня гомоцистеина, но и к улучшению памяти, процессов переработки информации и сенсорно-моторной скорости [51]. Это послужило основанием для проведения пока еще небольшого количества малых исследований назначения витаминов группы В (В₆, В₉, В₁₂) и С пациентам с когнитивным снижением и деменцией, что требует продолжения работ в этой области [52, 53].

Ряд работ был посвящен непосредственно изучению препарата Берокка, содержащего подобранную комбинацию витаминов группы В, С и минералов. В исследовании 2000 г. комплекс поливитаминов и минералов Берокка назначался 300 здоровым добровольцам в течение 4 нед. В результате было отмечено улучшение по таким показателям, как ощущение стресса, тревога и психологическое благополучие [54]. Подобные результаты также были получены в исследовании D. Carroll et al. (2000): после 4-недельного назначения препарата поливитаминов и минералов Берокка 80 здоровым мужчинам отмечалось ослабление субъективного восприятия стресса по шкале Perceived Stress Scale и тревоги по шкале Hospital Anxiety and Depression Scale [55]. Другим недавним (2010) крупным исследованием препарата Берокка было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами по изучению его влияния на когнитивные процессы и настроение с участием 215 мужчин в возрасте от 30 до 55 лет и работающих с полной занятостью. Препарат назначался в течение 33 дней. Интересен был дизайн исследования – помимо простого использования шкал до и после лечения использовалась методика с вызыванием утомления с помощью интенсивной умственной нагрузки с помощью специального теста и физической активности. Такая умственная усталость является хорошим фоном, на котором можно более отчетливо увидеть когнитивный эффект. В результате было показано, что в группе активного лечения отмечалось улучшение по показателю стресса (шкала PSS), показателю ментального здоровья (шкала GHQ-12) и уровню «внутренней энергии» (шкала POMS). По сравнению с группой плацебо отмечалось лучшее выполнение когнитивных тестов на исполнительные функции после интенсивной ментальной нагрузки. Кроме того, сами пациенты, получавшие препарат поливитаминов и минералов Берокка, субъективно также отметили меньшую умственную утомляемость после специальной когнитивной нагрузки [10].

В то же время, ряд других работ были посвящены изучению не длительного приема поливитаминов, а их немедленного действия на эмоционально-аффективную и познавательную сферы. Например, через 3 ч после приема поливитаминов у детей было зафиксировано улучшение функции внимания [56]. Немедленный нейрокогнитивный эффект был показан и в исследовании с препаратом поливитаминов и ми-

нералов Берокка. При этом для оценки влияния препарата на функции мозга изучались когнитивные процессы одновременно с нейрональной активностью с помощью метода функциональной МРТ (фМРТ), которая проводится непосредственно в момент выполнения когнитивных тестов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании комбинированного ВМК Берокка у молодых здоровых испытуемых (в возрасте 21–39 лет) было показано, что непосредственно после приема препарата при выполнении когнитивной нагрузки с предъявлением зрительных стимулов отмечается не только улучшение выполнения этих тестов, но и повышение активности правой прецентральной извилины и мозжечка по данным фМРТ по сравнению с этим показателем в группе плацебо [57]. Более ранние исследования показали, что правая прецентральная извилина участвует в необходимых для когнитивных процессов реакция ингибирования [58]. Что касается мозжечка, то доказано, что помимо двигательной функции он играет ключевую роль в различных когнитивных процессах, например, внимании, исполнительном контроле и рабочей памяти [59, 60]. Это является нейрофизиологическим подтверждением того факта, что поливитамины и минералы, входящие в состав препарата Берокка, могут улучшать нейрокогнитивные процессы.

Берокка Плюс выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, или растворимых шипучих таблеток. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка, а рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет 30 дней.

Таким образом, исследования показали, что употребление ВМК может иметь положительные эффекты с точки зрения улучшения функционирования головного мозга, что является перспективным направлением при лечении астенического синдрома. Пока неясно, связано ли это позитивное действие с наличием у человека субоптимального содержания микронутриентов, которое по современным критериям не может быть расценено как дефицит. С учетом того, что в современном обществе питание социально активных людей нельзя назвать сбалансированным, назначение ВМК, таких как Берокка Плюс, может быть полезным и необходимым. Таким образом, можно сделать вывод, что витамины и ноотропы имеют разные механизмы действия, но одну и ту же точку приложения.

Литература

1. Аведисова А. Терапия астенических состояний // Фармацевтический вестник. 2003. N 3 (282). С. 15–16.
2. Soft L.V., Dinan T.G. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome: focus on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // Functional neurology. 1999. Vol. 14 (1). P. 3–11.
3. Maes M., Twisk FN., Kubera M. et al. Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): increased interleukin-1, tumor necrosis factor- α , PMN-elastase, lysozyme and neopterin // Affect Disorders. 2012. Vol. 136. P. 933–939.
4. Brenu E.W., van Driel M.L., Staines D.R. et al. Immunological abnormalities as potential biomarkers in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. // J Transl Med. 2011. Vol. 9. P. 81.
5. Fukuda K., Straus S. E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 121 (12). P. 953–959.
6. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, 1990.
7. Левин Я. Инсомния: современное состояние проблемы и методы лечения // Справочник поликлинического врача. 2007. N 05 (5).

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

Комплексные физиотерапевтические технологии в персонифицированном подходе к лечению пациентов с дорсопатиями

Профессор **Ф.Е. Горбунов**, к.м.н. **С.Н. Выговская**, к.м.н. **М.Б. Нувахова**

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ, Москва

Для цитирования. Горбунов Ф.Е., Выговская С.Н., Нувахова М.Б. Комплексные физиотерапевтические технологии в персонифицированном подходе к лечению пациентов с дорсопатиями // РМЖ. 2016. № 7. С. 457–459.

Острые и хронические болевые синдромы шейно-плечевой и пояснично-крестцовой локализации являются наиболее частой причиной обращения пациентов за помощью к неврологам, вертебрологам, мануальным терапевтам и другим специалистам не только амбулаторно-поликлинических служб, но и стационаров. Из всего многообразия причин развития болевых синдромов в рассматриваемых участках тела пациентов доминирующими остаются последствия микротравматизации различных элементов анатомических структур позвоночника, возрастные дегенеративно-дистрофические изменения (ДДИ) межпозвонковых дисков и фасеточных суставов, заметно реже – последствия компрессионных переломов позвонков, спинальный стеноз, артериовенозная мальформация, арахноидальные кисты, новообразования (первичные и метастатические опухоли), инфекционные причины (опоясывающий герпес, болезнь Лайма).

В развитии острого болевого синдрома преобладает причинно-следственная связь дискорадикулярного конфликта в результате протрузий или грыж межпозвонковых дисков, и, несмотря на относительно меньшую частоту встречаемости рассматриваемых случаев дискогенных радикулопатий по отношению к остальной гетерогенной группе заболеваний, они объединены термином «дорсопатии» (ДП).

Именно дискогенная радикулопатия в преобладающем большинстве случаев сопровождается интенсивной и пролонгированной болью, поражениями соматической и вегетативной нервной системы, снижением качества жизни пациента на продолжительный период времени [1, 2]. Во врачебной практике при наличии у пациента жалоб на боль в спине и конечностях доминирует постановка диагноза «радикулит». При этом не всегда отслеживается наличие у пациента (помимо боли, явлений парестезии, гипестезии, вялых парезов) снижения или выпадения соответствующего спинальному корешку сухожильного рефлекса.

У всех пациентов прослеживаются ограничение активных и пассивных движений в заинтересованных отделах позвоночника, нарушения общей и регионарной моторики. Эти нарушения дополняются сглаженностью физиологического шейного лордоза при

цервикальных дорсопатиях (ЦД) или физиологического поясничного лордоза у пациентов с пояснично-крестцовыми дорсопатиями (ПКД). Нарушение поверхностной чувствительности в области, вовлеченной в патологический процесс спинального корешка и вегетативной нервной системы, отмечается в 56% случаев и проявляется анестезией или гипестезией, гиперестезией, гиперпатией, гипергидрозом, акроцианозом. Редко наблюдаются нарушения глубоких видов чувствительности.

Вегетативная нейропатия сопровождается нарушением микроциркуляции в тканях позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), развитием тканевой гипоксии, нарушением обменных процессов в них и в конечном итоге дистрофическими изменениями анатомо-структурных элементов позвоночника, мышечной и фиброзной тканей, включая нервную [1].

Современная диагностика ДП основана в основном на нейровизуализационных методах обследования, таких как КТ/МРТ.

Цель исследования

Устойчивые нарушения микроциркуляции и метаболизма в области ПДС являются одной из основных причин недостаточного поступления лекарственных веществ к пораженным структурам позвоночника при проведении пациентам медикаментозной терапии. С учетом этого мы поставили цель оптимизировать комплексную аппаратную физиотерапию у пациентов с неврологическими проявлениями ДП шейного и поясничного уровня путем сочетанного и патогенетически направленного лечения [3, 4].

Материал и методы

В основу исследования положены результаты лечения 225 пациентов с рефлекторными и рефлекторно-корешковыми проявлениями ДП шейного и пояснично-крестцового уровня, которые находились на амбулаторном этапе лечения в ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии». Среди пациентов было 136 мужчин (средний возраст – $54 \pm 8,9$ года) и 89 женщин (средний возраст – $51 \pm 7,8$ года).

Клинические диагнозы в основном были представлены вертеброгенными рефлекторными синдромами:

на шейном уровне: цервикобрахиалгиями (ЦБА) (52), цервикалгиями и цервикокраниалгиями (19), реже – компрессионным корешковым синдромом (14); на пояснично-крестцовом уровне: люмбоишиалгиями (89), люмбагиями (22), компрессионно-корешковым синдромом (29).

Дизайн исследования – открытое сравнительное рандомизированное контролируемое. Критерии включения пациентов в исследование: наличие верифицированного неврологического исследования, ДДИ позвоночника, подтвержденные результатами нейровизуализации (МРТ/КТ). Для оценки состояния пораженной периферической нервной системы проводилась стандартная электромиография с определением амплитуды М-ответа, показателей латентности и скорости проведения электрического импульса по двигательным волокнам с учетом уровня поражения лучевого или локтевого нервов, малоберцового или большеберцового нервов с 2-х сторон. Критерии исключения пациентов из исследования: общепризнанные противопоказания к проведению аппаратной физиотерапии; возраст не старше 75 лет, случаи обострения хронических заболеваний.

Основными методами обследования пациентов были: оценка клинично-неврологических проявлений ДП, мануальная диагностика, включая оценку функционального состояния ПДС, оценка выраженности боли на основе использования визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШБ), оценка качества жизни с помощью аналоговой шкалы «Самочувствие, активность, настроение» (САН) [5]. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась по общепринятым методам [6].

После завершения скринингового обследования и получения информационного согласия все больные методом случайной выборки были рандомизированы на 5 групп наблюдения с учетом локализации болевого синдрома: 1-я, 2-я и 3-я группы получили курс монофакторной физиотерапии на шейно-грудной или поясничный отделы в виде переменного магнитного поля (ПеМП) или УЗИ, или световакуум-импульсной терапии (СВИТ); 4-я и 5-я группы пациентов получили сочетанное комплексное лечение: ПеМП + СВИТ или УЗИ + СВИТ. СВИТ – сочетанное световакуумное воздействие, при котором используется свет сме-

шанного красного и инфракрасного диапазона. Воздействие проводили на сегментарную область (параметры вакуума – 25–28 кПа) в течение 2–4 мин, затем по лабиальной методике (18–20 кПа) в течение 8–10 мин. Далее без временного интервала воздействовали ультразвуком (УЗ) на соответствующую сегментарную область в импульсном режиме (длительность импульса – 20 мс, интенсивность воздействия – 0,4–0,6 Вт/см², продолжительность – 4–8 мин) ежедневно. Курс лечения составил 10 процедур. Магнитотерапию проводили с помощью аппарата «Алимп-1» (интенсивность магнитного поля – 30%, напряженность – 6 мТл, частота – 100 Гц, продолжительность – 10–15 мин). Количество – 10–12 процедур. Физиотерапия проводилась на фоне приема пациентами НПВП, занятий лечебной гимнастикой и (при показаниях) применения фиксирующего мягкого воротника Шанца или поясничного корсета с усиленными пластинами жесткости.

Рецидивизирующий характер заболевания прослеживался у преобладающего большинства пациентов. Согласно оценке уровня боли по данным 4-составной 10-балльной ВАШБ в среднем был 6,3±1 балл, при этом среди пациентов с ЦД результат опросника по ВАШБ – 6,5±0,9 балла, а у пациентов с ПКД – 6,0±1 балл.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных нами исследований у больных с ДП показали оптимизацию психоэмоционального статуса по тесту Спилбергера – Ханина, тесту САН и шкале ВАШБ. Можно предположить, что предложенные нами лечебные комплексы уменьшают мышечное напряжение и боль, увеличивают объем движений за счет стимуляции регенеративных процессов в ПДС и восстанавливают вегетативный баланс.

При оценке эффективности результатов лечения сравнивались исходные значения показателей, характеризующие состояние неврологического статуса, данные шкальной оценки боли и самочувствия до начала курса лечения с аналогичными показателями после его завершения. В соответствии с принятыми подходами мы использовали критерии: 1 – значительное улучшение, 2 – улучшение, 3 – незначительное улучшение. Под значительным улучшением понимают полное купирование болевого синдрома, выра-

Таблица 1. Динамика болевого синдрома у пациентов под воздействием курса лечения

Шкала ВАШБ (баллы)	Группы пациентов с ЦД (n=85)				
	1а – ПеМП (n=15)	2а – УЗ (n=15)	3а – СВИТ (n=15)	4а – УЗ + СВИТ (n=20)	5а – ПеМП + СВИТ (n=20)
Исходные 6,5±0,9 балла	4,9±0,4	5,0±0,8	5,3±0,5	3,1±0,3*	3,9±0,2
	Группы пациентов с ПКД (n=140)				
	1б – ПеМП (n=20)	2б – УЗ (n=20)	3б – СВИТ (n=20)	4б – УЗ + СВИТ (n=40)	5б – ПеМП + СВИТ (n=40)
Исходные 6,0±1,0 балл	4,8±0,3	4,3±0,5	4,8±0,9	3,6±0,4*	3,9±0,6

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с неврологическими проявлениями ЦД и ПДП

Оценка результатов лечения (%)		Группы пациентов с учетом физических факторов				
		ПеМП	УЗ	СВИТ	УЗ + СВИТ	ПеМП + СВИТ
Значительное улучшение	ЦД	12	16	16	33	39
	ПКД	11	16	10	49	38
Улучшение	ЦД	48	47	52	48	54
	ПКД	46	52	47	41	43
Незначительное (слабоположительное)	ЦД	40	37	32	19	7
	ПКД	43	32	43	10	19

женные положительные сдвиги в рефлекторно-двигательной сфере, сужение или исчезновение зоны чувствительных нарушений, приближение к норме показателей электрофизиологических и лабораторных методов исследований, восстановление трудоспособности. Под улучшением понимают существенное снижение интенсивности болевого синдрома, положительные сдвиги в рефлекторно-двигательной сфере, сужение зоны чувствительных нарушений, уменьшение выраженности электрофизиологических показателей, параметров периферического кровообращения.

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с синдромом ЦБА наблюдались более интенсивные жалобы на боль, выявлялись недостаточность вегетативной регуляции кожных покровов пораженной конечности – преимущественно за счет поражения симпатических нервных окончаний, отвечающих за раздражение в данном сегменте, вследствие чего боль была более выраженной), кожно-трофических нарушений и др.

В последующем 5 групп пациентов с учетом уровня неврологических проявлений ДП были подразделены на подгруппу «а» (заболевания ЦД) и подгруппу «б» (заболевания ПКД). По завершении курса лечения с применением монофакторной аппаратной физиотерапии по сравнению с комплексным применением 2-х физических факторов были получены положительные результаты, но они оказались менее выраженными по сравнению с результатами в 4-й и 5-й группах (табл. 1).

В преобладающем числе случаев по окончании курса лечения у пациентов восстанавливались активные движения в шейном или поясничном отделах позвоночника (или уменьшалось ограничение движений), отмечалось снятие функциональных блоков ПДС и ригидности отдельных паравертебрально расположенных мышц.

Среди пациентов с неврологическими проявлениями ЦД, получивших курс ПемП и СВИТ, отмечены более полное восстановление кожно-вегетативных дисфункций вегетативной нервной системы, улучшение церебральной гемодинамики по данным УЗДГ МАГ.

По окончании курса монофакторной физиотерапии хороший результат отмечался только в 12% случаев (табл. 2).

При анализе результатов лечения, оцененных как слабopоложительные, у пациентов с неврологическими проявлениями ЦД преобладали случаи с длительностью заболевания более 6 мес., реже – нестабильность 2-х и более ПДС, указания на травмы шейного и грудного отделов позвоночника. Слабоположительные результаты лечения пациентов с ПКД отмечены при поражениях 2-х и более межпозвоночных дисков, спинальном стенозе, наличии в анамнезе травмы поясничного отдела позвоночника или сочетанного поражения ДДП поясничного отдела и тазобедренного сустава.

При воздействии УЗ (механический, физико-химический и слабый тепловой эффект) наблюдаются расширение кровеносных и лимфатических сосудов, уменьшение степени выраженности воспалительной реакции. По нашим данным, под воздействием курса лечения УЗ более значимый терапевтический эффект наблюдался среди пациентов с рефлекторными болевыми синдромами ДП в сравнении с группой пациентов с компрессионной радикулопатией. При сочетанной терапии УЗ и СВИТ достоверных различий в результатах терапии у пациентов с вышеотмеченными неврологическими проявлениями ДП не наблюдалось. Вероятно, что под действием только УЗ-терапии в области компримированного корешка сохраняется возможность пролонгированного расширения кровеносных и лимфатических сосудов, что снижает темп противовоспалительных реакций в ПДС. В то время как при сочетанном применении УЗ и СВИТ последние усиливают фотомодифицирование крови в области воздействия, где она приобретает свойство сверхтекучести (вязкость крови уменьшается в 2–3 раза), что приводит к уменьшению выраженности компрессионного влияния на пораженные корешки спинного мозга в ПДС.

При воздействии магнитного поля происходит преимущественное развитие процессов торможения в ЦНС, отмечаются эффект седации, снятие психоэмоционального напряжения, улучшение микроциркуляции, стимулирующее действие на регенерацию травмированных тканей, нормализацию обмена веществ [7].

Таким образом, сочетанная аппаратная физиотерапия позволяет повысить терапевтическую эффективность на 25–30% по сравнению с монотерапией. При неврологических проявлениях ЦД более значимые положительные показатели были достигнуты при сочетанном применении ПемП и СВИТ на шейно-грудном уровне, УЗ и СВИТ – при неврологических проявлениях ПКД.

Литература

1. Агасаров Л.Г. Технологии восстановительного лечения при дорсопатиях. Учебное пособие. 2-е изд-е, перераб. и доп. М.: ИНФРА-М, 2010. 96 с.
2. Драверт П.Р. Особенности церебральной гемодинамики у больных с синдромом позвоночной артерии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 1. С. 20–24.
3. Боголюбов В.М. Общая физиотерапия: учебник / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. М. - СПб.: СПб., 1998. 480 с.
4. Deyo R., Mirza S., Martin B. Back pain and visit rates: estimates from U.S. national survey 2002 // Spine. 2006. Vol. 31. P. 2724–2727.
5. Бувальцев В.А., Бельх Е.Г., Сорокочиков В.А., Арсентьева Н.И. Использование шкал и анкет в вертебологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 111 (2–9). С. 51–56.
6. Горбунов Ф.Е., Сичинава Н.В., Масловская С.Г. и др. Вакуумная импульсная терапия в комплексном лечении дорсопатий: Мат-лы IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 2006. С. 249–250.
7. Плетнев А.С., Савицкий В.П., Португалов С.Н., Плетнев С.В. Влияние импульсной низкочастотной магнитотерапии на повышение физической работоспособности // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2009. № 2. С. 40–41.

Применение препаратов Персен® и Персен® Ночь при кратковременной инсомнии у пациентов, страдающих расстройствами адаптации или коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами

Профессор **А.П. Рачин**

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

Для цитирования. Рачин А.П. Применение препаратов Персен® и Персен® Ночь при кратковременной инсомнии у пациентов, страдающих расстройствами адаптации или коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами // РМЖ. 2016. № 7. С. 460–463.

Результаты клинико-эпидемиологических исследований показывают, что коморбидные тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) при инсомнии встречаются с частотой от 65% до 100% [1]. В то же время актуальность целенаправленного изучения сочетания нарушений сна и коморбидных расстройств обусловлена тем фактом, что данное состояние отражает особенности общего невротического состояния и тем самым предоставляет дополнительные возможности решения диагностических и терапевтических вопросов [2–4].

Существует точка зрения, что коморбидные расстройства при нарушениях сна, с одной стороны, следует рассматривать как типичное проявление в клинической картине нарушений невротического круга, а с другой – первично возникшая инсомния при прогрессировании и отсутствии своевременной терапии, в свою очередь, нередко является пусковым механизмом, обуславливающим присоединение иных невротических расстройств или другой формы психической патологии [5].

Современные подходы к анализу инсомнических нарушений подразумевают существование кластера гетерогенных состояний и фокусируются преимущественно на феноменологической квалификации их особенностей [6]. При этом проблема инсомний в целом ряде ее аспектов (структура коморбидных соотношений, закономерности динамики в зависимости от структуры общего невротического состояния) изучена недостаточно [2]. Вместе с тем клинический прогноз, равно как и выбор методов терапии инсомнических нарушений, зависят от интегративной оценки целого ряда факторов, включая как сопутствующие коморбидные расстройства, так и нозологическую принадлежность заболевания [7–9]. Таким образом, вопросы клинической квалификации инсомний и коморбидных расстройств, их типологии, изучения динамики психического состояния до сих пор остаются актуальными [1, 3].

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного клинико-психологического анализа эффективности и безопасности применения препаратов Персен® и Персен® Ночь в среднесуточных дозировках при кратковременной инсомнии (пре- и интрасомнии) у пациентов, страдающих расстройствами адаптации или коморбидными ТДР [4, 10].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст – 42,4±6,9 года, 34 мужчины, 26 женщин), страдающих кратковременной инсомнией (вариант пре- и интрасомния) на фоне нарушений адаптации или коморбидных ТДР.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы:

– 1-я группа – 30 пациентов (18 мужчин, 12 женщин, средний возраст – 42,1 года), страдающих кратковременной инсомнией (вариант пре- и интрасомния) на фоне нарушений адаптации или коморбидных ТДР, у которых терапия проводилась по схеме 1: Персен® внутрь, запивая водой, независимо от приема пищи, по 2 табл./сут за 30 мин перед сном продолжительностью 4 нед.;

– 2-я группа – 30 пациентов (16 мужчин, 14 женщин, средний возраст – 41,7 года), страдающих кратковременной инсомнией (вариант пре- и интрасомния) на фоне нарушений адаптации или коморбидных ТДР, у которых терапия проводилась по схеме 2: Персен® Ночь по 1 капсуле (при необходимости – 2) за 1 ч перед сном продолжительностью 4 нед.

У всех пациентов, включенных в исследование, в зависимости от визита (начало терапии и через 30 дней) проводилось комплексное клиническое, неврологическое и психометрическое обследование с использованием таких шкал и опросников, как: визуально-аналоговая шкала (ВАШ), шкала самооценки качества сна, шкала оценки качества сна, шкала самооценки и оценки тревоги Спилбергера, шкала Бека.

Эффективность терапии оценивалась клиническими и психометрическими методами исследования через 4 нед. лечения препаратами Персен® и Персен® Ночь.

Пациент и исследователь обеспечивали общую оценку эффективности и переносимости исследуемого препарата конкретным больным по следующим градациям: эффективность (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, отсутствие эффекта); переносимость (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая). Во время каждого визита проводился общий осмотр с оценкой жизненно важных показателей. Данные о текущем медицинском состоянии вносились в индивидуальную регистрационную карту.

Статистическая обработка данных

Все индивидуальные карты пациентов были обработаны с помощью методов описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных – среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, а при анализе качественных переменных определялись частота и доля (в %) от общего числа. Статистический анализ осуществлялся в зависимости от распределения выборочной совокупности при помощи параметрических критериев Стьюдента и Фишера или непараметрических показателей Вилкоксона и Колмогорова – Смирнова с использованием пакета статистических программ Statistica и SAS, версия 8,12 Windows XP. Все статистические тесты были выполнены для двустороннего уровня статистической значимости (p) 0,05. Результаты проводимого статистического анализа представлены в виде таблиц и графиков.

Результаты исследования и обсуждение

В исследовании приняли участие пациенты, страдающие кратковременной инсомнией (вариант пре- и интрасомния) на фоне нарушений адаптации или коморбидных ТДР. Средняя продолжительность коморбидных ТДР на момент включения в исследование составила $24,5 \pm 8,5$ дня. Подавляющее большинство больных (76,5%) связывали начало инсомнии с психотравмирующей ситуацией (развод в семье, остро возникшие финансовые трудности или трудности на работе и другие обстоятельства).

Изучение динамики развития инсомний при коморбидных ТДР позволило условно выделить ее первичные и вторичные формы. Превалировала первичная форма инсомний – в 54,8% случаев невротическое расстройство манифестировало инсомническими проявлениями. В 23,5% случаев инсомния развивалась на фоне уже имеющейся невротической симптоматики (вторичная инсомния). В ряде случаев (11,7%) имело место одновременное развитие нарушений сна с основными тревожно-депрессивными симптомами.

У 63,4% пациентов в анамнезе отмечены эпизоды нарушения сна различной продолжительности: 1–5 дней (26,4%), 7–14 дней (73,6%). В остальных случаях обращение с жалобами на расстройства сна было первичным. Анализ показал, что большинство пациентов (76,2%) уже в преморбиде были склонны к субклинически выраженным тревожно-депрессивным коморбидным состояниям с последующим возникновением инсомнических расстройств в ответ на психогенную провокацию. Особенности нарушения цикла «сон – бодрствование» в подобных условиях были различными: нарушенное засыпание (62,2%), поверхностный сон с частыми пробуждениями (54,3%), «однократная» тотальная бессонница (4,2%). Указанные данные свидетельствуют о преобладании в выборке больных с конституциональной предрасположенностью к расстройствам сна.

Значительная часть обследованных (54,3%) ранее принимали препараты для лечения инсомнии: 42,4% употребляли снотворные средства, как правило, несистематически; в 9,3% случаев проводилось предшествующее курсовое лечение. Наиболее распространенными препаратами для лечения нарушений сна были Z-лекарства (золпидем, зопиклон) или бензодиазепиновые производные (34,3% наблюдений, основной препарат – феназепам и др.), а также антигистаминные (3,5%

– дифенгидрамин) или иные средства (13,5% – доксиламин, Персен® форте – 4,8%). Хорошая и средняя эффективность предшествующей терапии отмечалась у 46,3% больных, особенно на Z-лекарства (золпидем, зопиклон). 11,3% пациентов негативно оценивали эффективность проведенного ранее лечения бензодиазепиновыми или антигистаминовыми гипнотиками.

Определение преморбидных особенностей личности в исследуемой группе показало, что у 43,6% обследованных с инсомниями при невротических расстройствах определялись заострения отдельных черт характера – в частности, высокий уровень личностной тревожности. Полученные данные подтверждают сведения других авторов о существенной роли тревожно-мнительных черт личности в клинической синдромологии расстройств сна.

Клинически оформленные нарушения сна, выходящие на передний план в клинической картине невротического состояния, выявлялись у всех исследуемых больных. При анализе инсомнических расстройств в выборке выявлена такая закономерность, как одновременное предъявление большого числа разнообразных сомнологических жалоб, отражающих полиморфизм инсомнических нарушений. Однако в большинстве случаев только одна из сомнологических жалоб являлась основной, другие оказывались второстепенными. Наиболее частыми были жалобы на трудности засыпания вечером (72,4%), частые (более 3–4 за ночь) ночные пробуждения (62,3%), затруднение утреннего пробуждения (41,6%), дневная сонливость (39,6%), отсутствие чувства отдыха после ночного сна (35,1%), внезапные ночные пробуждения с затрудненным повторным засыпанием (28,3%). Статистически достоверных отличий между группами, а также по гендерному признаку до начала терапии выявлено не было.

Анализ связей между субъективными показателями структуры сна показал, что затрудненное утреннее пробуждение связано с длительностью засыпания ($p < 0,01$), а также отсутствием чувства отдыха после сна ($p < 0,01$).

Таким образом, установлено, что длительное засыпание существенным образом влияет на утреннее пробуждение, усугубляя проявления постсомнических нарушений.

Поверхностный сон достоверно коррелировал ($p < 0,05$) с отсутствием чувства отдыха после сна. Между длительностью сна и ощущением бодрости утром значимых связей не обнаружено. Выявлена связь между отсутствием «чувства сна» и субъективными утренними ощущениями (вялость, разбитость, раздражительность, головные боли). Установлено, что раннее окончательное пробуждение не сопровождается плохим самочувствием с утра. Субъективно пациенты этой группы в большинстве случаев отмечали с утра бодрость и работоспособность.

Исходя из полученных данных, можно констатировать, что пресомнические расстройства (а именно – длительное засыпание), а также затрудненное утреннее пробуждение ассоциируются с отсутствием чувства отдыха после сна. Напротив, утреннее самочувствие практически не связано с интрасомническими расстройствами.

Субъективными причинами, затрудняющими наступление сна, являлись в большинстве случаев (78,4%) переживания, связанные с преморбидной психогенной ситуацией (тягостные неприятные мысли, связанные с событиями минувшего дня), или причины соматического характера (алгические феномены или вегетативные расстройства). Отсутствие желания спать вызывало

тревожное ожидание сна. Часть пациентов испытывала страх не перед процессом засыпания непосредственно, а перед явлениями, которыми он сопровождался (аффективными, соматическими, вегетативными, мышечными и др.). У некоторых больных (8,9%) формировалось сверхценное отношение ко сну, которое фиксировалось в стойкий страх перед бессонницей. По мере персистирования пресомнических расстройств в клинической картине состояния выявлялись признаки астенизации с жалобами на нарушение способности к повседневным функциям из-за инсомнии.

В процессе проводимой терапии через 4 нед. нами выявлено достоверное улучшение качества сна по шкале визуальных аналогов с динамикой исследуемого параметра в 1-й группе с 3,2 до 7,4 балла, а во 2-й группе – с 3,1 до 7,3 балла (табл. 1).

В результате проведенного исследования подтвердились данные о наличии гипнотического эффекта у препаратов Персен® и Персен® Ночь.

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано, что Персен®, в состав которого входит валериана в дозе 50 мг, также оказывает снотворный эффект.

В то же время анализ данных показал определенные различия в эффективности изученных гипнотиков в отношении инсомнических проявлений. Количество респондеров различалось в зависимости от применяемого препарата. Так, при назначении препарата Персен® Ночь уже в 1-й день его приема выраженное улучшение зарегистрировано у 28,7% больных, а к окончанию терапии – у 71,2%. В группе больных, принимавших Персен®, выраженное улучшение в 1-й день лечения отмечено у 19,8% больных, а к окончанию терапии – у 69,8%.

Следует особо отметить, что Персен® Ночь в большей степени влиял на пресомнические и интрасомнические проявления – на скорость засыпания (к окончанию терапии – у 39,7% пациентов засыпание наступало через 10–15 мин), наличие поверхностного сна и количество ночных пробуждений. В то же время Персен® достоверно уменьшал ощущение невыспанности при пробуждении и представленность постсомнических расстройств, таких как дневная сонливость (табл. 2).

Таким образом, количество пациентов с выраженным улучшением было достоверно выше при назначении препарата Персен® Ночь, однако Персен® обладал более мягким действием и к окончанию 4 нед. терапии качество сна у пациентов сравниваемых групп достоверно не отличалось по ВАШ. Применение препарата Персен® Ночь характеризуется быстротой наступления

снотворного эффекта, влиянием на положительную динамику пре- и интрасомнических расстройств, в то время как Персен® способствует регрессу постсомнических проявлений инсомнии.

В процессе исследования нами показано достоверное снижение уровня реактивной тревожности после проведенного лечения в сравниваемых группах (до и после лечения). В 1-й группе (Персен®) средний балл показателя реактивной тревожности после лечения по шкале Спилбергера – Ханина составил $36,2 \pm 1,78$, что достоверно ниже, чем до лечения ($42,2 \pm 1,21$), и соответствует умеренной степени тревожности.

Во 2-й группе (Персен® Ночь) средний балл реактивной тревожности после лечения ($34,7 \pm 1,58$) был также достоверно ниже, чем до лечения ($41,9 \pm 1,37$), и также расценен как умеренный.

Оценивая результаты исследования, следует констатировать факт наличия статистически достоверного противотревожного эффекта препаратов Персен® и Персен® Ночь через 4 нед. терапии инсомнии и коморбидных ТДР. Также следует обратить особое внимание на то, что Персен® Ночь без статистически достоверной разницы обладает более выраженным противотревожным эффектом. Если в 1-й группе (Персен®) реактивная тревожность после терапии составила 36,2 балла, то во 2-й группе (Персен® Ночь) – 35,7 балла соответственно.

Преимущество препарата Персен® Ночь по противотревожному эффекту, вероятно связано с большей дозой валерианы (125 мг) в сравнении с 50 мг данного лекарственного средства в препарате Персен®.

При сравнении данных, полученных с помощью шкалы Бека, выявлено достоверное уменьшение среднего балла в обеих группах. В 1-й группе средний балл составил после лечения $11,3 \pm 0,63$, до лечения – $18,6 \pm 1,01$, во 2-й группе – $11,7 \pm 0,68$, до лечения – $18,8 \pm 1,24$. В 1-й группе у 6 пациентов выявлен клинически значимый уровень депрессии (13,3%), во 2-й группе – у 4 пациентов (8,9%).

Таким образом, после лечения отмечается достоверное снижение количества пациентов с депрессией, а также среднего балла по шкале Бека в исследуемых группах (табл. 3, рис. 1).

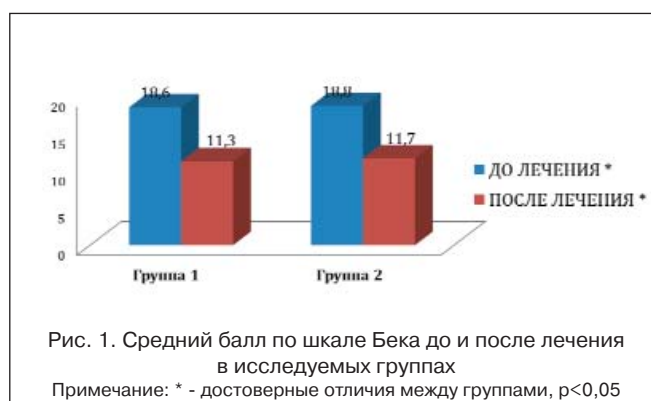


Таблица 1. Динамика качества сна по визуальной аналоговой шкале самооценки

Группы	До лечения	После лечения
Группа 1 (Персен®)	$3,2 \pm 0,27^*$	$7,4 \pm 0,43$
Группа 2 (Персен® Ночь)	$3,1 \pm 0,24^*$	$7,3 \pm 0,54$

Примечание: * - достоверные отличия между группами, $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика качества сна в процессе терапии пациентов, страдающих инсомнией и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами

Препараты	Персен®		Персен® Ночь	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Невозможность заснуть более 30 минут	71,9%*	19,7%*	72,9%*	7,8%*
Засыпание через 10–15 минут после отхода ко сну	3,8%*	17,4%*	4,3%*	39,7%*
Ночные пробуждения (более 3–4 за ночь)	62,4%*	14,3%*	62,2%*	9,6%*
Чувство невыспанности после ночного сна	35,8%*	9,4%	34,4%*	12,5%
Дневная сонливость	16,4%*	4,5%	16,7%*	6,3%

Примечание: * - достоверные отличия между группами, $p < 0,05$.

Таблица 3. Количество пациентов с депрессией до и после лечения

Группы пациентов	До лечения	После лечения
Группа 1 (Персен®)	14 (31,1%)	6 (13,3%)
Группа 2 (Персен® Ночь)	15 (38,5%)	4 (8,9%)

Таблица 4. Оценка эффективности препаратов Персен® и Персен® Ночь по мнению пациентов и врачей

	Персен®	Персен® Ночь
Пациенты	Оценка «хорошая» – 93,3%	Оценка «хорошая» – 93,3%
Врачи	Оценка «хорошая» – 96,7%	Оценка «хорошая» – 96,7%

Таблица 5. Оценка безопасности препаратов Персен® и Персен® Ночь по мнению пациентов и врачей

	Персен®	Персен® Ночь
Пациенты	Оценка «хорошая» – 93,3%	Оценка «хорошая» – 93,3%
Врачи	Оценка «хорошая» – 96,7%	Оценка «хорошая» – 96,7%

Таким образом, в проведенном нами исследовании показан статистически достоверный антидепрессивный эффект препаратов Персен® и Персен® Ночь на протяжении 4 нед. терапии инсомнии и коморбидных ТДР. Данный эффект ранее в научной литературе не обсуждался [11]. Статистически достоверной разницы по антидепрессивному эффекту между сравниваемыми препаратами не обнаружено, что, видимо, связано с антидепрессивными свойствами компонентов (вероятно, мяты перечной или Melissa), состав которых в исследуемых препаратах одинаков (по 25 мг соответственно).

У 1 пациента, принимавшего Персен®, отмечалось высыпание, напоминающее контактный дерматит, в подмышечных впадинах, у 1 пациента, принимавшего Персен® Ночь, отмечалось снижение концентрации внимания. Нежелательные явления были расценены как, возможно, связанные с приемом исследуемого препарата, но не требовали его отмены и самостоятельно исчезли спустя несколько дней после начала приема. Безопасность и переносимость обоих препаратов оценены как хорошие (табл. 4, 5).

Выводы

1. Инсомнические расстройства клинически гетерогенны и регистрируются в качестве стержневых нарушений при коморбидных ТДР.

2. Динамика отдельных качественных и количественных характеристик нарушений сна при терапии препаратами Персен® и Персен® Ночь обнаруживает тенденцию к положительному обратному развитию. При этом действие препарата Персен® Ночь в отношении проявлений инсомнии более выражено.

3. При назначении препаратов Персен® и Персен® Ночь наблюдается тенденция к обратной динамике коморбидных ТДР [12, 13].

4. Персен® и Персен® Ночь обладают благоприятным профилем эффективности и безопасности, что позволяет использовать данные безрецептурные лекарственные препараты у пациентов, страдающих инсомнией и коморбидными ТДР [14, 15].

Литература

1. Мионов С.П., Щепин О.П., Романов А.И., Максимова Т.М. Концептуальная и экспериментальная проработка эпидемиологии нарушений сна у населения России. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1998. № 5. С. 17–23
2. Воробьева О.В. Стресс и расстройства адаптации // Медицинский вестник. 2009. № 25–26. С. 1–2.
3. Мальмберг С.А., Огурцова Е.А. Эффективность препарата Персен при субпороговых тревожных расстройствах у подростков // Consilium medicum. Педиатрия. 2008. № 2. С. 31–35.
4. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. 2008. № 8. С. 27–30.
5. Чекман И. Сон и бодрствование. Бессонница и снотворные средства // Аптека. 2000. № 47. С. 1–2.
6. Saeed S.A., Bloch R.M., Antonacci D.J. Herbal and dietary supplements for treatment of anxiety disorders // Am. Fam. Physician. 2007. Vol. 76 (4). P. 549–556.
7. Барнаулов О.Д., Поспелова М.Л. Фитотерапия в неврологии. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 320 с.
8. Квашнина Л.В., Майдан И.С. Возможности использования комплексного фитопрепарата Персен в клинической практике // Здоров'я України. 2010. № 6. С. 27.
9. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability // J Psychopharmacol. 2005. Vol. 19 (4). P. 414–421.
10. Wheatley D. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination // Hum Psychopharmacol. 2001. Vol. 16 (4). P. 353–356.
11. Kennedy D.O., Little W., Haskell C.F. et al. Anxiolytic effects of a combination of Melissa officinalis and Valeriana officinalis during laboratory induced stress // Phytother Res. 2006. Vol. 20 (2). P. 96–102.
12. Bhattacharyya D., Jana U., Debnath P.K. et al. Initial exploratory observational pharmacology of Valeriana wallichii on stress management: a clinical report // Nepal Med Coll J. 2007. Vol. 9 (1). P. 36–39.
13. Kinrys G., Coleman E., Rothstein E. Natural remedies for anxiety disorders: potential use and clinical applications // Depress. Anxiety. 2009. Vol. 26 (3). P. 259–265.
14. Donath F., Quispe S., Diefenbach K. et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality // Pharmacopsychiatry. 2000. Vol. 33 (2). P. 47–53.
15. Lakhan S.E., Vieira K.F. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review // Nutr. J. 2010. Vol. 9. P. 42.

Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты

К.м.н. А.А. Пилипович

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Для цитирования. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты // PMЖ. 2016. № 7. С. 464–468.

На сегодняшний день патология опорно-двигательного аппарата обуславливает подавляющее большинство жалоб, предъявляемых пациентами врачам общей практики. Эти заболевания могут резко ухудшать качество жизни человека и довольно быстро приводят к его полной инвалидизации, представляя не только медицинскую, но и большую социально-экономическую проблему. В рамках данной группы остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, которое преимущественно поражает людей старше 45 лет (до 80% лиц старше 65 лет) [1]. По данным ВОЗ, от ОА страдает около 4% населения земного шара. Заболеваемость ОА в России составляет 580 на 100 тыс. населения [2]. За последнее время ежегодная первичная заболеваемость ОА увеличилась более чем на 20%, а количество зарегистрированных больных превышает 2,6 млн [3].

ОА – это хроническое медленно прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, причиной которого является поражение хрящевой ткани суставных поверхностей (гиалиновый хрящ) и субхондральной кости, кроме того, выявляются патологические изменения в окружающих мягких тканях. Хотя этот процесс может развиваться в любых костно-суставных структурах, чаще всего страдают коленные и тазобедренные суставы, а также суставы больших пальцев ног, чуть реже – голеностопные суставы и дистальные межфаланговые суставы пальцев рук.

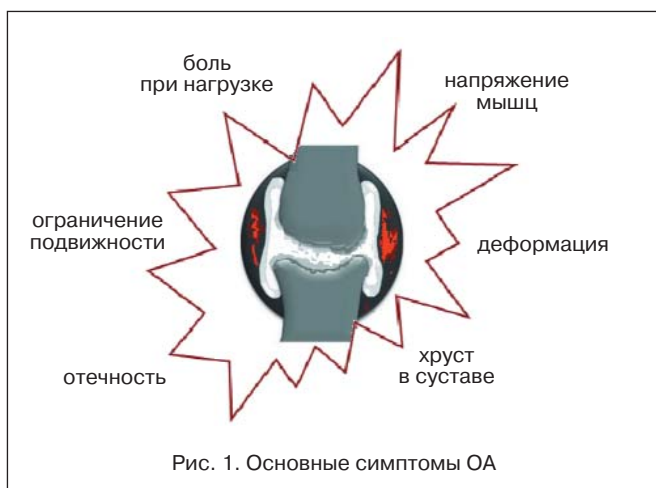
Основные клинические проявления ОА – постепенно нарастающая боль и деформация суставов, приводящие к ограничению подвижности и функциональной недостаточности [4]. Боль обычно появляется при движении и утихает в покое, но по мере развития патологического процесса она усиливается, начинает мучить постоянно, появляется в ночные часы. Болевые ощущения обычно сопровождаются грубым хрустом в

пораженном суставе, возникающем при трении разрушающихся суставных поверхностей, и утренней скованностью. По мере прогрессирования заболевания амплитуда движения в суставе снижается. Это связано с уменьшением суставной щели, развитием остеофитов и спазмом мышц, окружающих поврежденный сустав. Из-за деформации костей, сочленяющих сустав, разрастания остеофитов и скопления внутрисуставной жидкости (синовит) форма сустава изменяется. Искривленные места могут принимать странные очертания «лебединой шеи», «пуговичной петли» и пр. Итогом прогрессирования ОА является разрушение сустава с формированием анкилоза – полной неподвижности. Характерные симптомы ОА представлены на рис. 1.

Причины возникновения ОА. На сегодняшний день ОА считается мультифакториальным и полиэтиологическим заболеванием. К основным факторам риска возникновения ОА относят пожилой возраст, женский пол и суставные перегрузки (чрезмерную физическую активность, ожирение). Выделяют 2 основные формы остеоартроза: первичный (идиопатический) ОА с неясной этиологией и вторичный ОА, возникающий в уже пораженном суставе на фоне различных заболеваний (табл. 1).

Таблица 1. Основные формы остеоартроза

Первичный остеоартроз	Вторичный остеоартроз
А. Локализованный: • суставы кистей • суставы стоп • коленные суставы • тазобедренные суставы • позвоночник • другие суставы	А. Посттравматический и профессиональный
	Б. Врожденные, приобретенные заболевания или эндемические заболевания (синдром гипермобильности, урсовская болезнь и др.)
Б. Генерализованный (3 группы суставов и более): • с поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов • с поражением крупных суставов • эрозивный	В. Метаболические болезни: болезнь Гоше, болезнь Вильсона, охроноз, гемохроматоз
	Г. Эндокринопатии: акромегалия, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет
	Д. Болезнь отложения кальция
	Е. Непропатии (болезнь Шарко)
	Ж. Другие заболевания: ревматоидный артрит, болезнь Педжета, аваскулярный некроз и пр.



Патофизиология ОА изучена далеко не полностью. Очевидно, что в его развитии принимает участие целый ряд факторов, взаимодействующих между собой на биохимическом и механическом уровне, что и приводит к возникновению и прогрессированию заболевания [5].

Хрящ – основной компонент сустава, подвергающийся дегенерации при ОА; вместе с ним страдают и другие субхондральные, капсульные, синовиальные и околосуставные структуры [6, 7]. Суставной хрящ состоит из матрикса и погруженных в него хондроцитов. Матрикс в свою очередь содержит 2 главные макромолекулы: гликозамины (протеогликаны) и коллаген. ОА характеризуется снижением содержания коллагена и протеогликанов, структура и биомеханические свойства внеклеточного матрикса нарушаются. В частности, потеря гликозаминов приводит к снижению сопротивления матрикса воздействию физической нагрузки, и поверхность хряща становится чувствительной к повреждению.

Основные патологические процессы, приводящие к разрушению хряща, происходят в хондроцитах: чрезмерное местное высвобождение протеолитических ферментов (металлопротеиназ, разрушающих матрикс) и прогрессивное замедление репарации хряща приводят к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса. Кроме того, на хондральном уровне синтезируется широкий спектр биоактивных молекул: провоспалительных цитокинов IL-1, -8, -17, -18 и TNF- α , свободных радикалов (NO), фактор роста (TGF- β), липидные медиаторы (простагландин E2, лейкотриен B4) [8]. Этот воспалительный компонент сосуществует и усиливает дегенеративные механизмы. Воспаление развивается в первую очередь в синовиальной оболочке. Синовиальная мембрана выполняет фильтрацию строительного материала хряща — гиалуриновой кислоты, т. е. предохраняет вымывание последней из полости сустава. Нарушение биохимического состава синовиальной жидкости приводит к прогрессированию дегенерации хряща. Таким образом, страдают все структуры сустава: обнаруживаются дегенерация хряща, его патологическая гипертрофия и кальцификация, формируются костные выросты – остеофиты, происходит склероз субхондральной кости, истончается и повреждается мениск (рис. 2) [9].

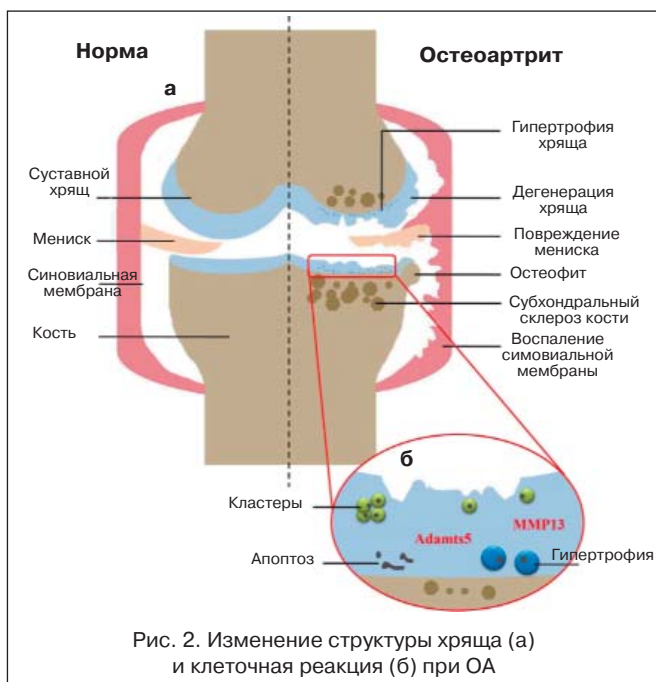


Рис. 2. Изменение структуры хряща (а) и клеточная реакция (б) при ОА

Хондроциты вблизи поверхностного слоя хряща образуют кластеры, а в глубоких слоях подвергаются апоптозу. Пролиферация хондроцитов активизируется, но не может противостоять преобладающей катаболической активности. Хондроциты производят деструктивные ферменты – ADAMTS5, MMP13.

Исходя из вышеописанных механизмов, ведущими направлениями борьбы с ОА считаются модуляция воспаления, регуляция метаболизма хондроцитов и стимуляция синтеза хряща [10]. К сожалению, даже при условии постоянного лечения значительное число пациентов продолжают страдать от хронического болевого синдрома.

Структурные изменения при ОА принято подразделять на 4 рентгенологические стадии (классификация ОА по Kellgren – Lawrence) [11]:

- 0 стадия – отсутствие рентгенологических признаков;
- I стадия (сомнительный) – сомнительное сужение суставной щели, возможны остеофиты;
- II стадия (мягкий) – определенные остеофиты и сомнительное сужение суставной щели;
- III стадия (умеренный) – умеренные остеофиты, определенное сужение суставного пространства, возможная деформация костей;
- IV стадия (тяжелый) – большие остеофиты, сужение суставного пространства, тяжелый остеосклероз, определенная деформация костей.

Патогенез хронического болевого синдрома при ОА наряду с ноцицептивными включает и дисфункциональные механизмы, которые не всегда учитываются при терапии.

Долгое время считалось, что боль при ОА обусловлена исключительно воспалительно-дегенеративными изменениями в суставе, т. е. носит ноцицептивный характер. Источниками этой боли являются синовиальная оболочка, кость и мягкие ткани, окружающие сустав. Дегенеративные изменения хрящевой и костной ткани, а также локальное воспаление провоцируют выработку целого ряда медиаторов, вызывающих дальнейшее повреждение тканей и активацию ноцицепторов. Ноцицептивный тип боли терапевтически чувствителен к морфину, другим наркотическим и ненаркотическим анальгетикам. Соответственно, терапия таких болей чаще всего проводится нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), эффективно действующими на воспалительные механизмы.

Однако для ряда пациентов такая терапия оказывается недостаточной. Кроме того, как известно, существует расхождение между степенью выраженности патологического процесса, в частности рентгенологической стадией, и интенсивностью боли, которые не взаимосвязаны напрямую. Это свидетельствует об участии в формировании болевого синдрома при ОА, как и любого хронического болевого синдрома, центральных дисфункциональных механизмов (изменения нисходящих антиноцицептивных систем и центральной сенситизации). На медиаторном уровне в развитии хронической боли ведущую роль играет дисбаланс серотонина и норадреналина. Поэтому для терапии дисфункционального типа болей необходимо применять препараты центрального действия, способные устранить серотонинергический и адренергический дисбаланс, т. е. прежде всего трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Эффективны также антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), поскольку они способны уменьшить центральную сенситизацию.

Лечение ОА должно быть комплексным и включает нефармакологические, фармакологические и хирургические методы (табл. 2).

Лекарственная терапия ОА ведется одновременно по нескольким направлениям: уменьшение боли, снятие воспаления и попытки замедления дальнейшей дегенерации хрящевой ткани [12]. Препараты, применяемые для этих целей, принято называть симптом-модифицирующими препаратами (SMOADS) [13]. Существуют 2 основные группы SMOADS:

1. Быстродействующие препараты, включая анальгетики, НПВП, внутрисуставные глюкокортикоиды и опиоиды.

2. Медленнодействующие препараты, или SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis).

Что касается первой группы, то препаратами выбора считаются парацетамол и НПВП [14]. НПВП широко применяются в клинической практике, т. к. оказывают сразу и анальгетический, и противовоспалительный эффект: снимают боль, отек и гиперемию. Однако эти препараты неоднозначно влияют на метаболизм хряща, снижая синтез протеогликанов, коллагена и гиалуроновой кислоты, они могут способствовать прогрессированию дегенерации. Кроме того, НПВП имеют ряд побочных эффектов. Как известно, действие НПВП основано на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ существует в двух формах: ЦОГ-1, постоянно присутствующая во всех тканях, и ЦОГ-2, синтезирующаяся на фоне воспаления. Большинство НПВП и ненаркотических анальгетиков ингибируют оба вида ЦОГ. Блокирование ЦОГ-1 обуславливает основные побочные эффекты, среди которых на первом месте стоит поражение ЖКТ на всем его протяжении (стоматит, эзофагит, гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, энтерит, колит, проктит) с возможностью развития кровотечений. При выборе анальгетика следует руководствоваться не только эффективностью, но и безопасностью применения препарата, тем более что пациенту предстоит длительное применение обезболивающего средства [15]. Поэтому предпочтение отдается группе НПВП селективного действия, имеющей менее выраженное негативное влияние на

ЖКТ. В России зарегистрированы 3 группы селективных ингибиторов ЦОГ-2:

- производные сульфонанилидов – нимесулид;
- представители коксибов – целекоксиб, валдекоксиб;
- производные оксикамов – мелоксикам.

Не следует, однако, забывать, что постоянное применение даже селективных НПВП имеет свои недостатки. Наиболее угрожающим является повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (усиление гипертонии и сердечно-сосудистой недостаточности), что особенно касается пожилых пациентов с соответствующей сопутствующей патологией [15]. Кроме того, по мере хронизации боли применение НПВП становится все менее эффективным, т. к. в процессе формирования боли начинают преобладать центральные патофизиологические механизмы [16].

Внутрисуставные глюкокортикоиды и опиоиды применяются только в ситуациях, когда препараты первой линии неэффективны. Использование препаратов этой группы зависит от их профиля безопасности, согласия пациента, экономической составляющей и других факторов, характерных для конкретного больного.

Терапия ОА – длительный, практически пожизненный процесс, и особое внимание в процессе лечения уделяется предотвращению дальнейшего развития заболевания, разработке мер, направленных на восстановление структурного и функционального повреждения. Для этих целей применяют препараты группы SYSADOA. Симптом-модифицирующее действие SYSADOA развивается более медленно, чем у препаратов первой группы, они имеют выраженное последствие, т. е. эффект сохраняется еще 4–8 нед. и более после прекращения терапии. Препараты этой группы обладают структурно-модифицирующим действием и замедляют прогрессирование заболевания, поэтому их рассматривают в качестве патогенетического базисного лечения ОА.

SYSADOA состоят из биологически активных (хондромодулирующих, хондропротективных) компонентов хрящевой ткани, необходимых для построения и обновления суставного хряща. К ним относятся:

- предшественники хрящевого матрикса (глюкозамин, хондроитин и гиалуроновая кислота);
- модуляторы цитокинов (диацереин и ингибиторы металлопротеиназ).

Наиболее изученными на сегодняшний день хондропротективными веществами являются хондроитин и глюкозамин. Хондроитин вырабатывается хрящевой тканью суставов и входит в состав суставной жидкости. Он способствует отложению кальция в костях, укрепляет соединительнотканые структуры хряща, сухожилий, связок, кожи, способствует регенерации хряща. Сохраняя воду в толще хряща, он повышает прочность соединительной ткани. Именно хондроитин ингибирует специфические ферменты, разрушающие соединительную ткань. Глюкозамин является необходимым компонентом гликозаминогликанов и суставной жидкости, стимулирует синтез в хондроцитах и снижает катаболизм, его недостаточность ухудшает качество синовиальной жидкости и может вызвать хруст в суставах [17]. С возрастом, в результате нейродегенеративных процессов, естественный синтез этих веществ снижается, и с помощью SYSADOA возможно их восполнение.

Накоплена уже достаточная доказательная база, свидетельствующая об эффективности, безопасности SYSADOA и о необходимости их применения в плане долгосрочного лечения и профилактики развития ОА [18, 19]. Они способны влиять на метаболизм костной и хрящевой ткани и стимулировать ее регенерацию, обладают уме-

Таблица 2. Терапия остеоартроза

1. Управление факторами риска и нефармакологическое воздействие • Образование • Вспомогательные средства для ходьбы • Протекция сустава • Постуральная гигиена • Физическая активность • Контроль веса	
2. Симптом-модифицирующие препараты (SMOADS)	
А. Быстрого действия • Парацетамол • НПВП • Опиоиды • Внутрисуставные кортикостероиды	Б. Медленного действия (SYSADOA) • Глюкозамин • Хондроитин • Гиалуроновая кислота • Диацереин
3. Препараты, действующие на центральные механизмы боли • Антидепрессанты • Антikonвульсанты	
4. Инвазивные методы • Лаваж сустава • Хирургическое лечение	

ТЕРАФЛЕКС®



Последовательная помощь суставам:
уменьшение боли, улучшение подвижности!¹

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

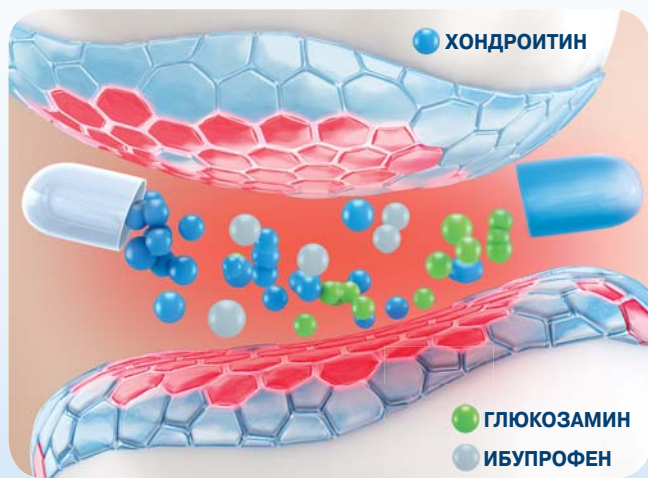
- уменьшение боли с первых дней применения¹
- одновременно обезболивающий и хондропротективный эффект²
- увеличение приверженности пациентов терапии¹



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

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

2 дней
2 капсулы 3 раза в сутки*



ТЕРАФЛЕКС®:

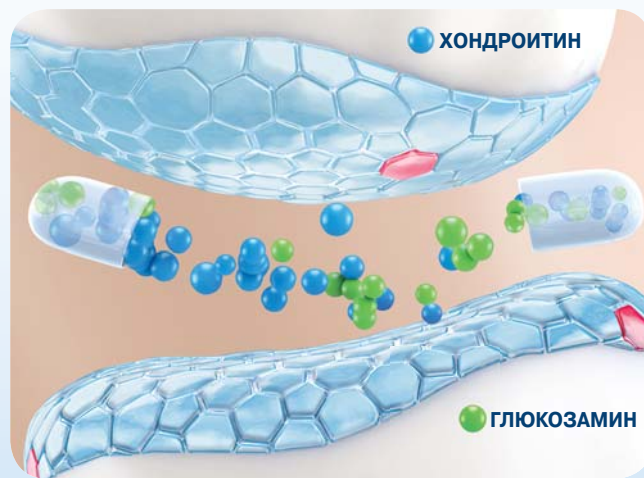
- комбинация эффективных доз глюкозамина и хондроитина³
- замедление прогрессирования остеоартроза³
- уменьшение приема НПВС⁴



Терафлекс® 1 капсула содержит:

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

9 дней
1 капсула 2-3 раза в сутки**



Реклама

Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: 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, к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (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 гиперкальциемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Тяжелая сердечная недостаточность, 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. Способ применения и дозы: Взрослым применять по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недели. Дальнейшее применение препарата следует согласовывать с врачом. Подробная информация в полной инструкции по применению. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс®. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: 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. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 15 лет первые три недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 месяцев. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится. Возможны нарушения функции со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции.

1. Занова Е.В., Глюкозамин и хондроитина сульфат с терапией остеоартроза, Эффективная фармакотерапия, Ревматология, травматология и ортопедия № 2 (52) | 2013. 2. Инструкция по применению препарата Терафлекс Адванс. 3. Лыгина Е.В., Мирошниченко С.В., Якушин С.С., Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, РМЖ, Неврология и психиатрия, № 10, 2014. 4. Инструкция по применению препарата Терафлекс.

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02

L.RU.MKT.CC.03.2016.1150

Реклама

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

ренным обезболивающим и противовоспалительным действием и лишены характерных для НПВП побочных эффектов. Вне обострения рекомендуется монотерапия SYSADOA. При обострении процесса и выраженном болевом синдроме рекомендуется комбинирование SYSADOA с НПВП, т. к. анальгетическое действие последних развивается гораздо быстрее. Совместное применение позволяет снизить дозу НПВП и тем самым предотвратить ряд нежелательных побочных эффектов [20].

Среди хондропротекторов большой популярностью пользуются комбинированные препараты хондроитин сульфата и глюкозамина (например, **Терафлекс**). Их преимущество заключается в сочетании 2-х активных ингредиентов: хондроитина сульфата и глюкозамина в эффективных дозировках. Они являются синергистами и при совместном применении дополняют и усиливают действие друг друга. Хондроитин сульфат и глюкозамин (Терафлекс) замедляют процессы естественного (профилактика) и патологического (терапия артроза) разрушения хрящевой ткани. Препарат улучшает внутреннюю структуру хондроцитов и активизирует их деятельность. Механизм его действия связан с:

- активацией синтеза протеогликанов;
- угнетением действия ферментов, разрушающих гиалиновый хрящ;
- увеличением выработки синовиальной жидкости;
- уменьшением вымывания кальция из костей и улучшением фосфорно-кальциевого обмена, т. е. укреплением костной ткани.

Клинически действие препарата проявляется уменьшением болей в области сустава и увеличением объема движений в суставе. Но главное его свойство – замедление дальнейшего прогрессирования заболевания.

Показанием для назначения хондроитин сульфата и глюкозамина (Терафлекса) является любая патология опорно-двигательного аппарата, связанная с дегенеративными изменениями в хрящевой ткани (ОА и остеохондроз). Назначать препарат нужно как можно раньше – при появлении первых признаков заболевания (скрипа, хруста, болевых ощущений). Хондроитин сульфат и глюкозамин (Терафлекс) выпускается в нескольких формах, что обеспечивает удобство применения и максимально удовлетворяет потребности пациента:

- хондроитин сульфат и глюкозамин (Терафлекс) в капсулах для базисной терапии;
- хондроитин сульфат и глюкозамин (Терафлекс Адванс) в капсулах для лечения обострений болевого синдрома;
- хондроитин сульфат и глюкозамин (Терафлекс М) крем для местного применения.

Лечение рекомендуется начинать с препарата хондроитин сульфат и глюкозамин для купирования болевого синдрома (Терафлекс Адванс), который быстро оказывает анальгетическое действие и одновременно начинает стимулировать обновление хрящевой ткани. Терафлекс Адванс помимо хондроитина и глюкозамина дополнительно содержит НПВП ибупрофен, который оказывает быстрое обезболивающее и противовоспалительное действие [21] и более безопасен, чем другие НПВП. При совместном приеме глюкозамина и ибупрофена их взаимодействие позволяет добиться снижения дозы последнего в 2 раза, сохранив обезболивающий эффект, что, безусловно, важно для безопасности лечения. Капсулы хондроитин сульфата и глюкозамина для купирования болевого синдрома (Терафлекс Адванс) просты в применении и меньше таблеток раздражают ЖКТ. Рекомендуется принимать по 2 капсулы 3 р./сут, длительность приема – до 3 нед. Однако курс можно сократить при достижении желаемого ре-

зультата и перейти на прием базового препарата хондроитин сульфата и глюкозамина (Терафлекс), не содержащего НПВП (по 2–3 капсулы/сут 3 мес.) для продления обезболивающего эффекта и защиты хряща. Возможно также местное применение крема хондроитин сульфата и глюкозамина (Терафлекс М).

Нефармакологические методы лечения и профилактики дальнейшего развития ОА обязательно должны применяться наряду с фармакологическими препаратами. Речь идет о контроле за факторами риска и развитием сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, диабет, за состоянием в период менопаузы. Обучение пациентов правильному поведению и соблюдению постуральной гигиены, снижению нагрузки на больной сустав, адекватная физическая активность, защита суставов и физиотерапия, а также контроль веса являются важнейшими инструментами борьбы с травматизацией суставов и болевым синдромом [22, 23].

Снижение нагрузки на пораженный сустав замедляет дегенеративные процессы. Применение супинаторов, трости или костыля облегчает нагрузки при ходьбе. Не рекомендуются длительная ходьба, ношение тяжестей, обувь на высоком каблуке. Индивидуально подобранная лечебная физкультура позволяет увеличить двигательную активность и уменьшить болевой синдром. Физические упражнения проводятся без статических нагрузок (сидя, лежа, в бассейне), несколько раз в течение дня по 10–15 мин, медленно, плавно, постепенно увеличивая нагрузку, без боли. Необходимым моментом является снижение веса при ожирении (целевой индекс массы тела составляет 18,5–25 кг/м²), чему также способствует ЛФК, кроме того, назначается диета с пониженным содержанием животных жиров и включением в меню рыбы, морепродуктов, свежих овощей и фруктов.

Хирургическое лечение используется на поздних стадиях ОА. При неэффективности консервативного лечения, выраженных деформациях сустава с болевым синдромом проводят артропластику или эндопротезирование сустава. Поскольку ОА не является жизнеугрожающим заболеванием, окончательное решение о необходимости хирургического вмешательства всегда остается за пациентом.

В настоящее время к патофизиологическим механизмам развития ОА относят не только механическое поражение сустава и дегенеративный процесс, но и сопутствующее хроническое воспаление, которое способствует разрушению гиалинового хряща [24]. В патологический процесс вовлекаются не только хрящевые структуры, но и все компоненты сустава [25], а также структуры центральной нервной системы, связанные с формированием болевого синдрома.

Понимание патогенетических механизмов развития заболевания вносит коррективы в классические схемы терапии, но применение НПВП и хондропротекторов остается в центре внимания практикующих врачей.

Литература

1. Salazar J., Bello L., Ch vez M. et al. Glucosamine for Osteoarthritis: Biological Effects, Clinical Efficacy, and Safety on Glucose Metabolism // *Arthritis*. 2014. P. 432–463.
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Современные клиничко-фармакологические подходы к лечению остеоартроза: место комбинированных препаратов (хондроитин + глюкозамин) // *Медицинский совет. Неврология*. 2013. С. 66–74.
3. Туровская Е.Ф., Филатова Е.Г., Алексеева Л.И. Дисфункциональные механизмы хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом // *Лечение заболеваний нервной системы*. 2013. № 1. С. 21–28.

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

На приеме у невролога сложный пациент: как преодолеть коморбидность

Профессор **Г.Н. Бельская, Д.А. Сергиенко, к.м.н. Е.И. Лузанова,**
к.м.н. Л.Д. Макарова, к.м.н. С.Б. Степанова, Н.И. Писарев

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск

Для цитирования. Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Лузанова Е.И., Макарова Л.Д., Степанова С.Б., Писарев Н.И. На приеме у невролога сложный пациент: как преодолеть коморбидность // РМЖ. 2016. № 7. С. 469–472.

Сопутствующая патология, выявляемая благодаря совершенствованию диагностических возможностей, присутствует в большинстве клинических случаев. В отечественных работах сосуществование болезней нередко описывают как сочетанные, сопутствующие, ассоциированные состояния и заболевания. В зарубежной научной литературе чаще применяют термины «коморбидные состояния» или «коморбидные заболевания» (*comorbid conditions, comorbid diseases*), «коморбидность» (*comorbidity*) [1].

Это понятие, появившись сравнительно недавно, привлекает все большее внимание врачей различных специальностей, поскольку лечение пациента от «профильного заболевания» узкими специалистами, без учета имеющейся у него приобретенной на протяжении жизни патологии, оказывается эффективным далеко не всегда.

Термин «коморбидность» (лат. *co* – вместе + *morbus* – болезнь) был предложен в 1970 г. A.R. Feinstein – американским исследователем и эпидемиологом, оказавшим значительное влияние на технику проведения клинических исследований. Явление коморбидности профессор Feinstein продемонстрировал на примере больных острой ревматической лихорадкой, обнаружив худший прогноз у пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями. Вскоре после этого открытия коморбидность была выделена в качестве отдельного научно-исследовательского направления в разных отраслях медицины [2].

H.C. Kraemer и M. van den Akker определяли коморбидность как сочетание у одного больного 2-х и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [3]. Наличие же множественных заболеваний, не связанных между собой, доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами трактуется как полиморбидность [4]. Неоднородность коморбидности обусловлена широким спектром вызывающих ее причин [5, 6]. Имеют значение анатомическая близость пораженных болезнью органов, единый патогенетический механизм нескольких заболеваний, временная причинно-следственная связь между болезнями, одна патология как осложнение другой. Факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут быть: хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность.

В настоящее время принято выделять следующие виды коморбидности в соответствии с принципом оценки причинно-следственных соотношений.

Причинная коморбидность [7] вызвана параллельным поражением различных органов и систем, которое обусловлено единым патологическим агентом (например, алкогольная висцеропатия у больных с хронической алкогольной интоксикацией; патология, ассоциированная с курением; системное поражение при коллагенозах).

Осложненная коморбидность является результатом основного заболевания и обычно последовательно через некоторое время после его дестабилизации проявляется в виде поражения органов-мишеней (например, хроническая почечная недостаточность вследствие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа; развитие инфаркта головного мозга в результате осложненного гипертонического криза у больных гипертонической болезнью).

Ятрогенная коморбидность проявляется при вынужденном негативном воздействии врача на пациента, при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры (например, глюкокортикостероидный остеопороз у больных, длительное время получающих терапию системными гормональными препаратами; лекарственный гепатит в результате лечения туберкулеза химиотерапевтическими препаратами).

Неуточненная коморбидность предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную комбинацию, но требует проведения ряда исследований, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста (например, эректильная дисфункция как ранний маркер генерализованного атеросклероза; возникновение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у «сосудистых» больных).

«Случайная» коморбидность — исходная алогичность сочетания заболеваний не доказана, но в скором времени может быть объяснена с клинических и научных позиций (например, сочетание ишемической болезни сердца и желчнокаменной болезни; комбинация приобретенного порока сердца и псориаза) [7].

Оценка того или иного вида коморбидности должна проводиться как терапевтом и врачом общей практики, так и узкими специалистами. К сожалению, они крайне редко обращают внимание на существование у одного больного целого спектра болезней и преимущественно занимаются лечением лишь «своего» заболевания, отдавая поиск сопутствующей патологии «на откуп» другим специалистам.

В неврологической практике ведущей жалобой является хроническая боль в спине. В свете рассматриваемой проблемы коморбидности особого внимания заслуживает частое сочетание у пациентов хронической боли и депрессии. Именно эту категорию больных принято относить к «сложным». Данные масштабных исследований, представленные в таблице 1, показывают, что наибольшее клиническое значение приобретают указанные коморбидные состояния [8, 9].

Для пациентов, страдающих хронической болью и депрессией, характерно наличие различных коморбидных заболеваний, которые существенно видоизменяют проявления входящих в этот круг расстройств, затрудняя идентификацию возможных органических причин хронической боли. Удалось выделить ряд признаков, которые в совокупности характеризуют больных с «неорганической

Таблица 1. Распространенность хронической боли и депрессии при неврологических заболеваниях

Заболевание	Распространенность		
	в популяции	среди пациентов	
		хроническая боль	депрессия
Боль в спине	6,3–15,4% (Hoy et al., 2010)	54–80% (Manchukanti et al., 2009)	5–54% (Sullivan et al., 1992)
Спинальная травма	40 случаев на 1 млн (National Spinal Cord injury Statistical Center)	64,9% (Modirian et al., 2010)	10,7–19,7% (Krause et al., 2009) 11,4% (Bombardier et al., 2004)
Черепно-мозговая травма	31,6% в течение жизни (Corrigan et al., 2010)	51% (Nampiarampil et al., 2008)	35% (Busch et al., 1998)
Болезнь Фабри	1 случай на 120 тыс. живорожденных (Hoffmann et al., 2007)	81% среди мужчин, 65% среди женщин (Hoffmann et al., 2007)	60% (Schermuly et al., 2010) 46% (Cole et al., 2007)
Диабетическая нейропатия	10–100% при сахарном диабете (Duck et al., 1995)	63% (Davies et al., 2006)	60% (Schermuly et al., 2010)
Боковой амиотрофический склероз	0,001–0,002% (Nelson et al., 1995)	15% (Franca et al., 2007)	6–28% (Atassi et al., 2010)
Синдром Гийена – Барре	6–40 случаев на 1 млн (Office of Rare Diseases of National Institutes of Health)	89% (Moulin et al., 1997) 66% в острой фазе заболевания и 38% – спустя 1 год (Ruts et al., 2010)	9–11% (Kurt et al., 2007)
Комплексный регионарный болевой синдром	5,5–26 на 1 тыс. (Kang et al., 2012)	61–81%	41% (Ciccone et al., 1997)
Постгерпетическая невралгия	0,8 на 1 тыс. (Sicras – Mainar et al., 2012)	39–51% (Ghai et al., 2004) 90% (Jhonson et al., 2010)	44% (Atkinson et al., 1996)

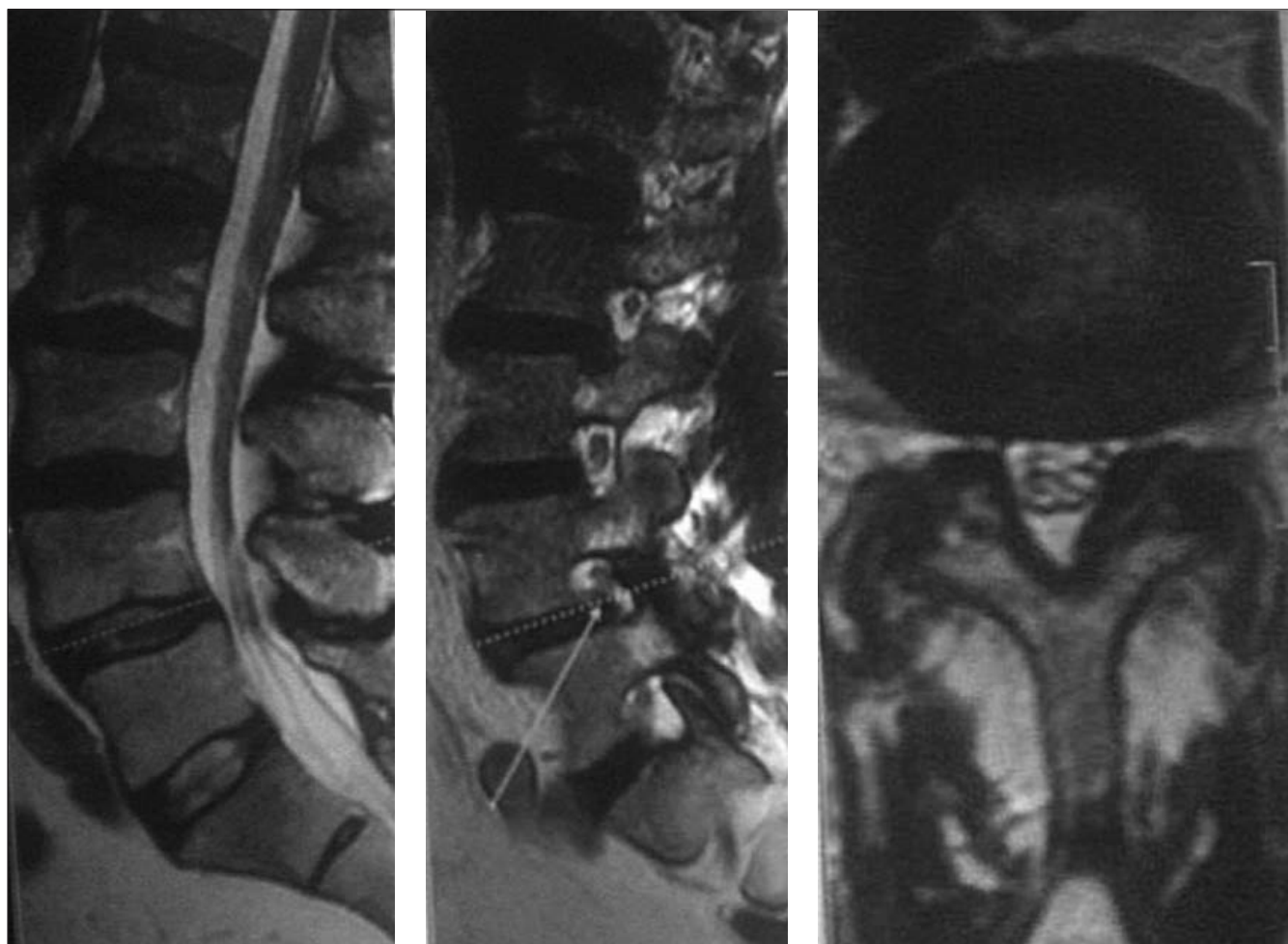


Рис. 1. МРТ поясничного отдела позвоночника больного У. (стрелка – дорзальная экструзия L2-3 диска).

хронической болью». Изучая лиц с хронической болью в спине, G. Waddell et al. в 1980 г. описали клинические признаки («знаки Уэдделла»), которые ранее использовались для выявления случаев симуляции органической боли в спине [10]. Несмотря на неспецифичность, они позволяют выявлять пациентов с сочетанием хронической боли и депрессии. Среди них – характерные симптомы, которые указывают на дисфункциональный тип боли: гипералгезия, гиперпатия в отсутствие признаков анатомического повреждения, сенсорные расстройства, не укладывающиеся в закономерности анатомического распределения. К характерным признакам неорганического характера боли также относятся: усиление боли при аксиальной нагрузке, одновременной ротации плечевого и тазового пояса, прерывистый, толчкообразный характер слабости и повышение мышечного тонуса при активном сопротивлении [10].

Иллюстрацией вышеизложенного может служить клинический пример из нашей практики.

В июне 2014 г. у больного У., 59 лет, возникла боль в правой ягодице (по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) – 6 баллов) с иррадиацией в правую ногу, по задне-наружной поверхности до пятки, онемение подошвенной стороны и 2–4 пальцев стопы. Заболел подостро, после физической нагрузки. Боль нарастала в течение 2-х мес., достигнув максимума – 10 баллов по ВАШ. Пациент обратился за помощью к неврологу, выполнена МРТ поясничного отдела позвоночника: МР-картина дистрофических изменений, дорзальная экструзия L2-3 диска, протрузии L3-4, L4-5 дисков. Антелистез L4. Относительный саггитальный стеноз. Спондилоартроз. Гемангиома в теле Th12 (рис. 1). Назначены 2-недельный курс НПВП нимесулида (Найз 100 мг 2 р./сут), мануальная коррекция, иглорефлексотерапия, фармакопунктура с алфлутопом. Был достигнут непродолжительный эффект в виде уменьшения боли до 6 баллов по ВАШ.

Спустя 1 мес. боль достигла прежнего уровня. С клиникой правосторонней люмбаго продолжил лечение: тракционная терапия поясничного отдела позвоночника на аппарате DRX, внутритканевая электростимуляция (ВТЭС), лечение высокоинтенсивным лазером Hipo, фармакопунктура, массаж спины. С учетом положительного эффекта применения нимесулида (Найза) было решено возобновить его прием в прежней дозе. Боль в правой ягодичной области и ноге уменьшилась в течение 1 нед., затем вновь увеличилась. В связи с этим пациент направлен в специализированное отделение лечения боли, где выполнена селективная корешковая блокада L5, S1 справа, малой ягодичной, грушевидной мышц справа. Болевой синдром купирован на 5 дней, затем возобновился. Назначено дообследование: МРТ тазобедренных суставов: деформирующий артроз с микрокистозной перестройкой субхондральной пульпы головки левой бедренной кости. Незначительный продуктивный реактивный синовит с обеих сторон (рис. 2).

Проведена ЭМГ: косвенные признаки изолированного поражения переднего корешка L4, L5 справа. УЗИ вен нижних конечностей: эхографических признаков тромбоза, клапанной недостаточности не выявлено. УЗДГ артерий нижних конечностей: эхографические признаки атеросклеротических изменений сосудистой стенки артерий нижних конечностей. Незначительный стеноз общих бедренных артерий. Лечение продолжил в условиях специализированного стационара с диагнозом: дорсопатия поясничного отдела позвоночника. Хронический миофасциальный болевой синдром (МФБС) грушевидной мышцы справа с подгрушевидной ирритацией седалищного нерва, вероятно, вторичного характера. Частичная компрессия L5 корешка



Dr.Reddy's

ПЕРВЫЙ НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



 **Найзилат®**
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке

справа. Экструзии L4-5, L5-S1. Проведена Р-графия поясничного отдела позвоночника с функциональными пробами: стабильный дегенеративный антелистез тела L4 позвонка 1 ст. Лечение: эпидуральная лечебно-медикаментозная блокада (ЛМБ) по Cathelin № 1, ЛМБ L5 корешка справа, НПВП (диклофенак 150 мг), магнитотерапия. Исход заболевания при выписке: без перемен.

Оставшиеся болевые ощущения негативно влияли на качество жизни пациента, и он самостоятельно, учитывая положительный эффект от препарата нимесулид (Найз), стал принимать его в прежней дозировке. В результате проведенной терапии боль уменьшалась, но не купировалась. Спустя 1 год больной обратился в клинику кафедры неврологии ФДПО ЮУГМУ. Со слов пациента, на всем протяжении болезни (около 1 года) боль уменьшалась только после приема нимесулида (Найза) 100–200 мг/сут, оставаясь на уровне 6 баллов по ВАШ.

С учетом имеющегося у пациента коморбидного статуса (возраст, диспепсия, артериальная гипертензия (наличие умеренного риска развития нежелательных явлений от приема НПВП)), хронического болевого синдрома, отсутствия стойкого эффекта от проводимой терапии, выраженной акцентуации пациента на своем состоянии и положительной фиксации на препарате нимесулид (Найз), упоминания в жалобах дескрипторов патологической боли, выявленных «знаков Уэдделла», дополнительного обследования по болевым опросникам DN4, PainDetect и шкалам депрессии CES-2, HADS диагностирован хронический болевой синдром с преобладанием нейропатического компонента в сочетании с тревожно-депрессивным расстройством.

Это явилось основанием для назначения антидепрессанта (дулоксетин 30 мг) и антиконвульсанта (прегабалин 75 мг) с титрованием дозировки [11]. Введен ботулотоксин типа А в грушевидную мышцу под УЗИ-навигацией. В составе комплексной терапии с учетом сохранения ноцицептивного компонента боли назначался амтолметин гуацил (Найзилат) в дозировке 1200 мг/сут как эффективный НПВП с хорошим профилем безопасности в отношении сердечно-сосудистой системы и ЖКТ.

Через 2 мес. пациент отметил улучшение: боли в ягодице и бедре уменьшились (на 50%), сохраняются в правой голени и стопе (по ВАШ 3 балла).

Пациент в сентябре 2015 г. самостоятельно отправился в клинику ортопедии и травматологии г. Мюнстера

(Германия) для имплантации золотых брелок-имплантатов паравертебрально в/м в область поясницы. Процедура имплантации не предусматривает стационарного лечения и проводится в амбулаторных условиях. Контролируя процесс рентгенологически, пациенту под местной анестезией вживляют специально изготовленные глобулы золота (имплантаты) вокруг патологического очага (в/м) для того, чтобы значительно снизить болевые ощущения в суставе на продолжительное время. Со слов пациента, после этой процедуры через 8 нед. болевой синдром в ягодице и бедре уменьшился на 30%, составив 1–2 балла по ВАШ.

Таким образом, приведенный клинический случай свидетельствует о том, что коморбидные пациенты являются всегда «трудными», требующими комплексного подхода к обследованию и лечению. Необходимо принимать во внимание сопутствующую патологию, прежде всего дисфункциональную, которая рано или поздно встраивается в патогенетический порочный круг болевого синдрома, приводя к его хронизации. У данного пациента особенностями ведения явились выявление у него осложненной коморбидности, а также совпадение позиций врача и больного в выборе НПВП нимесулида (Найз): приверженность больного терапии этим препаратом обусловлена положительным личным опытом его приема, а также профилем безопасности/эффективности, оцененным врачом.

Известно, что НПВП – важнейший инструмент лечения острой боли и контроля хронической боли. Однако НПВП могут вызывать серьезные осложнения со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [1]. Выбор с позиций эффективности и безопасности оптимального препарата из группы НПВП является одним из наиболее обсуждаемых в широкой клинической практике у пациентов с сопутствующими неврологическими проблемами, когда имеются комбинация болевого синдрома и воспалительной реакции со стороны опорно-двигательного аппарата, а также необходимость длительного назначения НПВП [12]. Фармакологи неоднократно предпринимали попытки создать «улучшенные» НПВП, не оказывающие повреждающего действия на ЖКТ. К таким препаратам относятся коксибы, НПВП в комбинации с гастропротекторами (мизопростол, H₂-блокаторы, ИПП), ЦОГ-2/ЛОГ-2 ингибиторы, CINOD [1, 13]. Перспективным лекарственным препаратом из группы НПВП является амтолметин гуацил, обладающий эффективностью, сопоставимой с эффективностью традиционных НПВП, и хорошим профилем безопасности сердечно-сосудистой системы и ЖКТ [1]. Амтолметин гуацил – новый «улучшенный» НПВП, созданный на основе неселективного НПВП толметина и обладающий комплексом гастропротективных свойств. Главным из них является повышение концентрации NO в слизистой ЖКТ [13]. Амтолметин гуацил на российском фармацевтическом рынке представлен препаратом Найзилат®. Это первый NO-ассоциированный НПВП в России, обладающий клинически выраженными обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами, которые сравнимы с таковыми неселективных (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и селективных ЦОГ-2 НПВП, и высоким уровнем безопасности, обусловленной в первую очередь его гастропротективными свойствами.

Таким образом, несмотря на сложность ведения коморбидных больных, современное состояние медицины позволяет выбрать оптимальные методы коррекции имеющихся расстройств, включая ведущую патологию, сопутствующие дезадаптивные нарушения, с желательным определением вида коморбидности.

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



Рис. 2. МРТ тазобедренных суставов больного У.



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **Крокус Экспо**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

www.congress2016.rnmot.ru

Берокка Плюс



Для тех, кто собран, продуктивен, успешен!

- Улучшает память, внимание и скорость обработки информации^{1,2}
- Помогает реагировать, думать и действовать быстрее^{1,3}
- Повышает устойчивость к стрессам^{3,4}



Формула
клинически
проверена¹



Показания к применению препарата БЕРОККА® ПЛЮС

- дефицит или состояние, сопровождающиеся повышенной потребностью в витаминах группы В, витамина С и цинка.
- Препарат применяется при состояниях, сопровождающихся дефицитом или увеличением потребности в витаминах:
- при повышенных физических нагрузках
- в период длительного нервного перенапряжения и стрессов
- при неполноценном и несбалансированном питании (диеты)
- у пожилых людей
- при хроническом алкоголизме
- никотиновой зависимости (у курящих)
- при применении пероральных контрацептивов у женщин

Водорастворимые витамины не накапливаются в организме, поэтому, при состояниях, сопровождающихся повышенной потребностью в витаминах и минералах, количество витаминов, поступающих с пищей, может оказаться недостаточным.

Способ применения. По 1 таблетке в день, 30 дней.

Применение препарата БЕРОККА® ПЛЮС при беременности и лактации. Препарат Берокка® Плюс не предназначен для применения у беременных или кормящих женщин. Данных о безопасности препарата при применении его в период лактации нет. **Особые указания.** Можно принимать пациентам с сахарным диабетом. Берокка® Плюс не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению движущимися механизмами. **Передозировка.** Симптомы передозировки могут включать желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея и ощущение дискомфорта в области желудка. Чрезмерный прием витамина В₆ (более 20 таблеток в сутки и в течение нескольких месяцев) может привести к симптомам нейротоксичности. В случае передозировки следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу. **Фармакологическое действие.** Комбинированный препарат, фармакологическое действие которого обусловлено входящими в его состав комплексом витаминов и микроэлементов.

1 - Andrew Scholey et al. Выраженный эффект различных витаминно-минеральных комплексов с гуараной и без нее на настроение, когнитивные функции и функциональную активацию головного мозга. Nutrients 2013

2 - Dr Jane Durga et al. Эффективность приема фолиевой кислоты в течение 3 лет на когнитивные функции взрослых в двойном-слепом рандомизированном контролируемом исследовании. The Lancet, Jan 2007

3 - Спиричев В.Б. Что могут витамины? АСТ-Пресс 2013

4 - Carroll D, Ring C, Suter M, Willemsen G. Эффект пероральных мультивитаминных в комбинации с кальцием, магнием и цинком на психологическое благополучие здоровых добровольцев: двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование. Psychopharmacol 2000

* Действие препарата Берокка® Плюс обусловлено входящим в его состав комплексом витаминов и микроэлементов

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников

L.RU.CC.08.2014.0478

Реклама