

НЕВРОЛОГИЯ

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Рекомендации по обследованию и лечению пациентов с мигренью, болью в области плеча, региональными болевыми синдромами мягких тканей, неспецифической острой и хронической болью в нижней части спины

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Методы раннего выявления диабетической периферической нейропатии; новые возможности лечения вегетативной дисфункции и астении; нейрогенные расстройства мочеиспускания при травме позвоночника и спинного мозга

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Оценка эффективности применения гопантеновой кислоты у детей; нуклеотидная терапия при хронической боли; ацетил-L-карнитин при диабетической нейропатии; последнее поколение триптанов в лечении мигрени



4 602009 279522



сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям нервной системы в разделе «Неврология». Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!



Уважаемые коллеги!

Мы рады предложить вашему вниманию очередной и впервые столь объемный номер журнала «РМЖ. Неврология». В номере традиционно представлены рубрики «Мнение экспертов», «Обзоры», «Практические рекомендации» и «Оригинальные статьи».

Основная тема данного выпуска – болевые синдромы различной локализации. На страницах журнала нашло отражение обсуждение проблемы острых и хронических болевых синдромов – в частности, даны рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени, составленные на основании принципов доказательной медицины; предлагаются практические рекомендации по ведению пациента с болью в области плеча; обзорные статьи, посвященные диагностике и лечению скелетно-мышечной боли, хронического головокружения, а также вопросам эффективности нуклеотидной терапии.

В данном выпуске опубликованы материалы, касающиеся нейрореабилитации пациентов после инсульта. Подробно рассматриваются проблемы постинсультной депрессии, спастичности, нарушения мочеиспускания, сосудистых когнитивных нарушений и постинсультной деменции. Значительное внимание уделено вопросам питания пациентов, нутритивной поддержки и сипинга.

В блоке «Оригинальные статьи» российские ученые представили результаты собственных исследований различных лекарственных препаратов при таких междисциплинарных проблемах, как диабетическая полиневропатия, черепно-мозговая травма, синдром вегетативной дистонии и задержка психического развития у детей. Объективно показано, что фармакотерапия основных неврологических заболеваний осуществляется с учетом компромиссного подхода и оценкой адекватного профиля эффективности и безопасности лекарственного препарата.

Будем рады, если этот выпуск журнала «РМЖ. Неврология» окажется полезным вам в вашей практической деятельности! До новых встреч на страницах журнала!

Главный редактор номера **Рачин Андрей Петрович**,
доктор медицинских наук, профессор

Главный редактор
Каприн А.Д., академик РАН
Редакционная коллегия

Бабанов С.А., профессор, ФГАОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Бельская Г.Н., профессор, ФПДПО ФГАОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск
Древалъ А.В., профессор, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва
Дутов В.В., профессор, ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва
Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ, Москва
Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва
Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
Куташов В.А., профессор, ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ
Лещенко И.В., профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург
Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва
Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва
Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва
Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Свистушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Чичасова Н.В., профессор, ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Редакционный совет

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва
Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва
Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово
Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск
Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва
Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ
Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи»
Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва
Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва
Шляпников С.А., профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»
Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

PMЖ

№ 9, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
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

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

А.С. Симбирцева

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина
С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа
Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтияпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,
ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50000 экз. Заказ № 215311

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

*За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет*

*Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции*

*Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов*

*Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается*

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор – 0,603

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.05.2017

Содержание:

Слово редактора

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени

В.В. Осипова, Е.Г. Филатова, А.Р. Артеменко, Е.Р. Лебедева, Ю.Э. Азимова, Н.В. Латышева, А.В. Сергеев, А.В. Амелин, М.И. Корешкина, К.В. Скоробогатых, Е.В. Екушева, М.В. Наприенко, Э.Д. Исагулян, А.П. Рачин, Ал.Б. Данилов, О.В. Курушина, В.А. Парфенов, Г.Р. Табеева, А.Б. Гехт, Н.Н. Яхно

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Современные представления о дифференциальной диагностике и лечении пациентов с болью в области плеча
И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов, А.Ю. Емелин, Н.А. Рашидов, С.Н. Бардаков

Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления
А.С. Фокина, И.А. Строков, Т.А. Демур

Реабилитация постинсультного пациента: роль врача общей практики (врача-терапевта)
С.Е. Чуприна, О.В. Небогина

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией
А.П. Рачин, М.Н. Шаров

Эффективность неинвазивной нейромодуляции в сочетании с лорноксикамом в остром периоде черепно-мозговой травмы
А.А. Воропаев, А.П. Рачин

Противотревожная терапия пациентов с «гипертонией белого халата»
О.Б. Доронина, С.В. Цой, К.С. Доронина

Головокружения при мигрени
Т.А. Иванова, А.Л. Гусева, Е.Г. Филатова

Новые возможности лечения вегетативной дисфункции
И.А. Щукин, А.В. Лебедева, М.С. Фидлер, М.А. Солдатов

Оценка эффективности применения гопантеновой кислоты у детей с задержкой психического развития
Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, Е.А. Яковенко, Т.И. Анисимова, А.В. Сергеев

553 *Комбинированная терапия пирибедилом и мемантином в лечении потери синаптических лент внутренних волосковых клеток, вызываемой шумом (реферат)*

618

556

ОБЗОРЫ

Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению

625

А.П. Рачин, М.Н. Шаров, А.А. Аверченкова, С.Н. Выговская, М.Б. Нувахова

Острая боль в спине в практике невролога
Е.В. Екушева, В.Б. Воитенков

632

Метаанализ применения ацетил- L- карнитина при диабетической периферической нейропатии (реферат)

637

564

Приоритетные направления в формировании болезни-модифицирующей комплексной терапии хронических болевых синдромов в неврологии
Е.Р. Баранцевич, С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев

642

572

579 *Региональные болевые синдромы мягких тканей в практике терапевта*
Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, В.Т. Тимофеев, Д.В. Абельдяев

648

Нейрогенные расстройства мочеиспускания при травме позвоночника и спинного мозга: взгляд невролога и уролога

653

Г.Е. Тищенко, И.В. Бородулина, Р.В. Салюков, А.П. Рачин

586

Последнее поколение триптанов в лечении мигрени: новый отечественный препарат

657

591

Клинический анализ триптанов для купирования приступов мигрени
А.Э. Шагбазян, Е.М. Евдокимова, Г.Р. Табеева

660

596

Современные возможности анальгетической терапии при неспецифической боли в нижней части спины
Н.В. Титова

664

602

Лечение астении. Можно ли предложить что-то новое?
М.Ю. Дробижев, А.В. Федотова, С.В. Кикта

671

607

Хроническое головокружение: причины, тактика ведения пациента
А.С. Ермолаева

677

612

Лечение скелетно-мышечной боли: от теории к практике
А.А. Аверченкова, А.П. Рачин

681

Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени

Д.м.н. В.В. Осипова^{1,2}, профессор Е.Г. Филатова^{3,4}, Д.м.н. А.Р. Артеменко¹,
Д.м.н. Е.Р. Лебедева^{5,6}, к.м.н. Ю.Э. Азимова⁷, к.м.н. Н.В. Латышева^{3,4},
к.м.н. А.В. Сергеев¹, профессор А.В. Амелин⁸, к.м.н. М.И. Корешкина⁹,
к.м.н. К.В. Скоробогатых⁷, к.м.н. Е.В. Екушева⁴, профессор М.В. Наприенко^{3,4},
к.м.н. Э.Д. Исагулян¹⁰, профессор А.П. Рачин¹¹, профессор Ал.Б. Данилов³,
Д.м.н. О.В. Курушина¹², профессор В.А. Парфенов³, профессор Г.Р. Табеева³,
профессор А.Б. Гехт^{2,13}, академик РАН Н.Н. Яхно¹

¹НИО неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ

²ГБУЗ «НПЦ им. З.П. Соловьева» ДЗМ

³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ

⁴Клиника головной боли и вегетативных расстройств акад. Александра Вейна, Москва

⁵ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» МЗ РФ, Екатеринбург

⁶Центр лечения головной боли «Европа – Азия», Екатеринбург

⁷Университетская клиника головной боли, Москва

⁸ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

⁹Центр лечения головной боли, клиника «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

¹⁰Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Москва

¹¹ФГБУ «РНЦ медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ, Москва

¹²ФГБОУ ВО «Волгоградский ГМУ» МЗ РФ

¹³ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Представленные рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени составлены на основании принципов доказательной медицины. Наряду с международной классификацией мигрени последнего пересмотра, методами диагностики и диагностическими критериями различных форм мигрени в рекомендациях приведены основные сведения об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, дифференциальной диагностике.

В работе приведен подробный алгоритм диагностики и ведения пациента с жалобой на головную боль. В случае типичной клинической картины мигрени, соответствующей диагностическим критериям и при отсутствии подозрений на симптоматический характер ГБ устанавливают диагноз одной из форм мигрени. При необходимости в диагноз включают актуальные коморбидные нарушения.

В статье детально представлены лекарственные препараты и их дозировки как для купирования приступов мигрени, так и для профилактического лечения, имеющие на основании РКИ уровень доказательности А, В или С. Рассмотрены основные принципы назначения профилактической терапии и рекомендуемые сроки. Помимо фармакологического лечения в статье обсуждаются наиболее эффективные немедикаментозные подходы к ведению пациентов с мигренью. Приводятся наиболее важные провокаторы мигрени, правила приема препаратов, прогноз, на основании которых строится поведенческая терапия заболевания.

Ключевые слова: мигрень, диагностика, классификация, формы мигрени, хроническая мигрень, лекарственно-индуцированная головная боль, лечение приступа мигрени, профилактика мигрени, нелекарственные методы, нейростимуляция.

Для цитирования: Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Краткие рекомендации российских экспертов по диагностике и лечению мигрени // PMЖ. 2017. № 9. С. 556–562.

ABSTRACT

Brief recommendations of russian experts on diagnosis and treatment of migraine

Osipova V.V.^{1,2}, Filatova E.G.^{3,4}, Artemenko A.R.¹, Lebedeva E.R.^{5,6}, Azimova J.E.⁷, Latsysheva N.V.^{3,4}, Sergeev A.V.¹, Amelin A.V.⁸, Koreshkina M.I.⁹, Skorobogatikh K.V.⁷, Ekusheva E.V.⁴, Naprienko M.V.^{3,4}, Isagulyan E.D.¹⁰, Rachin A.P.¹¹, Danilov A.B.³, Kurushina O.V.¹², Parfenov V.A.³, Tabeeva G.R.³, Gekht A.B.^{2,13}, Yakhno N.N.¹

¹Research Department of Neurology of First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

²Moscow Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z.P. Soloviyov

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

⁴Clinic of headache and autonomic disorders named after Alexander Vein, Moscow

⁵The Urals State Medical University, Ekaterinburg

⁶International Headache Center "Europe-Asia", Ekaterinburg

⁷University Headache Clinic, Moscow

⁸First St. Petersburg State medical University named after acad. I.P. Pavlov

⁹Headache Treatment Center, "Scandinaviya" Clinic, St. Petersburg

¹⁰National Scientific and Practical Center for Neurosurgery named after N.N. Burdenko, Moscow

¹¹Russian scientific center of medical rehabilitation and balneology, Moscow

¹² Volgograd State Medical University

¹³ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The presented recommendations of Russian experts on the diagnosis and treatment of migraine are based on the principles of evidence-based medicine. The recommendations provide the international classification of migraine, the latest revision, diagnostic methods and criteria for various forms of migraine, as well as basic information on epidemiology, pathophysiological mechanisms, differential diagnosis.

A detailed algorithm for diagnosing and managing a patient with a headache is given in the paper. In case of a typical clinical picture of migraine and the absence of suspicion of the symptomatic nature of the headache, a diagnosis of a form of migraine is established corresponding to diagnostic criteria. If necessary, the diagnosis includes topical comorbid disorders.

The article presents in detail the medicinal preparations and their dosages for both arresting migraine attacks and prophylactic treatment, having the A, B or C level of evidence on the basis of RCTs. The main principles of preventive therapy and the recommended terms are considered. In addition to pharmacological treatment, the article discusses the most effective non-pharmacological approaches to managing patients with migraine. The article considers the most important migraine triggers, the drug administration rules and the prognosis, on which the behavioral therapy of the disease is based.

Key words: migraine, diagnostics, classification, clinical variants, chronic migraine, medication overuse headache, acute treatment, migraine prophylaxis, non-pharmacological treatment, neuromodulation.

For citation: Osipova V.V., Filatova E.G., Artemenko A.R. et al. Brief recommendations of russian experts on diagnosis and treatment of migraine // RMJ. 2017. № 9. P. 556–562.

Определение и эпидемиология

Мигрень (М) – первичная форма головной боли (ГБ), проявляющаяся повторяющимися приступами интенсивной односторонней ГБ, сопровождающаяся также различным сочетанием тошноты, рвоты, фото- и фонофобии. По данным исследования глобального бремени заболеваний (GBD 2013 г.), М занимает 6-е место среди ведущих причин снижения качества жизни населения в мире [1].

Распространенность М в мире в среднем составляет 14%, она чаще встречается у женщин [2]. По данным российского популяционного исследования, распространенность М в РФ за 1 год составила 20,8%, что существенно превышает мировые показатели [3].

Обычно М впервые проявляется в возрасте от 10 до 20 лет, в 30–45 лет частота и интенсивность приступов М

достигают максимума, после 55–60 лет М, как правило, прекращается. У некоторых пациентов типичные приступы М сохраняются и после 50 лет.

Этиология и патогенез

У 60–70% больных М имеет наследственный характер. Показано, что для пациентов с М характерна повышенная возбудимость нейронов коры головного мозга и спинномозгового ядра тройничного нерва, усиливающаяся при воздействии эндогенных и экзогенных мигренозных триггеров. В основе мигренозной ГБ лежат нейрогенное воспаление и вторичная вазодилатация, развивающиеся вследствие выделения из периваскулярных волокон тройничного нерва болевых пептидов-вазодилаторов (в т. ч. кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP), и активация болевых рецепторов стенок сосудов (в первую очередь сосудов твердой мозговой оболочки). Болевые импульсы поступают в сенсорную кору головного мозга, что формирует ощущение пульсирующей боли [4, 5].

Механизм мигренозной ауры связывают с распространением в направлении от зрительной коры к соматосенсорной и лобно-височной областям волны деполаризации нейронов (распространяющаяся корковая депрессия (РКД), скорость и топография которой определяют темп, характер и последовательность симптомов ауры.

Классификация

В соответствии с Международной классификацией расстройств, сопровождающихся головной и лицевой болью (Международная классификация головной боли 3-го пересмотра, МКГБ-3 бета, 2013, www.headache-society.ru, www.painrussia.ru, www.paininfo.ru, www.ihs-headache.org), мигрень относится к первичным (доброкачественным) цефалгиям, которые не связаны с органическим поражением головного мозга, мозговых сосудов и других структур, расположенных в области головы и шеи [6, 7].

В МКГБ-3 выделяют 3 основные формы мигрени: М без ауры, М с аурой, хроническую М (ХМ); а также осложнения М, возможную М и эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с М. Наиболее часто встречаются М без ауры (до 80% случаев) и М с аурой (до 20% случаев).

М без ауры (ранее – простая М) проявляется повторяющимися приступами с описанными выше типичными характеристиками ГБ и сопутствующими симптомами (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии мигрени (4)

Мигрень без ауры	Мигрень с аурой
А. По меньшей мере 5 приступов, отвечающих критериям В–Д В. Продолжительность приступов 4–72 ч (без лечения или при неэффективном лечении) С. ГБ имеет как минимум 2 из следующих характеристик: – односторонняя локализация – пульсирующий характер – интенсивность боли от средней до тяжелой – ГБ ухудшается от обычной физической активности или требует прекращения обычной физической активности (например, ходьба, подъем по лестнице) Д. ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов: – тошнота и/или рвота – фото- и фонофобия Е. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета	А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающих критериям В и С В. Один или более из следующих полностью обратимых симптомов ауры: – зрительные – сенсорные – речевые и/или связанные с языком – двигательные – стволые – ретинальные С. Две или более из следующих характеристик: – один или более симптомов ауры постепенно развиваются в течение 5 мин и более, и/или 2 и более симптомов возникают последовательно – каждый симптом ауры продолжается 5–60 мин – один и более симптомов ауры является односторонним – аура сопровождается головной болью или головная боль возникает в течение 60 мин после ауры Д. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета

М с аурой (ранее – классическая М) характеризуется наличием ауры, за которой следует фаза ГБ. Аура чаще представлена односторонними, полностью обратимыми зрительными, реже чувствительными и другими церебральными симптомами (например, нарушение речи), которые развиваются постепенно, в среднем за 10–30 мин до фазы ГБ и/или сопровождают ее. При этом ГБ и сопутствующие симптомы соответствуют критериям М без ауры (пп. В, С, D, второй столбец табл. 1). В МКГБ-3 выделяют 4 подтипа М с аурой: М с типичной аурой, М со стволовой аурой, гемиплегическую и ретиальную М.

М с типичной аурой. Аура представлена зрительными и/или чувствительными, и/или речевыми нарушениями, но без мышечной слабости; с постепенным развитием и длительностью каждого симптома не более 1 ч. Если на протяжении типичной ауры или после нее не возникает ГБ, то такой подтип классифицируется как «типичная аура без ГБ».

М со стволовой аурой (ранее – М базилярного типа, базилярная М). Аура отличается стволовыми симптомами ауры (дизартрия, головокружение, шум в ушах, гипоакузия, двоение, атаксия, снижение уровня сознания), но без мышечной слабости. При этом почти всегда присутствуют симптомы типичной ауры.

Гемиплегическая М. Аура характеризуется полностью обратимой мышечной слабостью и симптомами типичной ауры; возможны стволовые симптомы. Выделяют sporadическую и семейную гемиплегическую М (4 типа – в зависимости от вида гена, в котором обнаружена мутация/CACNA1A, ATP1A2, SCN1A и с мутациями в других генах).

Ретиальная М. Аура проявляется монокулярным расстройством зрения в виде скинтилляций (мерцания), скотомы, слепоты.

Хроническая М (ранее – трансформированная М). Проявляется ежедневной или почти ежедневной ГБ (более 15 дней в месяц на протяжении более 3 мес.), из которых мигренозной ГБ соответствуют не менее 8 дней в месяц; может развиваться у пациентов с М как без ауры, так и с аурой. Важный вспомогательный критерий диагноза «ХМ» – наличие типичных приступов эпизодической М в начале заболевания (критерий В).

Диагностические критерии хронической мигрени [6]

А. ГБ (мигреноподобная и/или по типу ГБН) ≥ 15 дней в месяц ≥ 3 мес., отвечающая критериям В и С..

В. В анамнезе ≥ 5 приступов М без ауры (1.1 по критериям В–D) и/или М с аурой (1.2 по критериям В–С).

С. ≥ 8 дней в месяц в течение ≥ 3 мес. соответствует 1 или более из следующих критериев:

- М без ауры (1.1 по критериям С и D) (табл. 1, правый столбец);
- М с аурой (1.2 по критериям В и С) (табл. 1, левый столбец);
- по мнению пациента, имелся приступ М, прерванный или облегчаемый триптаном или препаратом эрготамина.

D. ГБ не соответствует в большей степени другому диагнозу из МКГБ-3 бета.

ХМ и лекарственный абзус. При бесконтрольном и частом применении анальгетиков, препаратов эрготамина и триптанов у пациентов с М возможно формирование лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ, или абзусная ГБ [4, 8, 9]). ЛИГБ характеризуется возникновением

ГБ в течение 15 и более дней в месяц на протяжении более 3 мес. при избыточном применении любых средств для купирования ГБ и обычно облегчается после отмены «виновного» обезболивающего препарата. Наибольшее клиническое значение в России имеет «ГБ при избыточном применении анальгетиков или комбинированных анальгетиков» [4, 8].

Для диагностики ЛИГБ главным диагностическим параметром является «число дней в месяц с приемом обезболивающих» (≥ 15 дней в месяц для простых анальгетиков/НПВС и ≥ 10 дней для триптанов, комбинированных анальгетиков, производных эрготамина и опиатов). Одним из характерных симптомов ЛИГБ является пробуждение пациента от ГБ в ночное время с потребностью принять очередную дозу анальгетика. При определении критериев ЛИГБ у пациента с ХМ следует установить двойной диагноз, например: «Хроническая М. Лекарственно-индуцированная ГБ, связанная с применением комбинированных анальгетиков и триптанов».

Возможная М. Приступ ГБ отвечает всем диагностическим критериям М без ауры или М с аурой (табл. 1), кроме одного. В подобной ситуации следует провести дополнительные обследования для исключения симптоматического характера М.

Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью (ранее – детские периодические синдромы, периодические синдромы детства). Раздел включает 3 группы синдромов: повторяющиеся желудочно-кишечные нарушения в виде синдрома циклических рвот и абдоминальной М; доброкачественное пароксизмальное головокружение; доброкачественный пароксизмальный тортиколлис.

Провоцирующие факторы

Приступ М может провоцироваться рядом эндогенных и экзогенных факторов, возможно сочетание нескольких триггеров [5, 10–13].

Факторы, провоцирующие приступ мигрени

- Диетические: голод, нерегулярность приема пищи, отложенный, пропущенный или недостаточный прием пищи, некоторые продукты (сыр, шоколад, орехи, копчености, куриная печень, авокадо, цитрусы, продукты, содержащие кофеин, или отказ от их регулярного приема, обезвоживание).

- Алкоголь (особенно красное вино).

- Гормональные: менструация, овуляция, заместительная гормональная терапия эстрогенами, комбинированные оральные контрацептивы.

- Психологические: стресс, тревога, депрессия, усталость, расслабление после стресса.

- Погодные изменения.

- Физическая нагрузка.

- Недостаток или избыток ночного сна.

- Другие: духота, запахи, зрительные стимулы (яркий или мерцающий свет), шум, пребывание на высоте, вестибулярные нагрузки, авиаперелеты с пересечением нескольких временных поясов, сексуальная активность.

Осложнения мигрени

Выделяют 4 осложнения М: мигренозный статус, персистирующая аура без инфаркта, мигренозный инфаркт, эпилептический припадок, вызванный мигренозной аурой [6]. В клинической практике перечисленные осложнения возникают относительно редко.

Диагностика

Диагностика М является исключительно клинической и основана на данных анамнеза, тщательном анализе характеристик ГБ и их соответствии диагностическим критериям МКГБ. Диагностическую ценность имеет дневник ГБ, который позволяет отличить приступ М от приступа ГБН и других ГБ; уточнить частоту М (ГБ ≤ 15 дней/мес. — эпизодическая М / эпизодические приступы М без ауры или М с аурой; ГБ ≥ 15 дней/мес. — хроническая М), а также выявить злоупотребление обезболивающими препаратами (лекарственный абзус) [14–17].

При **расспросе** пациентов с М следует обратить внимание на возможные **коморбидные нарушения** (КН), которые существенно нарушают качество жизни пациентов в межприступном периоде, способствуют хронизации М и требуют лечения. Наиболее частые КН: депрессия, тревожно-фобические расстройства (в т. ч. панические атаки), нарушение ночного сна, эпизодические ГБН, лекарственный абзус, другие болевые синдромы [18–20]. Выраженные психические нарушения и лекарственный абзус — показания для перенаправления пациента к цефалгологу (специалисту по диагностике и лечению ГБ).

Объективный осмотр. Как правило, в соматическом и неврологическом статусе не выявляются никаких органических изменений. При их обнаружении следует провести дополнительные обследования для исключения симптоматической природы ГБ.

Дополнительные исследования. У пациентов с М, как и при других первичных ГБ, большинство методов иссле-

дования (ЭЭГ, УЗДГ и ДС сосудов головы и шеи, рентгенография черепа, МРТ/КТ, исследование глазного дна) неинформативны; их проведение нецелесообразно, поскольку ни один из методов не выявляет специфических для М изменений. *Лабораторные и инструментальные исследования должны проводиться только при подозрении на симптоматический характер ГБ в следующих случаях:* нетипичная клиническая картина, изменения в неврологическом статусе или наличие «сигналов опасности» [21–23].

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 (визуальной аналоговой шкале боли) 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 сознания (оглушенность, спутанность, амнезия) или психические нарушения (бред, галлюцинации и др.);
- очаговые неврологические знаки, симптомы системного заболевания (повышение температуры тела, кожная сыпь, ригидность мышц шеи, артралгии, миалгии);
- признаки внутричерепной гипертензии (усиление ГБ при кашле и физическом напряжении), утренние ГБ;

Реклама

БОЛИ НЕТ! В ГОЛОВЕ ЯСНО И ЖИЗНЬ ПРЕКРАСНА!

НОБЕН® — ПЕРВЫЙ МИТОТРОПНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧАСТОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ¹

НЬЮВЕЛОНГ® — ПЕРВЫЙ СИОЗСин С КОМПЛЕКСНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ^{2,3,4}



2 КАПСУЛЫ С УТРА
И 1 КАПСУЛА В ОБЕД⁵



150 МГ, 1 ТАБЛЕТКА В СУТКИ
УТРОМ ИЛИ ВЕЧЕРОМ⁶

1. КОРЕШКИНА М.И. ПРИМЕНЕНИЕ НОБЕНА (ИДЕБЕНОН) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЧАСТОЙ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ. ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ. – 6.2010
2. GULTEKIN H, AHMEDOV V. ROLE OF THE OPIOIDERGIC SYSTEM AND NITRIC OXIDE IN THE ANALGESIC EFFECT OF VENLAFAXINE. YAKUGAKU ZASSHI. 2006 FEB;126(2):117-21
3. GALVEZ R, CABALLERO J, ATERO M, RUIZ S, ROMERO J. VENLAFAXINE EXTENDED RELEASE FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN. ACTAS ESP PSIQUIATR. 2004 MAR-APR;32(2):92-7
4. ВЕНЛАФАКСИН — ПЕРВЫЙ СИНТЕЗИРОВАННЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ ИЗ ГРУППЫ СИОЗСин (1993г.)
5. ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НОБЕН (ИДЕБЕНОН) ОТ 10.09.2014
6. ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НЬЮВЕЛОНГ ОТ 21.07.2010

- 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;
- неэффективность адекватного лечения.

Диагностический алгоритм пациентов с жалобой на ГБ приведен на рисунке 1. В типичных случаях при соответствии клинической картины диагностическим критериям М и при отсутствии подозрений на симптоматический характер ГБ следует установить диагноз одной из форм М, при необходимости включить в диагноз актуальные коморбидные нарушения и сразу, без дополнительных обследований, назначить пациенту лечение.

Лечение

Лечение М в первую очередь направлено на облегчение течения заболевания (приступов ГБ и межприступного периода), улучшение качества жизни пациентов и предотвращение хронизации заболевания. Лечение М включает: 1) купирование болевого приступа; 2) профилактическую терапию; 3) обучение пациента (поведенческую терапию) [14].

Лечение пациентов с неосложненной М может осуществляться на этапе первичной помощи как неврологом, так и ВОП. Пациенты с тяжелым течением М, в т. ч. с ХМ, множественными коморбидными нарушениями, лекарственным злоупотреблением оптимально должны наблюдаться в специализированных центрах ГБ [21].

Лечение приступа направлено на уменьшение интенсивности, длительности болевого эпизода и сопутствующих симптомов, а также на восстановление общего состояния пациента. Для купирования приступа М используются анальгетики и/или НПВС (предпочтительно некомбинированные), триптаны, реже эрготамин-содержащие препараты (табл. 2, 3) [24–31]. Лечение приступа следует начинать как можно раньше (в течение первых 30 мин приступа). У пациентов с непродолжительным анамнезом М и легкими приступами хороший эффект оказывают простые анальгетики (табл. 2).



Допустимо использование монокомпонентных анальгетиков не более 14 дней в месяц, чтобы избежать развития абзусной ГБ. Из-за высокого риска ЛИГБ применение комбинированных анальгетиков, содержащих кофеин, кодеин и барбитураты, необходимо ограничивать (не более 9 дней в месяц), а у пациентов с частотой болевых эпизодов 5 и более в месяц прием препаратов данной группы не рекомендуется. В связи с риском агранулоцитоза не рекомендовано применение препаратов, содержащих метамизол натрия (анальгин).

У ряда пациентов может быть эффективен лорноксикам в дозе 8 мг в начале приступа М (включен в российский стандарт первичной медико-санитарной помощи при М) [32].

При выраженной тошноте и рвоте за 10–15 мин до приема анальгетиков целесообразно использование противорвотных средств: метоклопрамида и домперидона, которые уменьшают гастростаз и улучшают всасывание обезболивающих препаратов [33, 34].

Наибольшей эффективностью и высоким уровнем доказательности (А) обладают специфические препараты – агонисты серотониновых рецепторов типа 5НТ₁ триптаны (табл. 3), показанием к применению которых является купирование приступа М [24, 35–40]. Триптаны обладают преимуществом у пациентов с исходно тяжелыми приступами и выраженной дезадаптацией, а также при длительном анамнезе М, когда эффективность анальгетиков существенно снижается.

При М без ауры триптаны следует принимать в начале приступа (в первые 30 мин), при М с аурой – в конце фазы ауры / в самом начале фазы ГБ. При неэффективности одного триптана следует попробовать другие, однако для оцен-

Таблица 2. Анальгетики, обладающие доказанной эффективностью в купировании приступа мигрени

Препарат	Доза (мг), путь введения	Уровень рекомендаций	Комментарии
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	1000 внутрь	А	Гастроэнтерологические побочные эффекты
	1000 внутривенно	А	Риск кровотечения
Ибупрофен	200–800 внутрь	А	Такие же, как и для АСК
Напроксен	500–1000 внутрь	А	Такие же, как и для АСК
Диклофенак	50–100 внутрь	А	Включая диклофенак калия
Парацетамол	1000 внутрь	А	При частом применении может вызывать почечную и печеночную недостаточность
	1000 ректально	А	

Таблица 3. Триптаны, зарегистрированные в РФ

Препарат	Доза, мг	Уровень рекомендаций
Суматриптан	Таблетки 50, 100 Назальный спрей 20 Суппозитории 25	А
Элетриптан	Таблетки 40	А
Золмитриптан	Таблетки 2,5	А
Наратриптан	Таблетки 2,5	А

ки эффективности каждого триптана препарат нужно использовать как минимум в течение 3-х приступов [23, 24, 27, 41]. При регулярном приеме одного или более триптанов ≥ 10 дней в месяц на протяжении ≥ 3 мес. высок риск развития абзусной (триптановой) ГБ.

Противопоказания для назначения триптанов связаны с их потенциальным констрикторным действием на артерии: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в т. ч. инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз), окклюзионные заболевания периферических сосудов, инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

Меньшей эффективностью и безопасностью обладают производные эрготамина (алкалоиды спорыньи), в т. ч. в виде комбинированных средств [41, 42].

Профилактическое лечение показано пациентам с частой эпизодической и хронической формами М. Превентивное лечение направлено на снижение частоты и тяжести приступов, преодоление злоупотребления лекарственными препаратами для купирования ГБ, лечение коморбидных нарушений и повышение качества жизни пациентов и рекомендуется в следующих случаях [7, 14, 34, 43–48]:

- ≥ 3 интенсивных приступов М в течение месяца и ≥ 8 дней в месяц с ГБ при адекватном купировании приступов М;
- тяжелые и пролонгированные ауры, даже при небольшой частоте приступов М;
- неэффективность или плохая переносимость препаратов для купирования приступов;
- хроническая М (число дней с ГБ > 15 в месяц);
- выраженные коморбидные нарушения (депрессия, тревожные расстройства, лекарственный абзус и др.) [18, 49];
- подтипы М, представляющие риск в отношении повреждения мозга (инсульта): мигренозный инфаркт или мигренозный статус в анамнезе, М со стволовой аурой, гемиплегическая М;
- пациент сам предпочитает превентивную терапию для облегчения течения М и восстановления качества жизни.

Профилактическое лечение считается эффективным, если в течение 3 мес. терапии число дней с ГБ уменьшается на 50% и более от исходного уровня [49–54] (табл. 4).

У пациентов с эпизодическими приступами М наибольшей эффективностью (уровень А) обладают бета-блокаторы (метопролол, пропранолол), кандесартан, антиконвульсанты (вальпроевая кислота, топирамат), а также антидепрессанты (амитриптилин и венлафаксин), обладающие наряду с антидепрессивным и антиноцицептивным действием (уровень В). В частности, венлафаксин блокирует обратный захват наиболее важных болевых нейротрансмиттеров серотонина и норадреналина, тем самым нарушая передачу болевых импульсов и повышая болевой порог. Клиническими преимуществами в отношении антидепрессивного и противоболевого эффектов обладает пролонгированная лекарственная форма венлафаксина с постоянным и равномерным в течение 24 ч высвобождением активного вещества (Ньювелонг® 75 и 150 мг), что повышает приверженность пациентов к лечению [55, 56].

К препаратам, обладающим уровнем убедительности рекомендаций С, относятся: ацетилсалициловая кислота, коэнзим Q10, рибофлавин, габапентин и некоторые другие средства (табл. 4). В частности, показано, что особая лекарственная форма коэнзима Q10, проникающая через гематоэнцефалический барьер, – идебенон (Нобен®), за счет восполнения кофермента Q10 оказывает положительный эффект на функцию митохондрий нервных клеток: восста-

навливает синтез АТФ, увеличивает кровоснабжение и объем поступающего кислорода, в т. ч. в нейронах структур болевого матрикса. В клинических исследованиях длительная терапия идебенонем (в дозе 300 мг/сут на протяжении 4 мес. [57] и в дозе 90 мг/сут на протяжении 3 мес. [58]) приводила к достоверному уменьшению числа дней с головной болью в месяц, продолжительности приступов мигрени и интенсивности головной боли, а также потребности в приеме обезболивающих препаратов. Нобен® (в дозе 60–90 мг/сут на протяжении 3–4 мес.) может применяться как дополнительный компонент превентивной терапии М наряду с препаратами первого выбора (бета-блокаторы, антидепрессанты, антиконвульсанты), особенно у пациентов с сопутствующими легкими когнитивными нарушениями и снижением работоспособности.

Принципы профилактического лекарственного лечения М [5, 30]:

- Продолжительность курсового лечения – от 3 до 12 мес. (в среднем 4–6 мес. при М с эпизодическими приступами, 12 мес. – при ХМ), затем делают попытку постепенной отмены препарата(ов) или снижают их дозировку.
- Лечение начинают с монотерапии препаратом с доказанной эффективностью; при недостаточной эффективности монотерапии более действенным может быть сочетание 2-х или даже 3-х препаратов разных фармакологических групп также с доказанной эффективностью, начиная с минимальных рекомендованных доз.

Таблица 4. Лекарственные средства с доказанной эффективностью, рекомендуемые для профилактики мигрени

Препараты		Суточная доза, мг	Уровень доказательности
В-блокаторы	Метопролол	50–200	А
	Пропранолол	40–240	А
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Кандесартан	16	А
Антиконвульсанты	Вальпроевая кислота	500–800	А
	Топирамат	25–100	А
Ботулинический токсин типа А		155–195 Ед	А (при хронической М)
Антидепрессанты	Амитриптилин	50–150	В
	Венлафаксин	75–150	В
Другие средства	Напроксен	2 × 250–500	В
	Препараты белоксиптика	2 × 75	В
	Бисопролол	5–10	В
	Ацетилсалициловая кислота	300	С
	Габапентин	1200–1600	С
	Магnezия	4000	С
	Ромашка девичья	3 × 6,25	С
	Рибофлавин	400	С
	Коэнзим Q10 (идебенон)	300 (60–90)	С
	Лизиноприл	20	С
	Верапамил	320–480	С

• При выборе профилактического средства следует принимать во внимание сопутствующие/коморбидные заболевания. Предпочтителен выбор препарата, который также эффективен при лечении сопутствующей патологии (например, бета-блокатор у пациента с М и артериальной гипертензией, антидепрессант у пациента с М и коморбидной депрессией).

• Препарат необходимо принимать с минимальной дозы, наращивая ее до адекватной терапевтической дозы в течение достаточного для развития клинического эффекта времени (начальный эффект обычно достигается через 1 мес. лечения в адекватной дозе, максимальный – через 2–3 мес.) или до появления побочных эффектов.

• Для минимизации побочных эффектов целесообразно медленное увеличение дозы.

• Если лечебный эффект не получен в течение 2–3 мес. терапии, то препарат заменяют на другой или на комбинацию лекарственных средств.

• Необходимо избегать ситуаций, приводящих к избыточному применению обезболивающих препаратов: вследствие недостаточно эффективной профилактики (из-за неправильно подобранного препарата или его недостаточной дозы) и/или влияния терапии сопутствующего заболевания (например, прием НПВС в связи с сопутствующей болью в спине может увеличить лекарственный абзус и способствовать хронизации М).

• Для повышения эффективности лечения пациенты должны выполнять рекомендации по модификации образа жизни, в первую очередь исключить потенциальные триггеры приступов М и факторы хронизации заболевания (злоупотребление анальгетиками, стресс, избыточное употребление кофеина).

Немедикаментозные методы. Умеренной эффективностью (уровень доказательности В-С) обладают биологическая обратная связь (БОС) и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), направленные на преодоление стресса, коррекцию болевого поведения, обучение психологической и мышечной релаксации [6, 30, 59–63]. КПТ в первую очередь показана пациентам с эмоционально-личностными, соматоформными и сенесто-ипохондрическими расстройствами; в тяжелых случаях необходимы консультация и наблюдение психиатра.

Пациентам с М и выраженной дисфункцией перикраниальных мышц рекомендованы постизометрическая релаксация, массаж воротниковой зоны, мануальная терапия, лечебная гимнастика, иглорефлексотерапия (уровень С) [62]. Как дополнительный способ терапии в комбинации с другими методами лечения рекомендованы блокады большого затылочного нерва с использованием кортикостероидов и местных анестетиков (уровень В) [25, 39, 48, 49].

Нейромодуляция. В качестве дополнительных методов лечения, в т. ч. при формах, устойчивых ко всем видам лекарственной терапии (рефрактерная ХМ), возможны транскраниальная прямая электрическая стимуляция и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) (уровень В); стимуляция затылочного, надглазничного, реже блуждающего нервов (уровень С) [14, 29, 50, 64, 65].

Поведенческая терапия является необходимым этапом эффективного ведения пациентов с М, должна проводиться во время беседы с пациентом и включать: разъяснение доброкачественной природы и механизмов М, разубеждение в наличии органической причины ГБ и нецелесообразности дополнительных исследований, обсуждение роли провока-

торов приступов и необходимости их избегать, факторов риска хронизации М (лекарственного злоупотребления, стресса, психических и других коморбидных нарушений), а также краткое обоснование выбора тактики лечения (механизмов действия назначенных профилактических средств).

Лечение ХМ. В связи с тяжелым течением заболевания и множественными коморбидными нарушениями оптимальное ведение пациентов с ХМ должно осуществляться в условиях специализированных центров ГБ; длительность лечения должна составлять не менее 1 года.

Доказанной эффективностью при ХМ, в т. ч. у пациентов с лекарственным злоупотреблением (уровень А), обладают топирамат и препарат ботулинического токсина типа А (БТА) [52, 66–69]. Топирамат назначается длительным курсом (12 мес.) с титрованием дозы по 25 мг в неделю, начиная с 25 мг, до 100 мг/сут.

БТА связывают с прерыванием нейrogenного воспаления, которое приводит к сенситизации периферических ноцицепторов и, впоследствии, к центральной сенситизации. Препарат вводят внутримышечно в соответствии со специальным протоколом PREEMPT в 7 групп мышц головы и шеи (*mm. frontalis, mm. corrugator supercilii, m. procerus, mm. temporalis, mm. occipitalis, mm. trapezius u mm. paraspinalis cervicis*); суммарная доза на 1 процедуру составляет 155–195 ЕД [67, 70]. Обезболивающее действие развивается постепенно в течение 1-го мес. после инъекций и сохраняется в течение не менее 3 мес.; для достижения стабильного улучшения рекомендуется не менее 3-х повторных инъекций 1 раз в 3 мес. [68, 71].

Прогноз

Пациенты с М и другими первичными ГБ после назначения лечения должны находиться под наблюдением врача на протяжении 4–12 мес. (в зависимости от тяжести течения ГБ). Повторные визиты для оценки эффективности терапии должны проводиться 1 раз в 2–3 мес. У большинства пациентов своевременная и правильная поведенческая терапия, эффективное купирование приступов М и адекватное профилактическое лечение уже через 2–3 мес. позволяют существенно уменьшить число дней с ГБ, употребление обезболивающих препаратов, выраженность коморбидных нарушений и улучшить качество жизни [20, 72].

Литература

1. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators // *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 117–171.
2. Rasmussen B.K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study // *Journal of Clinical Epidemiology*. 1991. Vol. 44. P. 1147–1157.
3. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A. et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey // *Cephalalgia*. 2012. Vol. 32(5). P. 373–381.
4. Сергеев А.В., Мешерина М.И., Табеева Г.Р. Головная боль, связанная с избыточным приемом анальгетиков: клинико-психологический и нейрофизиологический анализ, особенности периода отмены // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011. № 3(3). С. 21–28 [Sergeev A.V., Meshherina M.I., Tabeeva G.R. Golovnaja bol', svjazzanaja s izbytochnym priemom anal'getikov: kliniko-psihologicheskij i nejrofiziologicheskij analiz, osobennosti perioda otmeny // *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2011. № 3(3). S. 21–28 (in Russian)].
5. Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N.M. et al. (eds.) *The Headaches*. 3rd Edition // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 1210 p.
6. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33(9). P. 629–808.
7. Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с. [Tabeeva G.R., Jahno N.N. Migren'. M.: GJeOTAR-Media, 2011. 624 s. (in Russian)].

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

КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

28-29/09/2017

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»



ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Отделение медицинских наук РАН
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- ОО «Человек и его здоровье»

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР
ООО «АйСиЭс»

ТЕМАТИКА ЗАСЕДАНИЙ

- Миастения и нервно-мышечные болезни
- Нейроинфекции
- Вопросы психоневрологии.
Неврозы и астенические состояния
- Инновации в диагностике и лечении
церебральных и спинальных инсультов
- Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
- Демиелинизирующие заболевания
центральной и периферической
нервной системы

- Вопросы диагностики и терапии
- Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
- Сосудистые и дегенеративные деменции
- Проблема боли
- Эпилепсия
- Тики и нарушения сна
- Соматоневрология
- Нейрореабилитация
- Актуальные проблемы детской неврологии
- Гендерные вопросы в неврологии



**ВАЖНЫЕ
ДАТЫ**

ДО 1 ИЮНЯ 2017 Г.
Прием заявок
на публикацию тезисов

ДО 14 АВГУСТА 2017 Г.
Бронирование и оплата проживания
в отеле по льготным условиям

Подробная информация на сайте мероприятия: www.congress-ph.ru/davidenki17



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ
(812)380-3152, 380-3153
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE
(812) 380-3155, 380-3156

Реклама

Современные представления о дифференциальной диагностике и лечении пациентов с болью в области плеча

К.м.н. И.Н. Самарцев^{1,2}, профессор С.А. Живолупов^{1,2}, д.м.н. А.Ю. Емелин^{1,2},
к.м.н. Н.А. Рашидов², к.м.н. С.Н. Бардаков²

¹ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

²Центр лечения боли при клинике нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Пациенты с болью в области плеча представляют собой крайне гетерогенную группу больных с абсолютно различной патологией: неврологической, травматологической, ревматологической. Распространенность данной проблемы среди взрослого населения составляет 4–7%, достоверно увеличиваясь с возрастом. Повсеместно используемый еще в недавнем прошлом термин «плечелопаточный периартрит» в настоящее время считается ошибочным, уводящим практикующего врача от дифференциальной диагностики причины развития болевого синдрома у того или иного пациента, а самого пациента — от излечения. При этом современный уровень знаний о заболеваниях периартикулярных тканей плечевого сустава позволяет клинически дифференцировать различную патологию, манифестирующую болью в области плеча (шейный радикулит, плексопатия плечевого сплетения, тендиниты мышц вращающей манжеты плеча, импинджмент-синдром, синдром «замороженного плеча» (адгезивный капсулит), тендинит двуглавой мышцы плеча, артроз акромиально-ключичного сустава). В то время как классические неврологические заболевания (радикулопатия и плексопатия) представляются достаточно знакомыми для практикующих врачей, ряд нозологических форм, относящихся главным образом к травматологической патологии, оказывается крайне затруднительным для дифференциальной диагностики и терапии. При этом для каждой нозологии разработаны и апробированы специальные клинические тесты, предложены алгоритмы лечения, включающие использование главным образом нестероидных противовоспалительных препаратов (например, Кеторол) и локальной инъекционной терапии с глюкокортикоидами (депо-формы).

Ключевые слова: боль в области плеча, резистивные тесты, кеторолак, Кеторол, локальная инъекционная терапия.

Для цитирования: Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Емелин А.Ю. и др. Современные представления о дифференциальной диагностике и лечении пациентов с болью в области плеча // РМЖ. 2017. № 9. С. 564–571.

ABSTRACT

Modern concepts of differential diagnosis and treatment of patients with shoulder pain

Samartsev I.N.^{1,2}, Zhivolupov S.A.^{1,2}, Emelin A.Yu.^{1,2}, Rashidov N.A.², Bardakov S.N.²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

² Center of pain treatment at the clinic of nervous diseases of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

Patients with shoulder pain represent an extremely heterogeneous group of patients with completely different pathologies: neurological, traumatological, rheumatological. The prevalence of this problem among the adult population is 4–7%, and it significantly increases with the age. Widely used in the past, the term "frozen shoulder" now is considered to be incorrect, because it leads the practitioner away from the differential diagnosis of the cause of pain syndrome in a particular patient, and the patient himself from cure. Modern knowledge of diseases of periarticular tissues of the shoulder joint allows clinically to differentiate various pathologies, manifested by pain in the shoulder area (cervical radiculitis, brachial plexopathy, tendinitis of the muscles of the rotator cuff, impingement syndrome, the syndrome of "frozen shoulder" (adhesive capsulitis), tendonitis of the biceps muscle of the shoulder, arthrosis of the acromioclavicular joint). While classical neurological diseases (radiculopathy and plexopathy) seem familiar enough for practicing physicians, some nosological forms, mainly related to traumatologic pathology, are extremely difficult for differential diagnosis and therapy. Moreover, for each nosology, special clinical tests have been developed, treatment algorithms have been proposed, including the use of mainly non-steroidal anti-inflammatory drugs (for example, Ketorol) and local injection therapy with glucocorticoids (prodrugs).

Key words: shoulder pain, resistive tests, ketorolac, Ketorol, local injection therapy.

For citation: Samartsev I.N., Zhivolupov S.A., Emelin A.Yu. et al. Modern concepts of differential diagnosis and treatment of patients with shoulder pain // RMJ. 2017. № 9. P. 564–571.

Боль в области плечевого сустава является одной из самых распространенных жалоб на приеме у врача-невролога. Распространенность этой проблемы среди взрослого населения, по данным нескольких популяционных исследований, составляет 4–7%, увеличиваясь с возрастом (от 3–4% в возрасте 40–44 лет до 15–20% в возрасте 60–70 лет). Количество новых случаев в

год на 1000 взрослого населения также зависит от возраста и составляет 4–6 в возрасте 40–45 лет и 8–10 в возрасте 50–65 лет с незначительным преобладанием у женщин [1]. По данным Центра лечения боли при клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, жалоба на боль в области плеча занимает 4-е место по частоте обращений и составляет 9,3% всех консультаций [2].

В 1872 г. S. Duplay предложил термин «*periarthritus humeroscapularis*» для определения синдрома, состоящего из скованности и хронической боли в области плечевого сустава, возникающего после травмы плеча, связывая эту патологию с адгезией атрофированной субакромиальной сумки. Несмотря на то, что S. Duplay использовал термин «плечелопаточный периартрит» для характеристики лишь посттравматического состояния, в последующем этот термин стал собирательным для обозначения всех периартикулярных поражений области плечевого сустава. Он оказался очень удобен своей простотой (указывая на поражение структур рядом с суставом, но не его самого), не обязывал врача углубляться в детальную характеристику пораженных анатомических образований и в результате своей универсальности стал «долгожителем» в медицине. Однако широкое использование термина «плечелопаточный периартрит» осложнило понимание и затормозило изучение проблемы периартикулярных поражений области плечевого сустава в целом. В последние десятилетия, характеризующиеся глобализацией медицины и унификацией медицинской терминологии, термин «плечелопаточный периартрит» практически исчез из научной литературы. В настоящее время установлено, что данная патология может быть вызвана множеством причин и одна из граней мастерства врача-невролога заключается в дифференциальной диагностике каждого конкретного случая и понимании того, какие анатомические структуры ответственны за развитие клинической симптоматики.

Если такие классические неврологические заболевания, как шейная радикулопатия и плексопатия плечевого сплетения, представляются достаточно знакомыми для врачей-неврологов, то ряд нозологических форм, относящихся главным образом к травматологической патологии, оказываются крайне затруднительными для курации. Ведь самые сложные для дифференциальной диагностики пациенты должны быть обследованы врачами нескольких специальностей.

Современный уровень знаний о заболеваниях периартикулярных тканей плечевого сустава позволяет клинически отчетливо дифференцировать следующие заболевания:

- тендиниты мышц вращающей манжеты плеча;
- импинджмент-синдром;
- синдром «замороженного плеча» (адгезивный капсулит);
- тендинит двуглавой мышцы плеча (сухожилия длинной головки);
- артроз акромиально-ключичного сустава.

Функциональная анатомия плечевого сустава

Знание функциональной анатомии плечевого сустава чрезвычайно важно как для постановки правильного диагноза, так и для правильной терапии.

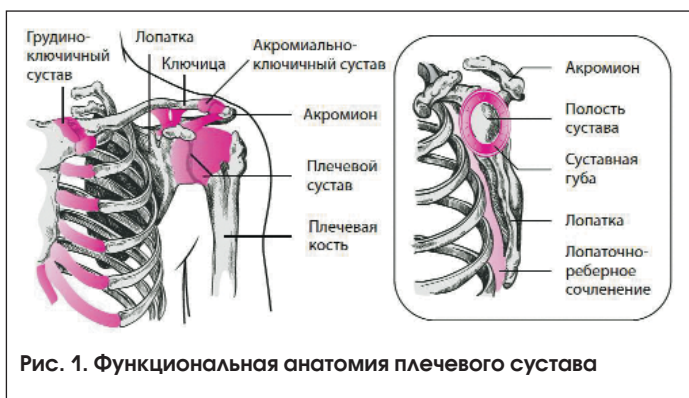


Рис. 1. Функциональная анатомия плечевого сустава

Плечевой сустав (*articulatio humeri*) образован головкой плечевой кости (*caput humeri*) и суставной впадиной лопатки (*cavitas glenoidalis scapulae*) (рис. 1).

Главная роль в укреплении плечевого сустава и его капсулы принадлежит мышцам. Снизу от сустава находится длинная головка трехглавой мышцы плеча, начинающаяся от *tuberculum infraglenoidale scapulae* [3].

Снаружи и сверху сустав покрыт дельтовидной мышцей, непосредственно не связанной с суставной капсулой. Под дельтовидной мышцей располагается сухожилие длинной головки двуглавой мышцы плеча. Сухожилие ограничивает движения головки плеча кверху и кпереди. Затем сухожилие ложится в межбугорковую борозду, окруженную межбугорковым синовиальным влагалищем, и далее соединяется с короткой головкой, начинающейся от клювовидного отростка.

Сзади и сверху плечевой сустав прикрыт сухожилием *m. supraspinatus*, берущей свое начало в надостной ямке, далее проходящей под акромионом и прикрепляющейся к большому бугорку плечевой кости. Мышца отводит плечо и тянет головку плечевой кости медиально в суставную впадину, что предотвращает смещение головки вниз при свободной опущенной руке.

Сзади плечевого сустава располагается также и сухожилие *m. infraspinatus* (рис. 2), которая начинается почти от всей поверхности подостной ямки и заканчивается у большого бугорка плечевой кости ниже места прикрепления *m. supraspinatus* и выше прикрепления сухожилия *m. teres minor*. *M. infraspinatus* вращает плечо кнаружи при любом его положении и участвует в стабилизации головки плечевой кости в суставной впадине при подъеме руки вверх.

Сзади плечевой сустав прикрыт сухожилием *m. teres minor*, начинающейся от латерального края лопатки и прикрепляющейся к большому бугорку плечевой кости. Мышца вращает плечо кнаружи, при этом несколько отводя его кзади.

Ряд мышц (надостная, подостная, малая круглая и подлопаточная) в соответствии со своими функциональными характеристиками образуют так называемую вращательную манжету плечевого сустава (ВМП). Все эти мышцы, начинаясь на лопатке, прикрепляются к большому и малому бугоркам плечевой кости (рис. 2). Их важной функцией является стабилизация головки плечевой кости в суставной ямке при движениях руки. При патологии мышц, входящих в состав ВМП, может произойти децентрализация головки, вследствие чего возникают боли и нарушение движений в области плеча.

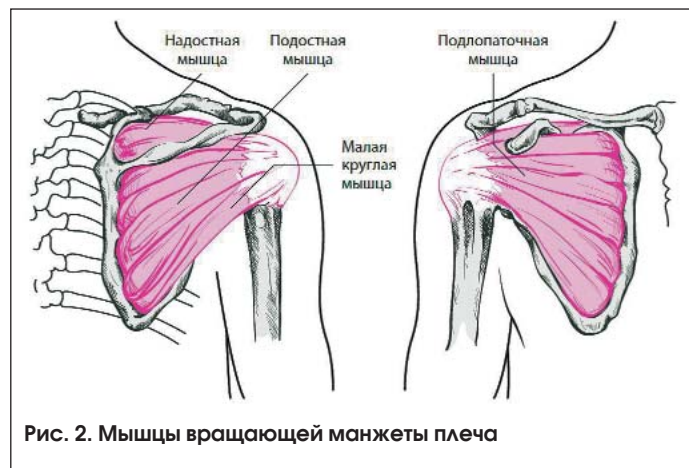


Рис. 2. Мышцы вращающей манжеты плеча

Следует отметить, что во всех движениях плечевого сустава участвует также и акромиально-ключичный сустав, образованный соединением дистального конца ключицы с акромиальным отростком лопатки. Кроме того, любое физическое усилие на руку, начиная с кисти и предплечья, передается через головку плечевой кости и акромиально-ключичный сустав, ключицу, грудину и далее на туловище. Причем изменение направления действия силы и ее смягчение происходят в первую очередь именно в акромиально-ключичном суставе, который в данном случае играет роль амортизатора [4].

Клиническая феноменология периапартукулярных поражений области плечевого сустава

В настоящее время, говоря о боли в плече, связанной с дисфункцией периапартулярных тканей, выделяют патологию сухожилий мышц, окружающих сустав (дегенерация, частичные или полные разрывы, воспаление), поражение акромиально-ключичного сустава (дегенеративное или связанное с травматизацией), диффузное поражение капсулы сустава и комплексное вовлечение структур, расположенных под акромионом (субакромиальный синдром). В последнем случае в результате первичного нарушения стабильности головки плечевой кости (смещения ее кверху) в процесс вовлекаются сухожилия ВМП, длинной головки двуглавой мышцы плеча, субакромиальная сумка и нижняя поверхность акромиона.

Тендиниты мышц вращающей манжеты плеча

Повреждения ВМП являются причиной более половины случаев обращений за медицинской помощью пациентов с болью в области плеча. Наиболее часто эта патология встречается у лиц старше 40 лет, у которых дегенеративно-измененное сухожилие мышц ВМП повреждается в результате незначительной травмы. Полный разрыв сухожилия требует хирургического лечения, в то время как частичные лечатся консервативно с положительным эффектом.

Симптоматика тендинитов мышц ВМП складывается из следующих проявлений:

- 1) боль;
- 2) нарушение активных и пассивных движений в плечевом суставе;
- 3) положительные резистивные тесты.

M. subscapularis. В начальной стадии тендинита *m. subscapularis* пациента беспокоит боль в области плеча при запрокидывании руки назад, когда, например, пытаются бросить мяч. В последующем возникает интенсивный болевой синдром как при малейшем движении рукой, так и в состоянии покоя. Зона максимальной боли находится в области задней проекции плечевого сустава, но может распространяться вниз до локтя.

M. supraspinatus. Пациенты с тендинитом этой мышцы жалуются на боль, усиливающуюся при отведении и сгибании руки, в пределах от 60 до 120°, например, при попытке побриться, расчесать волосы, почистить зубы и т. д. В этом положении сухожилие мышцы компримируется краем акромиального отростка. В то же самое время, когда конечность находится в полном отведении, движения перестают быть болезненными, т. е. чувствительная область оказывается защищенной акромиальным отростком, не соприкасаясь с ним. Для полного разрыва сухожилия надостной мышцы характерен симптом «падающей руки». Рука, пассивно поднятая до вертикального положения, при попытке опустить ее падает, т. е. больной не может активно

удержать ее в положении отведения. Часто при воспалении сухожилия надостной мышцы появляется натянутость ее волокон, из-за чего нарушается нормальное скольжение головки плечевой кости в суставной ямке. Этим обусловлены нередко встречающиеся у некоторых пациентов хруст или шелканье в области плечевого сустава, исчезающие после устранения мышечного напряжения.

M. infraspinatus. Тендинит подостной мышцы характеризуется ограничением наружной ротации плеча. Поскольку у большинства людей подостная мышца достаточно слабая вследствие отсутствия должной нагрузки в повседневной жизни, повреждение ее сухожилия возможно даже при незначительных по затрачиваемой силе движениях, таких как надевание майки, игра в теннис, форсированное заведение руки назад (попытка бросить что-либо на заднее сиденье автомобиля). В последующем больных беспокоит боль различной интенсивности при выполнении наружной ротации плеча: невозможность достать рукой до заднего кармана брюк, застегнуть бюстгалтер и т. п. Причем ограничение этого движения одинаково как для активного, так и для пассивного его выполнения.

M. teres minor. Изолированное поражение малой круглой мышцы практически не встречается. Как правило, наблюдается сочетанная патология малой круглой и подостной мышц. Причем боль от последней является явно доминирующей, и после ее устранения часто выявляется болевая иррадиация, исходящая от малой круглой мышцы.

Импинджмент-синдром. Под «импиджмент-синдромом» понимают заболевание, являющееся результатом травматизации мягких тканей плечевого сустава под корак-акромиальной дугой или, реже, под акромиально-ключичным сочленением, основными проявлениями которого являются болевой синдром и контрактура сустава. Наиболее вероятной причиной заболевания считается механический конфликт между акромиальным отростком лопатки и большим бугорком плечевой кости, при котором происходит ущемление и разрыв сухожилий мышц ВМП (рис. 3).

Пространство, необходимое для движения ВМП под корак-акромиальной дугой, ограничено и составляет 6–7 мм, толщина же манжеты ротаторов – 5–6 мм [5]. Исходя из ограниченности пространства, предполагаются два механизма соударения:

- 1) увеличение в объеме структур, проходящих под корак-акромиальной дугой, вследствие их отека и воспаления;

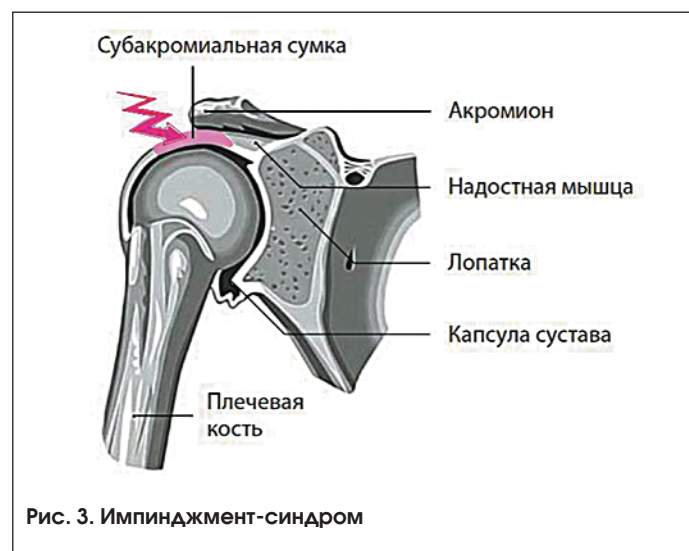


Рис. 3. Импиджмент-синдром

2) уменьшение самого пространства, в котором располагается ВМП (остеофиты на передне-нижней поверхности акромиона, особенности строения акромиального отростка, неправильно сросшиеся переломы большого бугорка или акромиона лопатки).

Этиологическим фактором данного заболевания считают физическую деятельность с поднятыми вверх руками. Существует ряд профессий, у представителей которых данная патология встречается гораздо чаще, чем у других: плотники, столяры, маляры-штукатуры, строители, монтажники, учителя. Занятия спортом также могут вызывать данный синдром, особенно такие действия, как броски или удары рукой. Провоцирующие движения, способствующие возникновению импинджмент-синдрома, характерны для волейбола, гандбола, водного поло, тенниса, бокса и ударных техник восточных единоборств.

Основные жалобы больных – тупая разлитая боль и ограничение движений в плечевом суставе при отведении и сгибании плеча. Максимально выраженный болевой синдром отмечается при отведении плеча под углом 30–60°, т. е. в положении, при котором большой бугорок плечевой кости с прикрепляющимися к нему мышцами находится под нижним краем акромиона. Многие пациенты отмечают, что боль мешает им уснуть, особенно если лежать на стороне пораженного плечевого сустава. При длительно существующем импинджмент-синдроме может возникнуть атрофия дельтовидной, надостной и подостной мышц.

Для дифференциальной диагностики данной патогенетической формы используются ряд клинических тестов, которые будут рассмотрены ниже, а также УЗИ и МРТ плечевого сустава.

Тендинит двуглавой мышцы плеча. Причиной повреждения сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча чаще всего является хроническая чрезмерная нагрузка: занятия тяжелой атлетикой, маховыми видами спорта (волейбол, теннис, бейсбол, метание копья, плавание), единоборствами. Пациента беспокоит боль в передне-верхних отделах плеча, связанная с перенапряжением двуглавой мышцы плеча. Боль, как правило, усиливается, если руки поднять выше горизонтального уровня. При пальпации определяется болезненность в межбугорковой борозде. Отведение и ротация плеча, как правило, не нарушены.

Артроз акромиально-ключичного сустава. Артроз акромиально-ключичного сустава является одной из самых распространенных причин боли в области плечевого сустава. Заболевание может возникнуть в результате дегенеративного процесса, а также как следствие травмы плеча. В группе риска находятся штангисты и другие лица, которым по роду своей деятельности приходится поднимать тяжести. На начальных стадиях развития артроз акромиально-ключичного сустава проявляется болью непосредственно над проекцией сустава, незначительным ограничением движений. Боль обычно более выражена, когда рука удерживается на груди, или при отведении плеча, т. к. в этом положении увеличивается нагрузка на акромиально-ключичный сустав. В процессе прогрессирования воспалительного процесса интенсивность болевого синдрома усиливается, появляется иррадиация в шею, руку. Лечь на больное плечо становится невозможно из-за боли.

Синдром «замороженного плеча». Под синдромом «замороженного плеча» (адгезивный капсулит (АК)) подразуме-

вают болевой синдром в области плечевого сустава, вызванный диффузным поражением его капсулы и синовиальной оболочки.

Патоморфологические изменения при АК характеризуются развитием капсулярного фиброза с утолщением, сокращением и слипанием синовиальной оболочки (рис. 4). Полость нижнего заворота плечелопаточного сустава при АК облитерирована, поверхности синовиальной оболочки

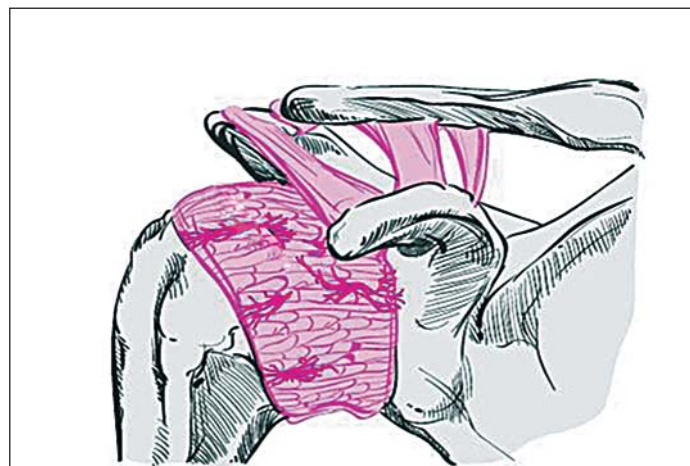


Рис. 4. Схематическое изображение капсулы плечевого сустава при адгезивном капсулите



Рис. 5. Внешний вид пациента с разрывом длинной головки двуглавой мышцы правого плеча (слева – здоровая рука для сравнения)



Рис. 6. Внешний вид пациента с гипотрофией подостной и малой круглой мышц справа

капсулы в области дубликатуры сращены между собой и спаяны с головкой, что затрудняет отведение руки [6].

Клиническое обследование пациентов с болью в плече

Внешний вид пациента с болью в области плечевого сустава оценивается обязательно как спереди, так и сзади. Рельеф наружного отдела надплечья определяет дельтовидная мышца, при парезе которой обнаруживается асимметрия положения плеч, при этом головка плечевой кости часто может быть четко визуализирована под кожей. В случае другой характерной патологии – при разрыве длинной головки двуглавой мышцы – формируется характерное мышечное выпячивание в дистальной части плеча (рис. 5).

При осмотре плечевого пояса сзади часто определяется гипотрофия дельтовидной, над- и подостной мышц (рис. 6). Необходимо помнить, что гипотрофия коротких ротаторов плеча обнаруживается уже через 3 нед. после повреждения их сухожилия.

Пальпация позволяет определить болезненность отдельных структур области плечевого сустава. В верхней части большого бугорка плечевой кости находится энтезис (место прикрепления) надостной мышцы, в задней – подостной и малой круглой. В переднелатеральной области сустава находится малый бугорок, к которому прикрепляется подлопаточная мышца, и межбугорковая борозда с проходящим в ней сухожилием длинной головки двуглавой мышцы плеча. При пальпации используют дополнительные приемы, позволяющие с большей вероятностью обнаружить болезненные точки. При заведении руки за спину возможно осуществить пальпацию передней части головки плечевой кости, скрытой при обычном положении руки под акромионом. При положении кисти больного на противоположном плече становится доступной для обследования задняя часть головки плечевой кости.

Дальнейший осмотр пациента продолжают с помощью оценочного теста. Больного просят отвести руки в стороны до угла 90°, затем завести руки за голову и за спину. Выполнение этих сложных движений в полном объеме и без боли исключает поражение как самого плечевого сустава, так и его периартикулярных структур. В этом случае следует думать о других причинах боли в области плеча (шейная радикулопатия, плечевая плексопатия и т. д.).

Важным признаком, позволяющим судить о вовлечении в патологический процесс капсулы сустава, является соотношение объема активных и пассивных движений. При поражении капсулы ограничены те и другие в равном объеме. Другой причиной выраженного ограничения всех движений в суставе может быть поражение собственно сустава (артрит, асептический некроз головки плечевой кости). Превышение объема пассивных движений над активными свидетельствует о поражении сухожилий ВМП или двуглавой мышцы плеча. Более точная локализация повреждения возможна при проведении функциональных тестов.

Резистивные тесты

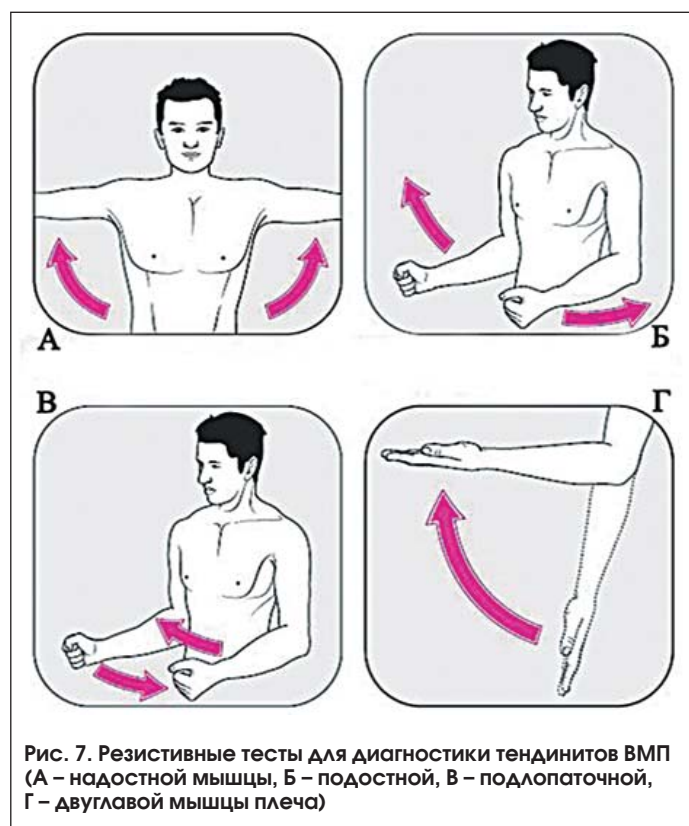
Резистивные тесты позволяют определить локализацию поражения даже в случаях, когда пациент затрудняется в интерпретации собственных болевых ощущений. Тест заключается в том, что пациента просят сделать определенное движение, выполнению которого врач активно препятствует. Возникает изометрическое напряжение оцениваемой мышцы, конечность остается неподвижной, усилие передается на сухожилие и при наличии в нем патологического очага появляется боль. При выполнении пациентом

резистивных тестов напряжение в сухожилии исследуемой мышцы значительно больше, чем при обычном движении. Соответственно, пациент отчетливее чувствует боль и может сообщить об этом врачу.

1. **Резистивное отведение.** Пациент отводит руки до угла 90°, при этом врач оказывает активное сопротивление. Появление болевых ощущений свидетельствует о повреждении сухожилия надостной мышцы (рис. 7А).

2. **Резистивная наружная ротация.** Пациент сгибает руки в локтевых суставах до угла 90° и прижимает их к телу. Затем производит резистивное отведение предплечий; возникновение боли при этом движении свидетельствует о повреждении сухожилия подостной мышцы (рис. 7Б).

3. **Резистивная внутренняя ротация.** Пациент сгибает руки в локтевых суставах до угла 90° и прижимает их к телу. Затем осуществляет приведение предплечий, чему врач оказывает активное сопротивление. Возникающее при этом ощущение боли в верхнем отделе плеча свидетельствует о повреждении сухожилия подлопаточной мышцы (рис. 7В).



4. **Резистивное сгибание и супинация предплечья.** Пациент сгибает руки в локтевых суставах до угла 90° , а затем производит резистивное сгибание предплечья или супинацию. Появление болевого ощущения в проксимальной области плеча указывает на тендинит *m. biceps brachii* (рис. 7Г).

Специальные тесты

Специальные функциональные тесты проводятся на заключительном этапе физикального обследования пациента с болью в плече, когда необходимо уточнить какую-либо конкретную патологию. Основные тесты приведены в таблице 5.

Тест Нура. Пациента просят опустить руки вдоль тела, затем пронируют предплечье, а потом полностью согнуть руку в плечевом суставе. Во время выполнения маневра врач стабилизирует лопатку, выключая ее из движения. Появление боли свидетельствует о наличии у пациента субакромиального импинджмент-синдрома – компрессии сухожилий мышц вращающей манжеты плеча под корак-акромиальной дугой (рис. 8).

Тест «падающей руки». Используется для диагностики возможного разрыва ВМП. Врач отводит заинтересованную руку пациента до угла 120° , а затем просит больного медленно ее опустить. В случае разрыва ВМП или повреждения сухожилия надостной мышцы пациенту удастся опустить руку до угла 90° (действие, выполняемое преимущественно дельтовидной мышцей), однако затем на фоне возникающей резкой боли и слабости рука буквально падает (рис. 9). В одной из модификаций теста для диагностики неполного разрыва сухожилия надостной мышцы после того, как рука пациента опустится немного ниже 90° , врач коротким несильным движением толкает ее вниз. Тест считается положительным при возникновении боли и феномена «падающей руки».

Тест «скреживания». Пациенты с артрозом акромиально-ключичного сустава иногда жалуются на боль, которую их лечащие врачи подчас интерпретируют как проявление импинджмент-синдрома. Тест «скреживания» позволяет дифференцировать артроз акромиально-ключичного сустава от другой патологии плечевого



Рис. 9. Тест «падающей руки»



Dr.Reddy's

КЕТОРОЛАК

КЕТОРОЛ®

Купирование боли любой интенсивности^{1*}



- ▶ Стартовая терапия боли
- ▶ Скорость наступления эффекта
- ▶ Безопасность при коротких курсах терапии²

Разнообразие форм выпуска:

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



Кеторол® для в/в и в/м введения.

РУ ЛП-001365 от 19.12.2016.

Кеторол® таблетки. РУ П N015823/02 от 27.04.2016.

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

1. Инструкции по медицинскому применению препарата Кеторол.

2. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief major surgery. J.B. Forrest et al. British Journal of Anaesthesia 88 (2): 227-33 (2002).

* Сильной и умеренной выраженности.

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

сустава. Для этого пациента просят согнуть заинтересованную руку в плечевом суставе до угла 90°, а затем привести ее к противоположному плечу. При этом маневре акромиальный отросток лопатки сближается с дистальным концом ключицы. Тест считается положительным при появлении боли в области акромиально-ключичного сустава (рис. 10).

Тест Спурлинга. Используется для дифференциальной диагностики шейной радикулопатии, которая проявляется болью в области надплечья и плеча. Врач кладет руку на голову пациента и просит его произвести разгибание в шейном отделе позвоночника и одновременно ротировать голову в сторону боли. После этого врач производит давление рукой на голову больного. Возникновение или усиление боли в области плеча свидетельствует о возможной шейной радикулопатии (рис. 11).

Тест Ергасона. Тест используется для диагностики тендинита двуглавой мышцы плеча. Пациент сгибает руку в локтевом суставе до угла 90°. Врач одной рукой берет пациента за предплечье, а другой – за кисть и активно сопротивляется попытке больного супинировать предплечье и согнуть руку в локтевом суставе. Появление боли при выполнении этого маневра свидетельствует о наличии у пациента тендинита *m. biceps brachii* (рис. 12).

Лечение пациентов с болью в плече

В целом всех пациентов с болью в плече можно разделить на 2 группы. Первым требуется хирургическое вмешательство (разрывы сухожилий, выраженный импинджмент-синдром и пр.). Вторую группу больных, а их большинство, можно вылечить, не прибегая к оперативному вмешательству, т. е. консервативно.

Обязательными компонентами терапии таких больных должны быть:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- локальная инъекционная терапия (блокады) с введением глюкокортикоидов (депо-формы);
- иммобилизация плечевого сустава с помощью ортеза в период острой боли;
- упражнения лечебной физкультуры (ЛФК) и кинезиологическое тейпирование после купирования острого болевого синдрома.

Среди НПВП препаратом выбора является кеторолак (Кеторол) – производное арилуксусной кислоты, неселективный ингибитор ЦОГ. Отличительной особенностью Кеторола является мощное анальгезирующее действие, по степени которого он превосходит другие лекарственные средства данной группы. Препарат выпускается в 3-х формах: таблетки для приема внутрь по 10 мг, раствор для па-

рентерального введения в ампулах 30 мг / 1 мл и гель для наружного применения 2% 30 г. Кеторол характеризуется высокой биодоступностью (80–100%), что обеспечивает быстрое наступление анальгезии [7]. В клинических условиях мы отмечали, что продолжительность действия кеторола составляет 8–10 ч. При этом, по данным ряда авторов, около 95% поступившего в организм препарата связывается с белками плазмы, что обеспечивает стабильность концентрации кеторолака в крови [8].

Исследованием С. Brown et al. доказано, что внутримышечное введение 30 мг кеторолака оказывает действие, сопоставимое с эффектом 10–12 мг морфина или 50 мг меперидина [9].

Кеторол не вступает во взаимодействие с опиатными рецепторами и не оказывает центрального анальгетического эффекта. Преимуществом Кеторола по сравнению с наркотическими анальгетиками является отсутствие седативного, психомоторного действия, а также влияния на функцию дыхания и перистальтику кишечника.

В случае низкой интенсивности алгического синдрома у пациентов с болью в области плеча (1–3 балла по цифровой рейтинговой шкале боли (NRS)) возможно использование исключительно геля Кеторол для наружного применения и индивидуально-ориентированной программы ЛФК, направленной на укрепление параартикулярных мышц и профилактику повторных обострений.

При средней выраженности боли по шкале NRS (3–6 баллов) необходимы применение Кеторола в таблетированной форме и выполнение локальной инъекционной терапии с глюкокортикоидом (депо-форма). Технику проведения данной процедуры можно изучить в соответ-

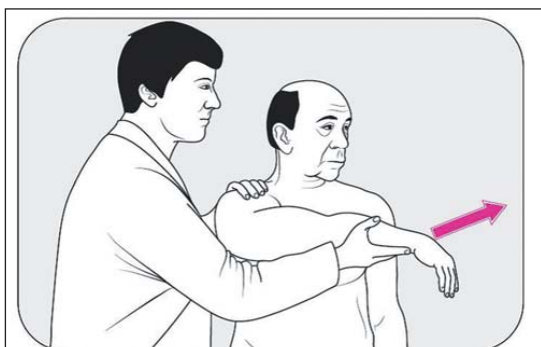


Рис. 10. Тест «скрещивания»

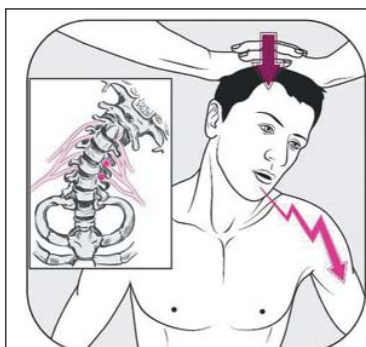


Рис. 11. Тест Спурлинга

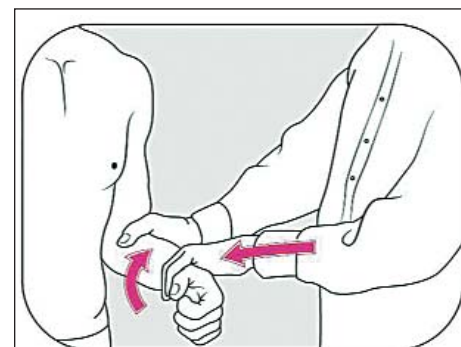


Рис. 12. Тест Ергасона

ствующих руководствах [6].

И, наконец, в ситуациях, когда выраженность болевого синдрома пациент оценивает на уровне 7 баллов по шкале NRS и выше, целесообразно сочетать пероральные/парентеральные формы выпуска Кеторола с локальным использованием геля для наружного применения, а также локальной инъекционной терапией с глюкокортикоидом (депо-форма). До момента купирования болевого синдрома в этом случае также возможно использование антиконвульсантов и антидепрессантов в качестве сопутствующей анальгетической терапии.

Длительность лечения Кеторолом и необходимость в повторном проведении локальной инъекционной терапии определяются индивидуально, исходя из эффективности проводимой терапии. Наиболее часто мы используем схему «2+3»: раствор Кеторола внутримышечно 2 дня, а затем переход на таблетированную форму приема в последующие 3 сут. Общие рекомендации приведены в алгоритме на рисунке 13.

Заключение

Современный врач должен обладать широкими знаниями не только в своей, но и в смежных специальностях. Именно так возможно достичь успеха в конкурентной и с каждым годом все более информационно насыщенной среде. В этом свете пациенты с болью в области плеча являются крайне интересными, поскольку в основе развития алгического синдрома у данной категории больных может быть и неврологическая, и травматологическая, и ревматологическая патология. При этом, несмотря на появление высокотехнологичных методик диагностики (МРТ, КТ), класси-

ческий объективный осмотр больного не только не утратил своей актуальности, но и, наоборот, выходит на первое место. Понимание особенностей этиологии, патогенеза, клинической картины и терапии пациентов с болью в области плеча позволит практикующим врачам свободно разбираться в сложностях ведения подобных больных и достигать неизменного успеха в их лечении.

Литература

1. Coombes B.K. et al. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: A systematic review of randomised controlled trials // Lancet. 2010. Vol. 376(9754). P. 1751–1767.
2. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.Н. Основные направления в оптимизации лечения болевых синдромов у неврологических больных: нейрофизиологический анализ, топико-нозологическая интерпретация, алгоритм формирования болезнь-модифицирующей комплексной терапии // Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 15–23 [Zhivolupov S.A., Samarcev I.N., Yakovlev E.N. Osnovnye napravleniya v optimizatsii lecheniya bolevykh sindromov u nevrologicheskikh bol'nykh: nejrofiziologicheskij analiz, topiko-nozologicheskaja interpretatsija, algoritm formirovaniya bolezni-modificirujushhej kompleksnoj terapii // Consilium Medicum. 2014. № 2. S. 15–23 (in Russian)].
3. Moore K.L. et al. Upper limb. Essential Clinical Anatomy. 3rd ed. // Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 407–437.
4. Широков В.А. Боль в плече: патогенез, диагностика, лечение. М.: МЕДпресс-информ. 2012. 240 с. [Shirokov V.A. Bol' v pleche: patogenez, diagnostika, lechenie. M.: MEDpress-inform. 2012. 240 s. (in Russian)].
5. Woodward T.W., Best T.M. The painful shoulder: Part I, clinical evaluation // Am. Fam. Physician. 2000. Vol. 61. P. 3079–3081.
6. Живолупов С.А. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 120 с. [Zhivolupov S.A. Maloinvazivnaja terapija (blokady) v nevrologii. M.: MEDpress-inform, 2016. 120 s. (in Russian)].
7. Perez-Urizar J., Granados-Soto V., Castaneda-Hernandez G. et al. Analgesic efficacy and bioavailability of ketorolac in postoperative pain: a probability analysis // Arch. Med. Res. 2000. Vol. 31(2). P. 191–196.
8. Barber F., Gladu D. Comparison of oral ketorolac and hydrocodone for pain relief after anterior cruciate ligament reconstruction // Arthroscopy. 1998. Vol. 14(6). P. 605–612.
9. Brown C.R. et al. Comparison of intravenous ketorolac tromethamine and morphine su-

Реклама



Национальное общество по изучению
болезни Паркинсона и расстройств движений



Научный
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

IV Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений с международным участием

11-13 сентября 2017, Москва, гостиница «Космос»

Конгресс приурочен:

К 200-летию классического «Эссе о дрожательном параличе» Джеймса Паркинсона

К 125-летию со дня рождения К.Н. Третьякова

К 50-летию со дня выхода революционной публикации J. Cotzias о лечении болезни Паркинсона высокими дозами леводопы

Ключевые тематики

1. История изучения болезни Паркинсона и расстройств движений
2. Ранние биомаркеры болезни Паркинсона
3. Клинический полиморфизм болезни Паркинсона
4. Современные технологии нейромодуляции в лечении болезни Паркинсона
5. Возможности персонализированной фармакотерапии болезни Паркинсона
6. Реабилитация при расстройствах движений
7. Новые генетические и клеточные технологии при расстройствах движений
8. Инновационные подходы к лечению расстройств движений: от эксперимента к клинике

Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления

А.С. Фокина, к.м.н. И.А. Строков, д.м.н. Т.А. Демур

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире неуклонно растет, опережая самые пессимистические прогнозы начала века, к тому же повсеместно наблюдается «омоложение» СД 2-го типа. В результате патологических процессов, происходящих при СД, формируются поражения большинства органов и систем организма. К «классическим» осложнениям СД относятся нефропатия, ретинопатия и дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН), причем именно ДПН наиболее часто выявляется у больных СД. ДПН развивается медленно, имеет субклиническую фазу и при СД 2-го типа может быть его манифестным проявлением. Большое число пациентов даже при наличии достаточно выраженного поражения периферических нервов не предъявляют жалоб, и ДПН может быть выявлена только при неврологическом осмотре и электрофизиологическом обследовании. Представленные в статье методы ранней диагностики поражения периферических нервов при СД позволят предупредить развитие наиболее тяжелых осложнений и максимально рано назначить патогенетическое лечение.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, диагностика диабетической нейропатии, распространенность диабетической полинейропатии, панч-биопсия, Актовегин®.

Для цитирования: Фокина А.С., Строков И.А., Демур Т.А. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления // РМЖ. 2017. № 9. С. 572–578.

ABSTRACT

Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. Methods of its early detection

Fokina A.S., Strokov I. A., Demura T. A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The prevalence of diabetes mellitus (DM) in the world has been growing steadily, surpassing the most pessimistic forecasts of our century, moreover, a «rejuvenation» of type 2 diabetes has been observed everywhere. As a result of the set of pathological processes occurring in the diabetes, a variety of lesions of most organs and body systems is formed. The «classic» complications of diabetes include nephropathy, retinopathy, and the distal symmetrical sensory-motor polyneuropathy (DPN), which is most frequently diagnosed in patients with DM. DPN is often seen in the endocrinological and neurological clinical practice, it develops slowly, it has a subclinical phase and can be a manifestation of type 2 diabetes. A great number of patients do not complain even when there are large lesions of peripheral nerves, and their neuropathy can be detected only during neurological and electrophysiological examinations. Methods of early diagnosis of lesions of peripheral nerves in diabetes can help to prevent the development of the most severe complications, and to assign a pathogenetic treatment as early as possible.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic neuropathy diagnosis, the prevalence of diabetic polyneuropathy, punch biopsy, Actovegin®.

For citation: Fokina A.S., Strokov I. A., Demura T. A. Diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. Methods of its early detection // RMJ. 2017. № 9. P. 572–578.

Во всем мире отмечается стремительное увеличение числа больных, страдающих сахарным диабетом (СД). По экспертной оценке IDF (International Diabetes Federation), в 2015 г. это число уже составило 415 млн человек, хотя, по более ранним предварительным прогнозам, только к 2030 г. ожидалась цифра в 520 млн. По современным уточненным прогнозам, к 2040 г. численность пациентов с диагностированным СД увеличится во всем мире до 642 млн [1]. В свою очередь, в 2015 г. количество больных с осложнениями СД, среди которых лидирующую позицию занимает симптомная дистальная симметричная диабетическая полинейропатия (ДПН) [2], оценивалось в 30–40 млн. Это означает, что к 2040 г. симптомная ДПН будет насчитывать 100 млн случаев.

Максимально точное определение ДПН было дано на согласительной конференции в Сан-Антонио (США) в 1988 г.: ДПН – специфическое для СД осложнение, сопро-

вождающееся клинической симптоматикой или без нее, характеризующееся поражением как периферической, так и автономной нервной системы при исключении других причин [3].

ДПН классифицируют по стадиям (табл. 1) [4].

Вследствие изменчивой клинической картины нейропатии ее диагностика является нелегкой задачей. Чаще всего диагноз ДПН может быть установлен на основании жалоб пациента и данных тщательного медицинского осмотра [5]. Проведения дальнейшего неврологического обследования в большинстве случаев не требуется, т. к. оно может лишь достоверно подтвердить наличие полинейропатии без выявления причин ее развития.

NB!

• Для подтверждения болевой формы ДПН не требуется выявление нарушений проводимости по толстым нервным волокнам, т. к. болевая ДПН не коррелирует со скоростью нервной проводимости [6]. Однако исследова-

ние проводимости рекомендовано, если при осмотре выявляются признаки моторной нейропатии.

• У всех больных СД 1-го типа необходимо проводить скрининг на наличие ДПН при неудовлетворительном гликемическом контроле спустя 3 года от дебюта заболевания, у больных СД 2-го типа – с момента установления диабета [7].

Среди существующих диагностических методик наиболее признанной является диагностическая система P.J. Dyck (1988), согласно которой диагноз нейропатии выставляется по 4-м критериям:

Таблица 1. Классификация ДПН по стадиям (4)

Стадия	Характеристика
Стадия 0	Симптомов и признаков ДПН нет, автономные тесты отрицательные, при электронейромиографии моторных периферических нервов (не менее 2-х на одной стороне) патология не выявляется
Стадия 1 – субклиническая (1А, 1Б)	1А. Симптомов и объективных неврологических признаков нет. Сочетание 2-х любых изменений по данным электронейромиографии либо положительные автономные тесты. 1Б. Жалоб нет. При клиническом обследовании выявляют 2 и более объективных неврологических признака на одной стороне
Стадия 2 – клиническая (2А, 2Б)	2А. Типичные для ДПН жалобы (онемение, жжение, боль, парестезии) и/или выраженный сенсорный неврологический дефицит. 2Б. Наличие характерных для ДПН симптомов вовлечения в патологический процесс двигательных волокон (больной не может стоять или ходить на пятках)
Стадия 3 – тяжелая	Нейропатия с нарушением трудоспособности и/или социальной адаптации (выраженный болевой синдром, синдром диабетической стопы, тяжелая ортостатическая гипотония)

- 1) симптомы нейропатии;
- 2) неврологическое обследование;
- 3) автономные моторные (сенсорные) функциональные тесты;
- 4) скорость проведения импульса по моторным/сенсорным волокнам.

Этапы диагностического поиска

1. Сбор анамнеза и выявление жалоб больного.
2. Осмотр и оценка внешнего вида (*status localis*) нижних конечностей.
3. Оценка субъективных и объективных симптомов:
 - использование шкал и опросников;
 - неврологическое обследование с определением порога различных видов поверхностной и глубокой чувствительности;
 - двусторонняя оценка сухожильных рефлексов (коленного, ахиллова);
 - оценка силы в различных группах мышц рук и ног.
4. Электрофизиологические методы обследования.
5. Другие методы оценки:
 - панч-биопсия кожи (прижизненное выявление на ранних стадиях поражения тонких немиелинизированных нервных волокон);
 - биопсия нерва;
 - неинвазивные методы (конфокальная микроскопия тонких нервов роговицы).

1. Анамнез и жалобы

В беседе с пациентом, уточняя жалобы, необходимо задавать наводящие вопросы, т. к. больные нередко затрудняются в описании испытываемых ими ощущений.

Типичная положительная неврологическая симптоматика: жжение, покалывание, парестезии (ощущение ползания «мурашек»), стреляющие боли в покое, аллодиния



Рис. 1. Внешний вид стоп пациента с диабетической нейропатией
(фото из архива клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова)

(ощущение боли при действии безболевого раздражителя).

Необходимо уточнить: 1) с какого времени наблюдается такая симптоматика, как развивается, усиливается ли в вечернее и ночное время; 2) когда возникает боль – при ходьбе или в покое, усиливается ли при изменении положения ног (эти сведения помогут установить специфичность симптомов).

NB! При ДПН болевые ощущения возникают в покое.

Наиболее часто встречающаяся форма ДПН – *симметричная сенсомоторная нейропатия дистального типа*. Речь идет о симметричных симптомах, затрагивающих в одинаковой мере левые и правые конечности (нижние конечности больше подвержены изменениям).

Типичная отрицательная неврологическая симптоматика (неврологический дефицит): онемение, одеревенение, покалывание, неустойчивость при ходьбе.

NB! Легкоузнаваемыми диагностическими сигналами являются ощущение надетых чулок (перчаток), а также отсутствие чувствительности на конечностях.

2. Осмотр и оценка внешнего вида нижних конечностей

Осмотр стоп и кожных покровов пациента важен для обнаружения характерных для нейропатии проявлений: сухости, участков гиперкератоза (мозолей) в зонах избыточного давления, язвенных дефектов на подошвенной поверхности стоп, деформаций, мышечной атрофии (рис. 1).



Рис. 2. Определение вибрационной чувствительности камертоном (фото из архива клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова)

3. Оценка субъективных и объективных симптомов

Опросники и шкалы. В настоящее время существует большое количество алгоритмов, рекомендаций и шкал для диагностики и оценки степени выраженности нейропатии.

Одной из лучших признана шкала невропатических нарушений NIS (Neuropathy Impairment Score). Существует ее модификация – «NIS (LL-Low Limbs) + 7», которая представляет собой методику комплексной оценки неврологического статуса для нижних конечностей, дополненную 7 неврологическими тестами [8]. Данная методика хоть и обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ДПН, однако редко применяется в клиниче-



Рис. 3. Определение тактильной чувствительности при помощи монофиламента (а) (фото из архива клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова); б – рекомендуемые точки приложения монофиламента

ской практике ввиду сложности. Чаще всего она используется в клинических исследованиях. В клинической практике для оценки степени ДПН по интенсивности наиболее часто встречающихся жалоб эффективно применяется шкала TSS.

На сегодняшний день предложено множество скрининговых опросников по симптомам нейропатии, их количественной оценке и выраженности, которые просты в использовании: NSS – опросник, применяемый в большинстве европейских исследований [9, 10]; MNSI (The Michigan Neuropathy Screening Instrument) [11].

Немецкие неврологи P. Dyck et al. [12, 13] разработали и впервые применили шкалу для оценки клинических симптомов NDS, а затем NIS. В настоящее время для определения риска возникновения синдрома диабетической стопы (СДС) лучшей считается шкала NDS (чем больше показано баллов, тем выше риск возникновения СДС) [14].

NB! Необходимо помнить, что вне зависимости от того, какую оценочную шкалу в своей практике использует врач, неврологический осмотр нижних конечностей является важным и неотъемлемым методом диагностики ДПН [15].

Неврологическое обследование (методы клинического скрининга ДПН). Нередко единственным ранним диагностическим критерием, на основании которого можно выставить ранний диагноз, когда прочие неврологические симптомы еще отсутствуют, является вибрационная чувствительность.

Порог вибрационной чувствительности оценивается при помощи неврологического градуированного камертона с частотой 128 Гц (Rydel-Seiffer) (рис. 2).

Определение тактильной чувствительности. Определение тактильной чувствительности проводится с помощью монофиламента 10 г (Thio-Feel, Германия) (рис. 3).

Было проведено множество исследований по применению монофиламента для оценки риска развития СДС, чувствительность метода варьирует от 86 до 100% [16–18].

Определение болевой чувствительности. Болевую чувствительность исследуют с помощью укола тупой неврологической иглы на тыльную поверхность стоп и в области концевой фаланги I пальца стопы.



Рис. 4. Определение температурной чувствительности с помощью «тип-терма» (фото из архива клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова)

Определение температурной чувствительности. Температурная чувствительность оценивается при помощи специального инструмента – «тип-терма» (Thip-Term, Германия), представляющего собой термический цилиндр, один конец у которого сделан из металла, другой – из пластика (рис. 4). В норме прикосновение различных материалов ощущается по-разному.

Сухожильные рефлексы исследуют по классической методике, в первую очередь оцениваются ахилловы рефлексы, реже – коленные.

4. Электрофизиологические методы диагностики

Электрофизиологические методы оценки периферических нервов, в частности *стимуляционная электронейромиография*, являются важнейшим дополнением клинического обследования.

Характеристика электрофизиологических методов:

- неинвазивные, объективные и достаточно надежные методы диагностики ДПН;
- позволяют оценить степень тяжести, динамику и прогрессирование болезни, включая ДПН 1-й стадии (субклиническую) [19];
- несут информацию не только о функции нервного волокна, но и о его структуре, на основании чего можно установить, имеет ли болезнь моторную или сенсорную доминанту, а также оценить характер поражения нерва: аксональный или демиелинизирующий;
- основная роль электрофизиологических методов заключается в дифференциальной диагностике нейропатий (монойропатии, радикулопатии и др.).



Рис. 5. Электронейромиограф (фото из архива клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова)

Электронейромиография (ЭНМГ) является общим названием 2-х дополняющих друг друга анализов: миография регистрирует электрические сигналы, возникающие в спокойном и функционирующем состоянии мышечных волокон, при помощи электродных игл; нейрография регистрирует данные проводимости нервных волокон (рис. 5). Нейрография и миография представляют собой не замещающие, а дополняющие друг друга методики обследования.

Ограничения в применении ЭНМГ: исследование сопровождается электрическим раздражением, электродные иглы могут причинять боль.

NB!

- Данный вид исследования выявляет поражение лишь толстых миелинизированных нервных волокон. Например, при некоторых патологических изменениях, встречающихся при ДПН, максимальная скорость распространения возбуждения (СРВ) по нерву может оставаться неизменной.

- Снижение СРВ является чувствительным, но неспецифическим показателем начальной ДПН и может указать на субклинические изменения [20, 21].

- СРВ свидетельствует о прогрессировании ДПН, ее тяжести [22].

- Доказано, что изменения СРВ коррелируют со степенью гликемического контроля [23]: изменение уровня HbA1c на 1% связано с изменением максимальной СРВ по нервному волокну на 1,3 м/с [24].

- Для подтверждения болевой формы ДПН не требуется выявление нарушений проводимости по толстым нервным волокнам, т. к. болевая ДПН не коррелирует со скоростью нервной проводимости [25]. Однако исследование проводимости рекомендовано, если при осмотре выявляются признаки моторной нейропатии.

- Электрофизиологические методы исследования чаще всего должны применяться при дифференциально-диагностическом поиске, в случаях атипичного течения и быстрого прогрессирования ДПН.

5. Другие методы оценки

В последние годы во всем мире активно развиваются методы очень ранней диагностики поражения тонких немиелинизированных нервных волокон, которые страдают в первую очередь при СД. К инвазивным методам относится панч-биопсия кожи стоп с последующим иммуногистохимическим анализом плотности нервных волокон с использованием маркера нервной ткани PGP 9,5, а к неинвазивным методам – исследование плотности тонких нервных волокон в роговице с помощью конфокального микроскопа [26]. Целесообразность столь детального исследования состояния тонких нервных волокон диктуется в первую очередь необходимостью начать лечение на самых ранних стадиях поражения нервов.

Панч-биопсия кожи. Для раннего обнаружения сенсорной нейропатии и выявления поражений тонких немиелинизированных нервных волокон все чаще применяется морфологическая оценка ДПН путем прямой визуализации эпидермальных нервов, выполняемой при помощи специального инструмента – панча (рис. 6) [27]. Иммуногистохимический количественный анализ кожных нервов выполняется с применением панаксонального маркера – генного продукта белка PGP 9,5.

Интерпретация результатов: выявление поражения нервных волокон осуществляется посредством иммуногистохимических методик. Оцениваются количество интра-



Рис. 6. Панч для биопсии

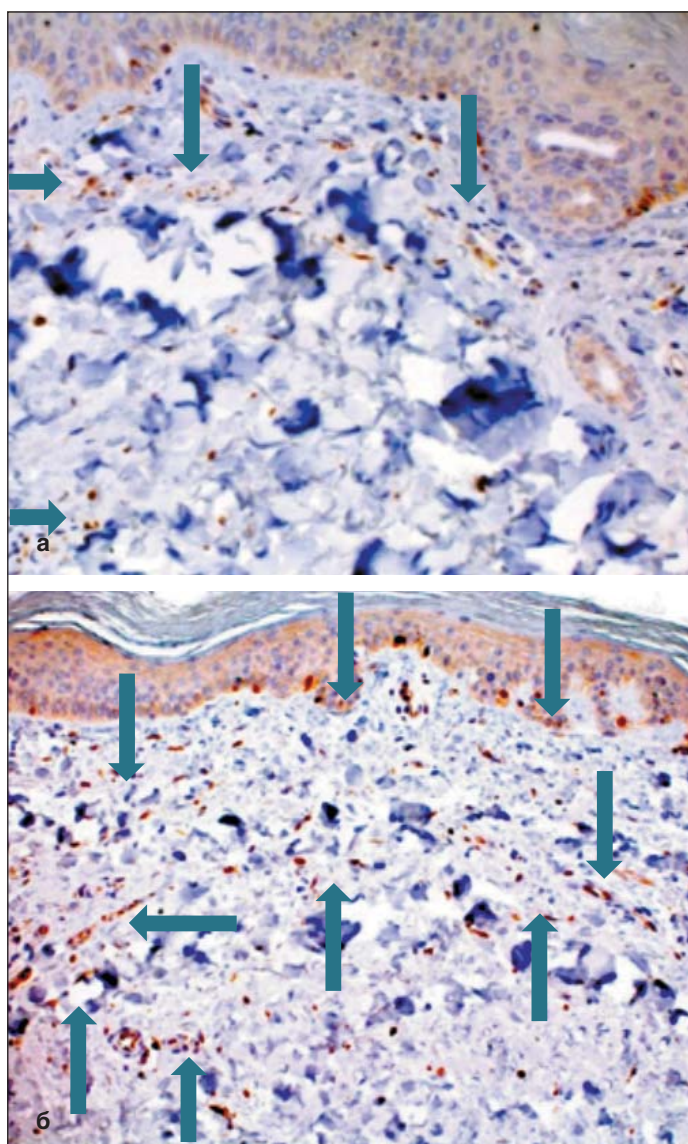


Рис. 7. Оценка интраэпидермальных нервных волокон в препаратах пациента с СД 2-го типа и ДПН (а) и пациента без СД (б). Маркер выявляется в виде коричневого окрашивания нервных окончаний (указано стрелками), увеличение $\times 200$ (фото из собственного архива авторов)



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: март 2017.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

эпидермальных тонких нервных волокон в препарате, их толщина и длина (рис. 7). Важно правильно выбрать участок тела для выполнения биопсии, поскольку, как показано во многих исследованиях, плотность интраэпидермальных нервных волокон имеет значительно большую диагностическую ценность на дистальных участках, нежели в проксимальных отделах [27, 28]. Высокая диагностическая и прогностическая ценность методики заключается в точном определении поражения тонких волокон и степени его тяжести [28].

Биопсия нерва. Биопсия икроножного нерва на протяжении многих лет используется в диагностических исследованиях периферической нейропатии [29–31] и является полезной диагностической процедурой у пациентов с неизвестной причиной нейропатии или атипично протекающей ДПН [31]. Однако панч-биопсия представляет собой инвазию глубиной около 10 мм и нередко сопровождается осложнением [32, 33], кроме того, ее востребованность снижается благодаря широкому выбору неинвазивных методов.

Неинвазивные методы. В настоящее время одним из перспективных неинвазивных и наиболее чувствительных методов оценки поражения тонких нервных волокон при ДПН является конфокальная микроскопия роговицы. Известно, что роговица – наиболее иннервируемая ткань в организме (на 1 мм² роговицы приходится до 7000 ноцицепторов, в то время как в коже их плотность составляет 200 на 1 мм²) [34]. С помощью данной технологии можно определить процессы повреждения и репарации в корневальном нерве, а сопоставляя эти данные с показателями ЭНМГ, установить взаимосвязь длины нервных волокон роговицы с длительностью СД [35]. Возможно, в ближайшем будущем корневальная конфокальная микроскопия будет активно применяться в практической медицине для диагностики и динамической оценки ДПН [26].

В собственном когортном исследовании, проведенном в 2012–2015 гг., при помощи шкал TSS и NIS LL, а также ЭНМГ (7 тестов) было обследовано 103 пациента с СД 2-го

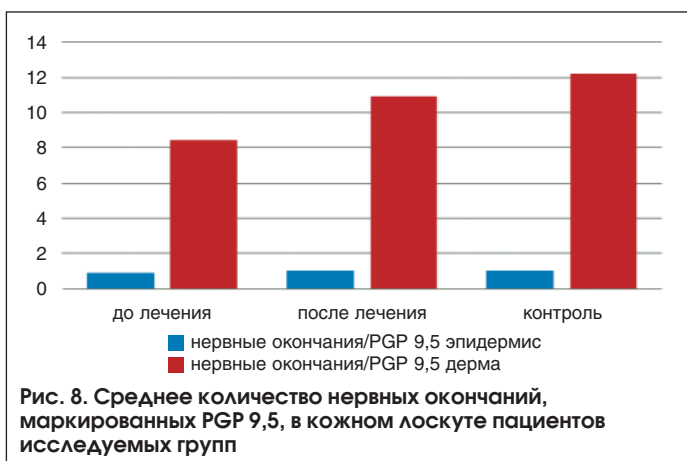


Таблица 2. Распределение больных по полу, возрасту и длительности СД

Параметр	Кол-во больных (n=103)	Мужчины (n=32)	Женщины (n=71)
Возраст, лет	58,5±8,6	55,9±8,6	59,7±8,5
Длительность СД, лет	6,4±5,5	5,6±4,1	6,8±6,0
ДПН отсутствует	26	7	19
ДПН имеет место	77	25	52

типа, госпитализированных в отделение диабетологии и общей эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (табл. 2).

В исследуемой когорте больных выявлена значительная распространенность ДПН, которая составила 74,7% (n=77). При распределении больных с ДПН в исследованной когорте по стадиям отмечено, что наиболее часто выявляется симптомная ДПН (2-я стадия) – 41% случаев, частота выявления субклинической стадии составила 33%.

Достаточно высокая частота выявления субклинической (1-я стадия) ДПН поднимает вопрос о необходимости более широкого использования ЭНМГ для обследования больных с СД, т. к. при отсутствии такого обследования огромное количество пациентов с уже имеющейся патологией периферических нервов не будут получать требуемого патогенетического лечения.

Из общей когорты исследуемых больных были выделены 20 пациентов с субклинической стадией ДПН для сравнения с группой контроля из 10 условно здоровых добровольцев (все участники сопоставимы по полу и возрасту). В обеих группах проведена панч-биопсия кожи голени в области латеральной лодыжки. Основной группе был назначен депотеинизированный гемодериват (препарат Актовегин®) в течение 5 мес.: 10 инфузий 250 мл 20% раствора, с последующим приемом препарата Актовегин® в форме драже 200 мг 3 р./сут. Актовегин® – поликомпонентный препарат, обладающий множественными эффектами, среди которых антигипоксантами (усиление утилизации кислорода клетками), инсулиноподобный (увеличение транспорта глюкозы в клетки), а также улучшение микроциркуляции и нивелирование дисфункции эндотелия. Препарат доказал свою эффективность у пациентов с ДПН в рандомизированных исследованиях, показывая благоприятные терапевтические эффекты в отношении нейропатических симптомов и вибрационной чувствительности [36, 37]. По окончании лечения всем пациентам повторно выполнена панч-биопсия кожи голени. Количество нервных окончаний в коже оценивали путем подсчета положительно окрашенных волокон PGP 9,5 (иммунопероксидазная реакция) в 5 полях зрения при увеличении ×200. Отдельно оценивались волокна в базальном слое эпидермиса и в дерме.

Отличий по количеству нервных волокон в базальной части эпидермиса в исследуемых группах не выявлено. В дерме пациентов основной группы до лечения выявлено небольшое количество волокон, окрашенных PGP 9,5, после лечения количество нервных окончаний увеличилось в 1,5 раза. В группе контроля количество нервных окончаний было наибольшим и составило в среднем 12 (рис. 8).

Анализ полученных данных показал достоверное повышение экспрессии маркера после лечения (p=0,018).

Таким образом, можно сделать вывод, что поражение тонких немиелинизированных нервных волокон происходит уже на самых ранних, доклинических этапах развития СД, и выявление структурных изменений должно быть максимально ранним в целях скорейшего и своевременного назначения патогенетического лечения. Собственное исследование и данные литературы подтверждают эффективность применения препарата Актовегин® у больных СД 2-го типа с полинейропатией, в т. ч. на субклинической стадии.

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

Реабилитация постинсультного пациента: роль врача общей практики (врача-терапевта)

К.м.н. С.Е. Чуприна, О.В. Небогина

БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»

РЕЗЮМЕ

В данной статье уделяется внимание проблемам, с которыми может столкнуться врач общей практики, наблюдая пациента после нарушения мозгового кровообращения (НМК) на амбулаторном этапе. Проблема реабилитации после инсульта не менее актуальна и важна, чем вопрос о сохранении жизни пациента в остром периоде НМК. Эффективность реабилитации после инсульта зависит от соблюдения ряда условий: индивидуальной направленности воздействия, строгой дозированности, постепенного увеличения интенсивности воздействия, непрерывности и этапности. В остром периоде реабилитационные мероприятия начинаются в первичных сосудистых центрах, что имеет очень большое значение для достижения наилучших результатов в плане восстановления утраченных функций. В дальнейшем пациент переводится на второй этап – в реабилитационное отделение стационара, затем на третий этап – в санаторий или реабилитационное отделение поликлиники, предусмотрены также выездные бригады для медпомощи на дому. Подробно в статье рассматриваются проблемы реабилитации постинсультной депрессии, спастичности, болей в плече, нарушения мочеиспускания, сосудистых когнитивных нарушений и постинсультной деменции. Отдельно обсуждаются вопросы питания пациентов, нутритивной поддержки и сипинга.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, спастичность, постинсультная боль в плече, сипинг, когнитивные нарушения, депрессия, расстройства мочеиспускания.

Для цитирования: Чуприна С.Е., Небогина О.В. Реабилитация постинсультного пациента: роль врача общей практики (врача-терапевта) // РМЖ. 2017. № 9. С. 579–584.

ABSTRACT

Rehabilitation of the post-stroke patient: the role of general practitioner (physician)

Chuprina S.E., Nebogina O.V.

Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

In this article we would like to pay attention to the problems that a general practitioner may face when observing a patient after cerebrovascular accident at an outpatient stage. The problem of rehabilitation after a stroke is as urgent and important as the issue of saving a patient's life in the acute period of cerebrovascular accident (CVA). The effectiveness of rehabilitation after a stroke depends on the observance of a number of conditions: an individual orientation of the impact, a strict dosage, a gradual increase in the intensity of the impact, continuity and phase. In an acute period rehabilitation activities begin in the primary vascular centers, which is very important for achieving the best results of restoring the lost functions. The article considers in detail the problems of rehabilitation of post-stroke depression, spasticity, shoulder pain, urination disorders, vascular cognitive impairment and post-stroke dementia. The issues of patient nutrition, nutritional support and sipping are discussed separately.

Key words: medical rehabilitation, spasticity, post-stroke pain in the shoulder, sinking, cognitive impairment, depression, urinary disorders.

For citation: Chuprina S.E., Nebogina O.V. Rehabilitation of the post-stroke patient: the role of general practitioner (physician) // RMJ. 2017. № 9. P. 579–584.

Сосудистые заболевания головного мозга вышли в России на 2-е место после сердечно-сосудистых заболеваний среди всех причин смерти населения. В нашей стране ежегодно происходит более 400 тыс. инсультов, летальность при которых достигает 22% [1]. Хотя большая часть инсультов происходит у больных старше 60 лет, ОНМК представляют собой существенную проблему и для лиц трудоспособного возраста. Так, в региональном сосудистом центре БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» среди всех больных с инсультом доля молодых пациентов составляет 10%.

Инсульт, затрагивающий небольшой участок головного мозга, может пройти бесследно для физического здоровья пациента. Однако чаще в жизни человека вследствие приобретенного неврологического дефицита возникают более или менее значимые ограничения. После инсульта идет процесс естественного восстановления утраченных функций за счет гибких возможностей нервной системы (нейро-

пластичности). Его можно ускорить методами реабилитации. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что тренировка утраченных функций способствует их восстановлению. Даже при лечении самыми современными средствами последствия НМК далеко не всегда удается полностью устранить. По этой причине реабилитация направлена не только на восстановление утраченных функций у пациента, но и на повышение качества жизни в условиях имеющегося неврологического дефицита.

Медицинская реабилитация – комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо си-

стем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество (ч. 1 ст. 40 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Выделяют персонифицированные, отраслевые и государственные цели медицинской реабилитации. Персонифицированные цели индивидуальны для каждого пациента и зависят от характера и объема функциональных нарушений. К отраслевым целям относят максимальное возвращение пациентов, перенесших инсульт, к активной трудовой и социальной жизни, уменьшение длительности их пребывания в стационаре. Государственные цели медицинской реабилитации – это увеличение продолжительности жизни, снижение уровня и степени инвалидизации, вторичных расходов на обеспечение минимально комфортных условий жизни тяжелобольных и инвалидов.

Основные задачи медицинской реабилитации:

- раннее начало – в первые 12–48 ч;
- коррекция, устранение, предотвращение патологических условий, провоцирующих инвалидизацию;
- компенсация нарушенных функций с сохранением индивидуального, социального и бытового статуса человека;
- приспособление значительно нарушенных функций к условиям существования с максимально возможной социально-бытовой активностью;
- поддержание сохранившихся функций, являющихся основой восстановления, компенсации и приспособления;
- совместная работа с органами социальной защиты при составлении индивидуальной программы реабилитации в условиях трехуровневой системы.

Трехуровневая модель оказания реабилитационной помощи включает реабилитацию в условиях первичного сосудистого отделения (1-й этап), отделения реабилитации стационаров (2-й этап), а также амбулаторную реабилитацию (3-й этап).

После завершения курса стационарного лечения в первичном сосудистом центре и реабилитационном отделении пациент возвращается домой. На этом этапе семья человека, перенесшего инсульт, особенно нуждается в профессиональной консультации и поддержке. И здесь очень важна роль врача общей практики, которая заключается в проведении комплекса диагностических обследований с целью определения реабилитационного потенциала, в оценке степени нарушения функций после инсульта, определении эффективности проведенной медицинской реабилитации, своевременном направлении на медико-социальную экспертизу.

Большое внимание в работе врача общей практики уделяется контролю за правильным соблюдением родственниками рекомендаций, полученных на предыдущих этапах реабилитации. Необходимо, чтобы лежащий пациент при возвращении домой имел высокую кровать с возможностью подхода к ней с двух сторон. Важно уметь укладывать неподвижного пациента и обеспечивать возможность самостоятельного передвижения в кровати больному, у которого сохранились хотя бы минимальные двигательные способности. Также необходимы прикроватные столик, кресло у изголовья кровати, туалет у ног со стороны «здоровых» конечностей, специальные косметические средства по уходу за кожей, расходные гигиенические материалы, ортезы и средства помощи при передвижении.

Цели амбулаторной реабилитации:

- профилактика спастичности;
- адаптация с учетом имеющегося неврологического дефицита;
- коррекция:
 - речевых расстройств;
 - нарушений глотания;
 - нарушений питания;
 - когнитивных нарушений;
 - тазовых расстройств;
- экспертиза нетрудоспособности;
- подбор технических средств реабилитации.

Профилактика спастичности

Спастика – нарушение сенсомоторного контроля из-за повреждения верхнего мотонейрона, проявляющееся в перемежающейся или длительной непроизвольной активации мышц. Спастика выявляется при исследовании пассивных движений в конечности как повышенное сопротивление мышцы при ее быстром растяжении. Спастика при поражении головного мозга связана с ослаблением тормозных влияний на альфа-мотонейроны передних рогов спинного мозга, в большей степени в антигравитационных мышцах, что вызывает появление постуральных аgravационных феноменов: приведение плеча, сгибание в локтевом и лучезапястном суставах, приведение бедра, разгибание колена и подошвенное сгибание в голеностопном суставе. Более чем у ¼ пациентов, перенесших инсульт, спастичность в паретичных конечностях возникает в первые 12 нед. от развития клиники НМК, через 1 год распространенность спастичности варьирует от 36 до 52% [1].

Факторами риска развития спастичности являются поражение правого полушария головного мозга, наличие гемодинамически значимого стеноза, разомкнутого виллизиевого круга, неправильное позиционирование пациента, нарушение правил безопасного трансфера, стимулирующий массаж конечности, раздражающие кожу ладони предметы. Функциональные возможности паретичной конечности хуже при наличии выраженной спастичности, чем при ее легкой степени. У части пациентов при выраженной степени пареза спастика в мышцах ноги может облегчать стояние и ходьбу, а ее снижение – привести к ухудшению двигательной функции и падениям [2].

Существует несколько видов терапии спастичности: физиотерапия, эрготерапия, фармакотерапия, хирургические вмешательства, инъекции ботулотоксина, индивидуальное ортезирование. Как правило, используется сочетание нескольких вариантов лечения. Применение ботулотоксина при спастике показано, когда спастичность выявлена в ограниченной группе мышц, относительно сохранной остается функция агонистов и антагонистов спастичных мышц, и у пациента определен высокий реабилитационный потенциал.

Следствием мышечного спазма при вынужденном длительном положении конечности могут быть контрактуры – стойкие напряжения и укорочения мышц и их сухожилий, ведущие к ограничению движений в суставе. Правильное положение пациента и смена его положения в постели способствуют уменьшению мышечного спазма, они описаны в клинических рекомендациях Союза реабилитологов России «Безопасное перемещение пациентов с сосудистыми мозговыми синдромами и гемиплегией», методических рекомендациях «Постуральная коррекция в процессе реабилитации

пациентов с очаговыми поражениями головного мозга» [3, 4]. Также уменьшить мышечный спазм можно, выполняя несколько раз в день медленные пассивные движения в суставах пораженных конечностей с помощью здоровой руки или при помощи родных, выбирая положение, при котором пораженная сторона имела бы опору, используя для отдыха положения, растягивающие мышцы и расслабляющие суставы. Часто родственники пациентов применяют неэффективные или даже вредные методики лечения. Задача врача общей практики – напомнить семье пациента, что недопустим стимулирующий массаж, раздражающие кожу ладони предметы («ёжики», экспандеры и т. д.), растяжение парализованной руки, в т. ч. после разогрева, поскольку все это может значительно усилить мышечный тонус.

Постинсультная боль в плече

«Болезненное плечо после инсульта» – это собирательное понятие, охватывающее наиболее частые болевые синдромы различной этиологии. В качестве синонимов в литературе упоминаются такие названия, как «гемиплегический синдром боли в плече», синдром «плечо – кисть», «постинсультная боль в плече». Распространенность постинсультного болевого синдрома в области плеча варьирует от 16 до 80%. Сроки возникновения постинсультной боли в плече – от 2 нед. до 2–3 мес. после перенесенного инсульта. У 34% пациентов боль появляется в течение первых суток, у 28% – первых 2-х нед., у 75% – через 2 мес. Наиболее часто постинсультная боль в плече встречается у пациентов в возрасте 40–60 лет, когда наблюдаются дегенеративные изменения в области сустава [2, 5].

Клиническая симптоматика синдрома «плечо – кисть» у пациентов, перенесших инсульт, варьирует от умеренной боли в области плеча до интенсивной боли с вегетативными нарушениями. Причины можно разделить на 2 группы: связанные с невралгической дисфункцией; обусловленные локальным повреждением околосуставных тканей. К неврологическим причинам можно отнести комплексный регионарный болевой синдром, центральную постинсультную боль, повреждения плечевого сплетения, изменения мышечного тонуса в паретичных конечностях, что повышает риск субглоидального вывиха плеча. Локальные повреждения – это адгезивный капсулит, ротационные надрывы манжеты плеча, артрит плечевого сустава и акромиоклавикулярного сочленения, тендовагинит двуглавой мышцы [6].

В случае жалобы на боль в плече врач общей практики может напомнить пациенту и его родственникам, что избежать этого можно, соблюдая правила позиционирования и исключив движения, усиливающие боль. При перемещении руки необходимо придерживать за кисть и плечо, при переворачивании пациента не следует тянуть за парализованную руку.

В реабилитации пациентов, перенесших инсульт, в нашей стране широко используется методика «Баланс», основанная на принципах онтогенетически обусловленной кинезиотерапии [7]. Механизмы спонтанного восстановления напоминают становление моторики ребенка в онтогенезе: сначала восстанавливаются аксиальная мускулатура и проксимальные отделы конечностей, затем дистальные отделы, тонкая моторика. У ребенка сначала возникают двусторонние, крупные движения, напоминающие диагонали, с переносом конечностей в противоположную сторону. Подобные диагонали используются в методике «Баланс». В процессе компенсации интактные конечности «подстраиваются» под

парализованные, в связи с чем работа с пациентом обязательно проводится с двух сторон (при необходимости – с паретичной стороны пассивно) [7].

Другой методикой, основанной на принципах кинезиотерапии, является PNF-терапия (проприоцептивное нейромышечное облегчение), которая позволяет восстановить функциональные связи между нервной системой, руководящей двигательным актом, и мышцами, непосредственно осуществляющими движение. Методика PNF основана на принципах биомеханики тела и нейрофизиологии. Все мышцы, суставы, связки содержат проприорецепторы, реагирующие на растяжение или сжатие. С помощью специальных манипуляций происходит воздействие на данные рецепторы, и осуществляется возможность стимулировать, инициировать или облегчить выполнение того или иного движения любой частью тела, вплоть до движений век. Возможно корректировать правильное направление, силу и объем движения. Кроме того, методика PNF позволяет работать с мышцами и опосредованно. Это значит, что если нет возможности воздействовать напрямую на пораженную мышцу, то можно заставить ее работать, используя нормально функционирующие мышцы и части тела. Благодаря PNF-стимуляции происходит формирование и закрепление движения на более высоких уровнях ЦНС, а значит, появляются новые, правильные статические и динамические стереотипы, увеличивается двигательная активность.

С целью обезболивания при синдроме «плечо – кисть» допустимо использование короткими курсами нестероидных противовоспалительных препаратов при отсутствии индивидуальных противопоказаний у пациента.

Поскольку боль в плече значительно затрудняет выполнение физических упражнений, ухудшает результаты восстановления, этой проблеме следует уделять пристальное внимание на всех этапах реабилитации пациентов, перенесших инсульт.

Сипинг

У пациентов с ОНМК, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, в остром и восстановительном периодах инсульта обнаруживаются нарушения питания даже при отсутствии нарушения глотания. Недостаточное питание, дефицит поступления в организм белка могут проявляться у них прогрессирующим ухудшением состояния. Большинство исследователей считает, что энергетическая потребность организма составляет 25–35 ккал/кг массы тела в сутки, при этом пациент должен получать 1,5–2 г белка, 0,5–1 г липидов и не более 6 г углеводов на 1 кг массы тела в сутки [8].

Инсульт представляет собой стрессовое состояние для организма, при котором преобладают процессы катаболизма. Хотя повышение активности катаболизма в одинаковой степени касается и мышечной, и жировой ткани, с функциональной точки зрения для больного большее значение имеет потеря мышечной массы как осложнение инсульта. Развитию этого осложнения способствуют недостаточное поступление питательных веществ, снижение аппетита, нарушение глотания, низкая физическая активность. Уменьшение объема мышц дополнительно ограничивает двигательные возможности пациента, способствует развитию других осложнений (падения, пролежни, инфекции) и приводит к более продолжительной реабилитации.

Сипинг (англ. *Sip feeding*) – прием питательных смесей через рот. Метод применяется в тех случаях, когда пациент

получает обычную пищу, самостоятельно ест, но по каким-либо причинам питание снижено (больной с пищей не получает необходимое количество энергии, макро- и микронутриентов). Сипинг показан, если у пациента имеются недостаточность питания или риск ее развития, трофические нарушения (пролежни) или риск их появления.

Следует отметить, что метод сипинга требует наличия вербального контакта с пациентом, который должен находиться в сознании, глотание должно быть сохранено и не выявлено препятствий на уровне глотки, пищевода или желудка. На стационарном и амбулаторном этапах используются как полноценные смеси (полностью сбалансированные по всем макро- и микронутриентам), так и модульные смеси (с повышенным содержанием белка, углеводов или фармаконутриентов). Для сипинга в настоящее время разработаны специальные гиперкалорические и гипернитрогенные смеси с различными вкусовыми добавками (шоколад, кофе, ваниль, клубника, банан и др.). Количество смеси, которое могут применять пациенты в виде сипинга, зависит от степени недостаточности питания, присутствия и степени специфического дефицита.

Постинсультная депрессия

По данным разных авторов, постинсультная депрессия встречается у 25–79% пациентов, перенесших НМК, чаще отмечается в восстановительном периоде, симптомы могут персистировать более 2 лет [1, 2]. Причины постинсультной депрессии во многом неясны, к ее появлению приводит комплексное сочетание психосоциальных и биологических факторов. Необходимо подчеркнуть и значение специфических нейробиологических механизмов, например, у больных с ортопедической патологией и таким же уровнем функционального ограничения признаки депрессии наблюдаются реже, чем у больных, перенесших инсульт. Кроме того, постинсультная депрессия развивается также и у больных с анозогнозией. Факторами риска развития постинсультной депрессии являются пожилой возраст, женский пол, отсутствие семьи, тяжелые функциональные расстройства в остром периоде инсульта, депрессивные эпизоды в анамнезе.

Наличие депрессии увеличивает риск ранней смерти, приводит к плохому восстановлению когнитивного и неврологического дефицита, делает более значимыми нарушения активности в повседневной жизни, усугубляет течение сопутствующих соматических заболеваний, увеличивает риск повторного инсульта. Пациенты с депрессией в 3 раза чаще нарушают предписанный режим терапии, т. е. не соблюдают подобранную программу вторичной профилактики НМК, из-за чего в т. ч. увеличивается риск повторного инсульта [2].

Не всегда родственники придают большое значение изменениям в поведении и привычках у больного, перенесшего инсульт, не сообщают об этом врачу и не обращаются за помощью к психиатрам, поэтому задача врача общей практики – на начальном этапе выявить депрессивные реакции и при необходимости назначить соответствующее лечение. Для терапии используются антидепрессанты групп СИОЗС и СИОЗН.

Сосудистые когнитивные нарушения и постинсультная деменция

Сосудистые когнитивные нарушения – это нарушения когнитивных функций различной степени выраженности,

сформировавшиеся вследствие инсульта и/или при длительно существующей сердечно-сосудистой патологии, не сопровождающейся развитием ОНМК. Это понятие включает в себя сосудистую деменцию и менее тяжелые когнитивные нарушения сосудистой этиологии, не приводящие к социальной дезадаптации пациентов. Когнитивные нарушения возникают у 80% пациентов в остром периоде ишемического инсульта [2], в раннем восстановительном периоде – в 10–30% случаев [9]. Они могут возникнуть не только при обширных поражениях корковых областей, но и при подкорковых очагах в функционально значимых зонах.

По данным исследований, проведенных в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, возможно выделение ранних форм когнитивных нарушений – легких когнитивных расстройств [9]. В последние годы в иностранной литературе также появились упоминания о более легких, чем умеренные, когнитивных нарушениях – так называемых «субъективных» когнитивных расстройствах [10]. Предполагается, что на этой стадии снижение когнитивных функций не затрудняет профессиональную деятельность человека и не затрагивает навыки социального общения, но их можно выявить, опираясь на субъективную оценку пациента, и при помощи наиболее чувствительных методик клинико-нейропсихологического исследования. Первый и доминирующий симптом легких когнитивных нарушений – расстройство памяти. Вначале пациенты отмечают трудности при запоминании новой информации: не могут пересказать прочитанное или увиденное по телевизору, забывают имена недавних знакомых. Часто нарушения памяти сочетаются с трудностями пространственной ориентировки – пожилые люди не могут найти дорогу в малознакомом месте.

При отсутствии терапии легкие когнитивные расстройства могут трансформироваться в синдром умеренных когнитивных нарушений, которые характеризуются снижением памяти, внимания, способности к обучению. Обязательным диагностическим критерием умеренных когнитивных расстройств является наличие жалоб когнитивного характера, которые высказывает или сам пациент, или его родственники. В отличие от деменции пациенты с умеренными когнитивными расстройствами сохраняют независимость и самостоятельность в повседневной жизни, могут продолжать осуществлять профессиональную деятельность, быть социально активными, сохраняют прежнюю роль в семье, хобби и увлечения.

Выяснение причины деменции у пожилых пациентов показывает, что когнитивный дефицит обусловлен не только самим инсультом, часто ОНМК усугубляет уже имеющиеся нарушения дегенеративного характера. Так, примерно в 50% случаев инсульт демаскирует скрытый нейродегенеративный процесс [11]. Диагностическими критериями сосудистой деменции, согласно МКБ-10, являются наличие синдрома деменции, неравномерное нарушение высших мозговых функций, клинические признаки очагового поражения вещества головного мозга, а также нейровизуализационные признаки сосудистого поражения головного мозга (лейкоареоз, постинфарктные изменения) [12].

Вместе с тем у значительной части больных выраженность постинсультных когнитивных нарушений уменьшается в течение первых месяцев и лет после инсульта. Этому способствует длительный прием лекарственных препаратов. При диагностированной деменции показано назначение противодementных препаратов. Базисная терапия деменции направлена на предупреждение дальнейшего повреждения

головного мозга и/или обеспечивает длительную стабилизацию, замедление дальнейшего снижения когнитивных функций. В случае умеренных когнитивных нарушений назначают вазоактивные и нейрометаболические препараты.

Препарат Церетон (холина альфосцерат), который является предшественником ацетилхолина и фосфатидилхолина, в организме под действием ферментов холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат. Затем холин используется в синтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервной системы. В структуре холина альфосцерата содержится 40,5% «защищенного» холина, обладающего электрической нейтральностью, что способствует проникновению холина через гематоэнцефалический барьер (его содержание в головном мозге достигает 45% от его концентрации в сыворотке крови). Дефицит ацетилхолина лежит в основе заболеваний, сопровождающихся нарушением памяти и других когнитивных функций. Холина альфосцерат оказывает нейропротективное действие, улучшает функцию рецепторов и синаптическую передачу, церебральный кровоток, усиливает метаболические процессы в ЦНС, активирует структуры ретикулярной формации головного мозга. Эти свойства определяют возможность применения препарата Церетон при заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью ацетилхолина или нарушением холинергической передачи, в т. ч. при когнитивных нарушениях.

Цитиколин (Нейпилепт) восстанавливает поврежденные мембраны клеток и предотвращает их гибель, способствует уменьшению продолжительности восстановительного периода, а также улучшает холинергическую передачу. Эффективность терапии пациента, перенесшего инсульт, увеличивается в случае чередования курса инъекций цитиколина (Нейпилепт 1000 мг 2 нед.) — мембранопротектора — с курсом инъекций холина альфосцерата (Церетон 1000 мг 2 нед.) для эффективного восстановления когнитивных функций, затем продолжение терапии пероральной формой раствора Цитиколина для приема внутрь в дозировке 5–10 мл в день. Для базовой патогенетической терапии назначают антиоксидант — Нейрокс. Его назначают одновременно с Нейпилептом или Церетоном [13].

В нескольких исследованиях было показано, что более быстрый регресс неврологического дефицита после инсульта наблюдается при проведении реабилитационных мероприятий на фоне комбинированной терапии, включающей холина альфосцерат (Церетон) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (Нейрокс). Рекомендованные дозы препаратов: Церетон в/в капельно или струйно медленно в разведении, или в/м 1000 мг/сут 10–15 дней, далее 800 мг утром, 400 мг вечером в течение 6 мес., Нейрокс в/в капельно 500 мг 2–4 дня, затем 250 мг в/м 14 дней. Алгоритм назначения препаратов для восстановления когнитивных нарушений приведен на рисунке 1.

В последних исследованиях также показала свою эффективность комбинация цитиколина (Нейпилепт) и 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (Нейрокс). Результаты комбинированного применения Нейрокса и Нейпилепта показали синергизм антиоксидантного и мембранопротективного действия за счет различных точек приложения препаратов при ишемии [14]. Нейрокс является производным двух молекул эмоксипина и янтарной кислоты, имея структурное сходство с пиридоксином, облегчает внутриклеточное проникновение янтарной кислоты, тем самым способствуя восстановлению энергопродуцирующей функции митохондрий. Нейпилепт представляет собой экзогенную форму цитидин-5-дифосфохолина. Холин фосфорилируется до фосфорилил холина, который в дальнейшем трансформируется в цитихолин. Цитихолин восстанавливает содержание арахидоновой кислоты клеточных мембран, осуществляя таким образом репарационные процессы. В отличие от монотерапии Нейроксом в ходе комбинированного лечения антиоксидантный потенциал комбинации Нейпилепта и Нейрокса увеличивается.

Пациентам, перенесшим инсульт, для базовой патогенетической терапии назначают антиоксидант — Нейрокс в максимальной дозировке 500 мг одновременно с Нейпилептом или Церетоном. Для восстановления когнитивных функций необходим стимулятор синаптической передачи Церетон, его можно чередовать с Нейпилептом, прием капсул продолжают не менее 6 мес.

Нарушение мочеиспускания

Процесс мочеиспускания определяется взаимодействием нервной системы, мочевого пузыря и его сфинктера. Нервная регуляция функции нижних мочевых путей осуществляется сетью нейронов, контролируемой супраспинальными структурами. Понтийный центр мочеиспускания находится в ретикулярной формации и регулирует работу центров мочеиспускания в лобной коре, одновременно оказывает как тормозящее, так и стимулирующее действие на рефлекс мочеиспускания. Патологические изменения в этих зонах могут



нарушить контролирующую функцию указанных центров [2].

Инсульт может как прямо, так и опосредованно вызвать расстройство функции нижних мочевых путей. Неврологические нарушения мочеиспускания наблюдаются у каждого 2–3-го больного после инсульта, когда существовавшие до этого расстройства в виде незначительного нарушения мочеиспускания проявляются в форме острой задержки или недержания. Нарушение функции тазовых органов приводит к тому, что моча становится более концентрированной, раздражает стенки мочевого пузыря и провоцирует императивные позывы. Кроме того, концентрированная моча является средой для развития инфекционных заболеваний. В период реабилитации после перенесенного инсульта необходимы урологическое обследование и лечение в случаях недержания мочи, нейрогенных нарушений функции мочевыводящих путей [1].

Принципы лечения и ухода при нейрогенных нарушениях мочеиспускания зависят от двигательной активности и когнитивных возможностей пациента. Важнейшей лечебной процедурой при острой задержке мочи является катетеризация. Установка надлобкового катетера в этом случае – оптимальный способ отведения мочи до восстановления функции самостоятельного мочеиспускания. Катетеризацию через брюшную стенку при острой задержке мочи проводят при необходимости длительной катетеризации мочевого пузыря или недостаточности детрузора.

Также при острой задержке мочи используется периодическая (интермиттирующая) катетеризация, которая предполагает осуществление 4–6 разовых катетеризаций в сутки. Таким образом, разовые катетеризации заменяют обычные акты мочеиспускания. Эта методика обеспечивает наименьший риск поражения почек и развития инфекционных осложнений, существенно повышает качество жизни пациента. Для снижения риска травмирования мочеиспускательного канала при интермиттирующей катетеризации целесообразно применять специализированные лубрицированные катетеры. Лубрикант активируется при контакте с водой, не стирается при введении и обеспечивает легкое скольжение катетера по всей длине уретры. Легкость использования и безопасность лубрицированных катетеров позволяют осуществлять катетеризацию самостоятельно, без привлечения медицинского работника [2].

При недержании мочи используют впитывающие прокладки с сетчатыми трусами, у мужчин – наружные моче-приемники. При выборе гигиенических средств следует учитывать индивидуальные особенности пациента, материальные возможности больного и его семьи, а также сопутствующие заболевания. При достаточной дисциплинированности больного в дальнейшем проводится обучение мочеиспусканию по требованию, затем – по расписанию, а позднее – в соответствии с тренировками и приобретенными навыками.

Медико-социальная экспертиза

При направлении пациента, перенесшего инсульт, на медико-социальную экспертизу необходимо учитывать его нуждаемость в обеспечении техническими средствами реабилитации, такими как кресло-коляска домашняя, кресло-коляска уличная, кресло-туалет с санитарным оснащением, впитывающее белье, моче-приемники, противопролежневый матрас, ортезы, трех- и четырехопорные трости и др.

Заключение

Реабилитация больных после инсульта требует длительных и скоординированных усилий большого числа людей, включая самого пациента, его семью и друзей, сиделок, неврологов, кардиологов, врачей общей практики, психиатров, медсестер, логопедов, специалистов по восстановительной медицине, психологов, диетологов, социальных работников и др. Коммуникация и координация усилий всех членов команды будут способствовать максимально эффективному восстановлению больного.

Для полной реабилитации необходимо учитывать индивидуальность пациента, сочетать различные методы восстановления, активно применять компьютерные технологии, а также те модели ухода, которые рассматривают инсульт не как однократное острое событие, а как хроническое заболевание.

Литература

1. Стаховская Л.В., Котова С.В. Инсульт: Руководство для врачей. М.: МИА, 2014. 400 с. [Stahovskaja L.V., Kotova S.V. Insult: Rukovodstvo dlja vrachej. M.: MIA, 2014. 400 s. (in Russian)].
2. Юнгельхользинг Г.Я., Эндерс М. Осложнения и последствия инсультов. Диагностика и лечение ранних и поздних нарушений функций / пер. с нем. / под ред. Л.В. Стаховской. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 264 с. [Jungel'hjul'zing G.Ja., Jenders M. Oslozhenija i posledstvija insul'tov. Diagnostika i lechenie rannih i pozdnih narushenij funkcij / per. s nem. / pod red. L.V. Stahovskoj. M.: MEDpress-inform, 2017. 264 s. (in Russian)].
3. Безопасное перемещение пациентов с сосудистыми мозговыми синдромами и гемиплегией. Клинические рекомендации. 2016. 56 с. Интернет-ресурс: <https://rehabrus.ru/materialy/normativnaya-baza-i-klinicheskie-rekomendaczii/> [Bezopasnoe peremeshhenie pacientov s sosudistymi mozgovymi sindromami i gemiplegiëi. Klinicheskie rekomendaczii. 2016. 56 s. Internet-resurs: <https://rehabrus.ru/materialy/normativnaya-baza-i-klinicheskie-rekomendaczii/> (in Russian)].
4. Постуральная коррекция в процессе реабилитации пациентов с очаговыми поражениями головного мозга. 2016. 24 с. Интернет-ресурс: <https://rehabrus.ru/materialy/normativnaya-baza-i-klinicheskie-rekomendaczii/> [Postural'naja korrekcija v processe reabilitaczii pacientov s ochagovymi porazhenijami golovnogogo mozga. 2016. 24 s. Internet-resurs: <https://rehabrus.ru/materialy/normativnaya-baza-i-klinicheskie-rekomendaczii/> (in Russian)].
5. Старостина Г.Х., Менделевич Е.Г., Мухамедеева Л.А. Этиологические и диагностические аспекты постинсультной боли в плече // Неврологический вестник. 2012. № 44(2). С. 80–86 [Starostina G.H., Mendelevich E.G., Muhamadeeva L.A. Jetiologicheskije i diagnosticheskie aspekty postinsul'tnoj boli v pleche // Nevrologicheskij vestnik. 2012. № 44(2). S. 80–86 (in Russian)].
6. Jackson D.L. Assessment of shoulder pain in hemiplegia: sensitivity of shoulder pain // Disabil. Rehabil. 2006. Vol. 28. P. 389–395.
7. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Иванова Г.Е. Ранняя реабилитация после перенесенного инсульта // Consilium Medicum. 2012. Т. 7. № 8. С. 692–696 [Gudkova V.V., Stahovskaja L.V., Ivanova G.E. Rannjaja reabilitacija posle perenesjonnogogo insul'ta // Consilium Medicum. 2012. T. 7. № 8. S. 692–696 (in Russian)].
8. Мерхольц Я. Ранняя реабилитация после инсульта / пер. с англ. / под ред. проф. Г.Е. Ивановой. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 248 с. [Merhol'c Ja. Rannjaja reabilitacija posle insul'ta / per. s angl. / pod red. prof. G.E. Ivanovoj. M.: MEDpress-inform. 2014. 248 s. (in Russian)].
9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с. [Zaharov V.V., Jahno N.N. Kognitivnye rasstrojstva v pozhilom i starcheskom vozraste. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. M., 2005. 71 s. (in Russian)].
10. Burns A., Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people // The Lancet. 2002. Vol. 360. P. 1963–1965.
11. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Mayeux R. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks and clinical features in a hospitalized cohort // Neurology. 1992. Vol. 42(6). P. 1185–1193.
12. Яхно Н.Н., Захарова В.В., Локушина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 272 с. [Jahno N.N., Zaharova V.V., Lokshina A.B. i dr. Demencii: rukovodstvo dlja vrachej. M.: MEDpress-inform, 2010. 272 s. (in Russian)].
13. Путилина М.В. Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 58–63 [Putilina M.V. Kombinirovannoe primenenie nejroprotektorov v terapii cerebrovaskuljarnyh zabolevanij // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2016. T. 116. № 11. S. 58–63 (in Russian)].
14. Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А. Индивидуальные и комбинированные антиоксидантные эффекты цитиколина и этилметилгидроксипиридина сукцината // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 11. С. 78–85 [Solov'jova E.Ju., Karneev A.N., Chekanov A.V., Baranova O.A. Individualnye i kombinirovannye antioksidantnye jeffekty citikolina i jetilmetilgidroksipiridina suksinata // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2016. T. 116. № 11. S. 78–85 (in Russian)].

НЕЙПИЛЕПТ®

Цитиколин

Сила нейрона

Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения

125 мг/мл 4 мл №5

250 мг/мл 4 мл №5

Раствор для приема внутрь

100 мг/мл 30 мл

- Ноотроп-мембранопротектор с высоким уровнем доказательности¹
- Субстанция произведена в Италии
Качество GMP
- Терапевтически эквивалентен оригинальному цитиколину²



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

² Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н. и др. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 1. С. 104-112.

РУ ЛП-003817 от 31.08.2016

Информация для медицинских специалистов. Информация для врачей.

Сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией

Профессор А.П. Рачин¹, профессор М.Н. Шаров²

¹ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ, Москва

²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Боль в спине (дорсалгия) представляет собой актуальную проблему современной клинической медицины, которая отрицательно влияет на жизнедеятельность человека и значительно нарушает его качество жизни.

Цель исследования: проведение сравнительного клинико-психологического анализа эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией.

Материал и методы: все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в 2 группы. **Первая группа («Кокарнит»)** – 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчины, средний возраст – $49,8 \pm 0,96$ года), страдающие обострением хронической дорсалгии, получавшие комплекс процедур в комбинации с препаратом Кокарнит (внутримышечное введение, по 1 ампуле, ежедневно, № 9) на протяжении 14 дней. Отсроченный визит – через 1 мес. от начала терапии. **Вторая группа («Контроль»)** – 30 пациентов (16 женщин и 14 мужчин, средний возраст – $50,5 \pm 1,41$ года) с такими же характеристиками, страдающие обострением хронической дорсалгии, получавшие аналогичное лечение, за исключением препарата Кокарнит. Применялись клинико-неврологическое и анамнестическое исследования, визуально-аналоговая шкала, вербальная шкала, комплексный болевой опросник, Осветровский болевой опросник нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины.

Результаты: при анализе изменения исследуемых показателей в сравниваемых группах были выявлены достоверное уменьшение параметров «общий балл по комплексному болевому опроснику», «интенсивность боли», «субъективная оценка боли» в группе «Кокарнит» в сравнении с группой «Контроль» через 14 дней терапии и сохраняющаяся тенденция уменьшения этого параметра спустя 30 дней наблюдения. В группе «Кокарнит» при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией, не было отмечено ни одного случая возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Выводы: полученные данные доказали, что препарат Кокарнит статистически достоверно уменьшает алгические проявления при боли в спине и улучшает качество жизни больных с сочетанием дорсалгии и диабетической полиневропатии.

Ключевые слова: боль в спине, пуриновая анальгезия, Кокарнит.

Для цитирования: Рачин А.П., Шаров М.Н. Сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией // PMЖ. 2017. № 9. С. 586–590.

ABSTRACT

Comparative opened randomized study on assessment of efficiency and safety of the use of Cocarnit in patients with diabetic polyneuropathy

Rachin A.P.¹, Sharov M.N.²

¹Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow

²Moscow State Medical-Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Introduction. Back pain (dorsalgia) is an actual problem of modern clinical medicine, which adversely affects a person's vital activity and significantly impairs his quality of life.

The aim of the study was to conduct a comparative clinical and psychological analysis of the efficacy and safety of the use of Cocarnit in patients with back pain suffering from diabetic polyneuropathy.

Patients and methods. All the patients included in the study were randomized into the groups. Group 1 (Cocarnit) - 50 patients (27 women and 23 men, mean age - 49.8 ± 0.96 years) suffering from exacerbation of chronic dorsalgia, received a complex treatment in combination with Cocarnit (intramuscular injection, 1 ampoule daily, №9) for 14 days. A delayed visit was 1 month after the start of therapy. Group 2 (Control) - 30 patients (16 women and 14 men, mean age - 50.5 ± 1.41 years) with the same characteristics suffering from exacerbation of chronic dorsalgia received similar treatment excepting the appointment of Cocarnit. The study used clinical-anamnestic and neurological research, visual analogue scale, verbal scale, comprehensive pain questionnaire, Osvetrovsky pain questionnaire of violations of life with pain in the lower part.

Results: When analyzing the changes in the compared groups, there was found a significant decrease in the «total score by the complex pain questionnaire», «pain intensity», the subjective pain assessment in the «Cocarnit» group in comparison with the «Control» group after 14 days of therapy, and a continuing decrease of this parameter after 30 days of observation. In the group of patients with back pain suffering from diabetic polyneuropathy, who received Cocarnit, there were no cases of undesirable drug reactions.

Conclusions. The data obtained during the study reliably proved that the Cocarnit preparation statistically reduces algic manifestations in patients with back pain and improves the quality of life in cases of the combination of dorsalgia and diabetic polyneuropathy.

Key words: Back pain, purine analgesia, Cocarnit.

For citation: Rachin A.P., Sharov M.N. Comparative opened randomized study on assessment of efficiency and safety of the use of Cocarnit in patients with diabetic polyneuropathy // RMJ. 2017. № 9. P. 586–590.

Актуальность проблемы

Боль в спине (дорсалгия) представляет собой актуальную проблему современной клинической медицины, которая отрицательно влияет на жизнедеятельность человека и значительно нарушает его качество жизни [1, 2].

Наряду с важностью диагностической помощи пациентам, страдающим дорсалгией, особая актуальность проблемы заключается в грамотном подборе эффективных и безопасных лекарственных препаратов, способствующих быстрому восстановлению нарушенных функций организма [3, 4].

За последние десятилетия на фармацевтическом рынке появилось большое количество лекарственных препаратов, применяемых при различных болевых синдромах, в частности при болях в спине, как во взрослой, так и в детской неврологической практике [5, 6].

Традиционно используемыми препаратами при дорсалгии являются нестероидные противовоспалительные средства, однако около 40–50% пациентов с болью в спине не получают адекватного обезболивания, страдают от полипрагмазии и высокой частоты развития нежелательных лекарственных реакций [7–9].

В подобной ситуации возрастает актуальность проведения исследований лекарственных препаратов, отвечающих высоким требованиям эффективности и безопасности и имеющих другие механизмы обезболивания [10, 11].

В этой связи перспективно изучение механизмов действия и эффективности пуриновой анальгезии у пациентов, страдающих болью в спине на фоне коморбидных расстройств, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, язвенная болезнь и др. [12–14].

Первые упоминания об анальгетических свойствах пуриновых препаратов датируются началом 1980-х гг. Детальное изучение эффектов взаимодействия этих рецепторов со специфическими лигандами позволило обнаружить обезболивающее действие пуриновых агонистов. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к выявлению центральных и периферических механизмов анальгетической активности пуринов [15, 16].

Рассматривая вопрос о центральных механизмах пуриновой анальгезии, следует выделить эффекты, развивающиеся на сегментарном уровне и в супрасегментарных отделах ЦНС. В ряде исследований продемонстрировано, что аденозин ингибирует залповую импульсацию как ноцицептивных, так и неноцицептивных нейронов задних рогов, которая считается отражением меры активации афферентных путей. Это ингибирование развивается, по крайней мере частично, за счет открытия калиевых каналов с последующей гиперполяризацией постсинаптической мембраны и формированием ингибиторного постсинаптического потенциала [17].

Несколько ранее были выявлены пресинаптические механизмы антиноцицептивного действия аденозина. К примеру, J.W. Phillis et al. еще в 1978 г. продемонстрировали данный феномен для первичных афферентных терминалей на уровне спинного мозга, а в последующем было показано, что аденозин тормозит высвобождение ноцицептивных

медиаторов – глутамата, субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина [18].

Цель настоящего исследования: проведение сравнительного клинико-психологического анализа эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией.

Материал и методы

Все пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в две группы.

Первая группа («Кокарнит») – 50 пациентов (27 женщин и 23 мужчины, средний возраст – $49,8 \pm 0,96$ года), страдающие обострением хронической дорсалгии и получавшие комплекс процедур: массаж (№ 10), лечебную физкультуру с биологической обратной связью на аппарате Dr. Wolff (№ 10), интерференцвакуум-терапию (№ 8), двухкамерные вихревые ванны (№ 8) в комбинации с препаратом Кокарнит (внутримышечное введение, по 1 ампуле, ежедневно, № 9) на протяжении 14 дней. Отсроченный визит – через 1 мес. от начала терапии.

Препарат Кокарнит, выпускаемый компанией World Medicine, представляет собой рационально подобранный комплекс метаболитических веществ и витаминов, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин.

Трифосаденин – производное аденозина, стимулирует метаболитические процессы. Оказывает вазодилатирующее действие, в т. ч. на коронарные и мозговые артерии. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей. Обладает гипотензивным и антиаритмическим действием. При парентеральном введении проникает в клетки органов, где расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты расщепления включаются в синтез АТФ. Под влиянием АТФ происходят снижение артериального давления, расслабление гладкой мускулатуры, улучшается проведение нервных импульсов.

Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамин (витамина В₁). Входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование кетокислот. Опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в реакции превращения гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевой реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований (а следовательно, ДНК и РНК).

Вторая группа («Контроль») – 30 пациентов (16 женщин и 14 мужчин, средний возраст – $50,5 \pm 1,41$ года), страдающие обострением хронической дорсалгии и получавшие комплекс процедур: массаж (№ 10), лечебную физкультуру с биологической обратной связью на аппарате Dr. Wolff (№ 10), интерференцвакуум-терапию (№ 8), двухкамерные вихревые ванны (№ 8) на протяжении 14 дней в от-

делении медицинской реабилитации для пациентов с расстройствами функций нервной системы. Отсроченный визит – через 1 мес. от начала терапии.

Рандомизация пациентов по группам осуществлялась при помощи таблицы случайных чисел.

На момент начала терапии статистически достоверных отличий между сравниваемыми группами по возрасту, средней длительности дорсалгии и продолжительности последнего обострения не выявлено.

В исследовании применялись следующие методы оценки:

- клиничко-неврологическое и анамнестическое исследование;
- визуально-аналоговая шкала (ВАШ);
- вербальная шкала;
- комплексный болевой опросник (КБО);
- Освестровский болевой опросник нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины.

Эффективность терапии оценивалась методом клинических и психометрических исследований через 2 нед. лечения препаратом Кокарнит и через 1 мес. наблюдения.

Пациент и исследователь совместно оценивали эффективность исследуемого препарата (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, без эффекта) и его переносимость (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая).

Во время каждого визита проводился общий осмотр с оценкой жизненно важных показателей, которые вносились в индивидуальную регистрационную карту.

Статистический анализ

Полученные результаты обрабатывались методами описательной и сравнительной статистики. Описательная статистика выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе количественных переменных определялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, а при анализе качественных переменных – частота и доля (в процентах) 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 Statgraphics Centurion для Windows 7. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости (p) 0,05.

Результаты исследования

Как показали результаты выполненного нами исследования, у пациентов с обострением хронической дорсалгии на фоне диабетической полиневропатии и в 1-й, и во 2-й сравниваемых группах до начала лечения не отмечалось достоверных отличий в интенсивности боли, которая оценивалась по ВАШ.

В группе «Кокарнит» ($n=50$), получавшей комплекс процедур в комбинации с препаратом Кокарнит (внутримышечное введение, по 1 ампуле, ежедневно, № 9) на протяжении 14 дней, получены данные, свидетельствующие о достоверном снижении интенсивности боли через 14 дней терапии, а также о достоверной стабильности этого показателя через 30 дней от начала терапии. Аналогичная достоверная динамика параметра «интенсивность боли» отмечалась и в сравниваемой группе «Контроль» через 14 дней лечения и 30 дней наблюдения. Однако при детальном анализе было выявлено **достоверное уменьшение**

интенсивности боли в группе «Кокарнит» в сравнении с группой «Контроль» через 14 дней терапии и 30 дней наблюдения от начала терапии (рис. 1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о **достоверной эффективности препарата Кокарнит в уменьшении интенсивности боли** у пациентов группы «Кокарнит» в сравнении с эффективностью лечения комплексом процедур в группе «Контроль».

Выполненное нами исследование показало, что у пациентов, страдающих обострением хронической дорсалгии на фоне диабетической полиневропатии, и в 1-й, и во 2-й сравниваемых группах до начала лечения не отмечалось достоверных отличий в субъективной оценке боли по вербальной шкале.

В группе «Кокарнит» ($n=50$) получены данные, свидетельствующие о достоверном снижении параметра «субъективная оценка боли» через 14 дней терапии, а также о достоверной стабильности этого показателя через 30 дней от начала терапии. Аналогичная достоверная динамика параметра «субъективная оценка боли» в те же сроки отмечалась и в группе «Контроль». Однако при анализе субъективной оценки боли в сравниваемых группах выявлено достоверное уменьшение этого параметра в группе «Кокарнит» в сравнении с группой «Контроль» (рис. 2).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о **достоверной эффективности препарата Кокарнит в снижении субъективной оценки боли и стабильности данного параметра через 30 дней наблюдения** у пациентов, страдающих обострением хронической дорсалгии на фоне диабетической полиневропатии.

Нами продемонстрировано, что у пациентов с обострением хронической дорсалгии на фоне диабетической полиневропатии и в 1-й, и во 2-й сравниваемых группах до начала лечения не отмечалось достоверных отличий во влиянии боли на качество жизни пациентов и общая оценка по КБО составила $88,0 \pm 2,91$ и $88,0 \pm 3,79$ балла соответственно.

В группе «Кокарнит» ($n=50$) общий балл по комплексному болевому опроснику через 14 дней лечения достоверно снизился до $42,0 \pm 2,81$, а через 30 дней от начала терапии показал достоверную стабильность – $24,4 \pm 2,51$. Подобная достоверная динамика общего балла по КБО в те же сроки отмечалась и в группе «Контроль». Однако при детальном анализе общего балла по КБО, отражающего

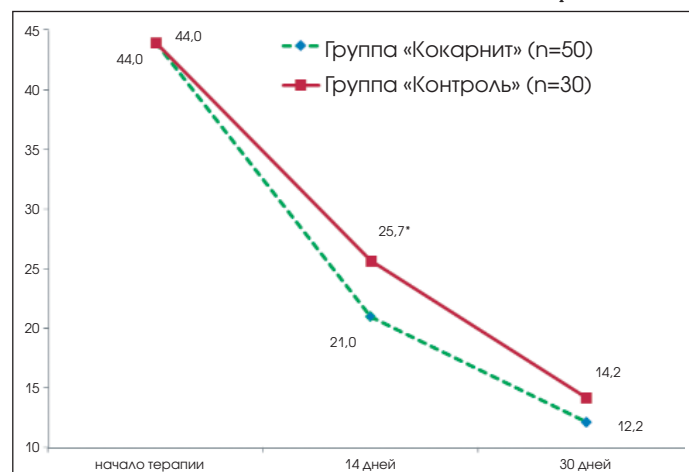


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ в сравниваемых группах (в баллах)

* Достоверные отличия между группами, $p < 0,05$.

влияние боли на качество жизни в указанные сроки, выявлено достоверное уменьшение этого параметра в группе «Кокарнит» в сравнении с группой «Контроль» (рис. 3).

Таким образом, в нашем сравнительном исследовании достоверно показано, что препарат Кокарнит эффективно снижает влияние боли на качество жизни пациентов, страдающих обострением хронической дорсалгии на фоне диабетической полиневропатии.

Как показали результаты выполненного нами исследования, у пациентов с обострением хронической дорсалгии на фоне диабетической полиневропатии и в 1-й, и во 2-й сравниваемых группах до начала лечения не отмечалось достоверных отличий в жизнедеятельности, которая оценивалась по шкале Освестри.

В группе «Кокарнит» (n=50) получены данные по опроснику Освестри, свидетельствующие о достоверном улучшении жизнедеятельности (снижении отрицательного влияния боли на различные сферы жизнедеятельности) через 14 дней терапии ($16,0 \pm 1,00$ балла), а также о достоверной стабильности этого показателя через 30 дней от начала терапии ($7,1 \pm 0,75$ балла). Аналогичная достовер-

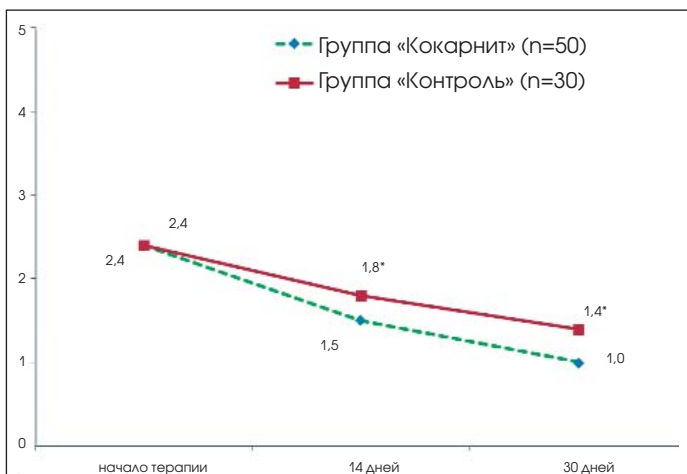


Рис. 2. Динамика субъективной оценки боли в сравниваемых группах (в баллах)

* Достоверные отличия между группами, $p < 0,05$.

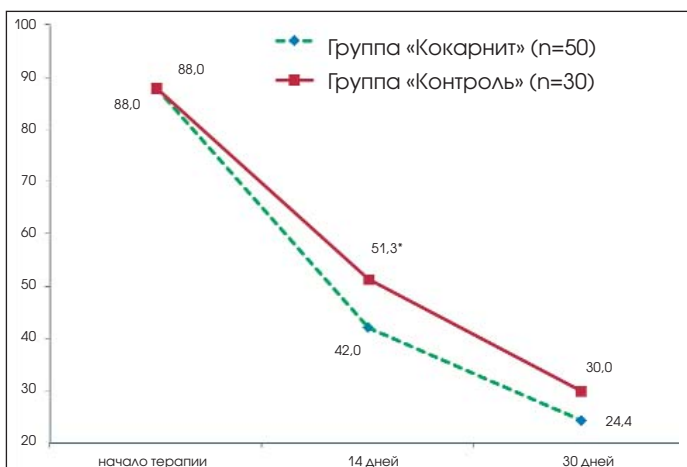


Рис. 3. Эффективность Кокарнита в уменьшении влияния боли на качество жизни пациентов в сравниваемых группах по результатам комплексного болевого опросника (в баллах)

* Достоверные отличия между группами, $p < 0,05$.

www.cocarnit.ru

КОКАРНИТ

Трифосаденин	10 мг
Кокарбоксилаза (В ₁)	50 мг
Никотинамид (РР)	20 мг
Цианокобаламин (В ₁₂)	500 мкг



ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ ОРГАНИЗМА

• ПРЕПЯТСТВУЕТ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

• УЛУЧШАЕТ НЕРВНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ

• УМЕНЬШАЕТ СТЕПЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

• ОКАЗЫВАЕТ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ, РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И АНТИГИПОКСАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ

• СНИЖАЕТ СУБЪЕКТИВНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

• УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

ЛП-002839



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

ная динамика параметра «улучшение жизнедеятельности» отмечалась и в группе «Контроль», его значение составило через 14 дней лечения и 30 дней наблюдения от начала терапии соответственно $20,3 \pm 1,08$ и $11,4 \pm 0,63$ балла.

Важно отметить, что при детальном анализе полученных данных выявлено **достоверное улучшение жизнедеятельности в группе «Кокарнит»** в сравнении с группой «Контроль» через 14 дней терапии и через 30 дней наблюдения (рис. 4).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достоверной эффективности препарата Кокарнит в улучшении жизнедеятельности (снижении отрицательного влияния боли на различные сферы жизнедеятельности) у пациентов, страдающих обострением хронической дорсалгии на фоне диабетической полиневропатии, в сравнении с эффективностью лечения комплексом процедур в группе «Контроль».

При оценке безопасности препарата Кокарнит установлено, что в группе пациентов с обострением боли в спине на фоне диабетической полиневропатии, принимавших препарат Кокарнит, **не было отмечено ни одного случая возникновения нежелательных лекарственных реакций**, что свидетельствуют о безопасности данного препарата у этой категории пациентов.

Выводы

В итоге анализа полученных данных нами сделаны следующие выводы:

1. Выполненный сравнительный клинико-психологический анализ статистически достоверно доказал эффективность препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией, что позволяет включить показание «дорсалгия у пациентов с диабетической полиневропатией» в рутинную клиническую практику применения данного препарата. Это подтверждается положительной динамикой боли по ВАШ, вербальной шкале и КБО.
2. Препарат Кокарнит рекомендуется включить в комплекс терапии и медицинской реабилитации при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией.
3. Препарат Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией, имеет высокий профиль безопасности.

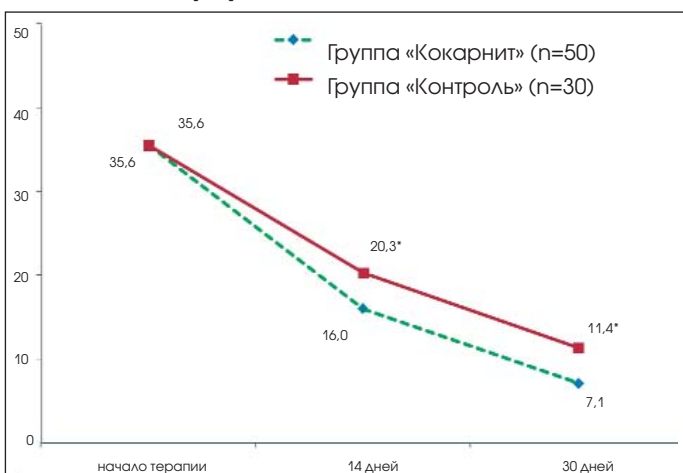


Рис. 4. Динамика качества жизни пациентов по шкале Роланда – Морриса (в баллах)

* Достоверные отличия между группами, $p < 0,05$.

4. Препарат Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией, достоверно улучшает качество жизни больных, что подтверждается показателями по шкалам Освестри и Роланда – Морриса.

5. Препарат Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией, достоверно сохраняет стабильность полученных результатов (низкая субъективная оценка боли и улучшение параметров жизнедеятельности) в течение 30 дней наблюдения, что подтверждено улучшением показателей по вербальной шкале и опроснику Освестри.

Литература

1. Рачин А.П., Анисимова С.Ю. Дорсопатия: актуальная проблема практикующего врача // PMJ. 2012. Т. 19. С. 964–967 [Rachin A.P., Anisimova S.Ju. Dorsopatija: aktual'naja problema praktikujushhego vracha // RMZh. 2012. Т. 19. С. 964–967 (in Russian)].
2. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза // Фарматека. 2007. Т. 19. С. 81 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B. Dokazatel'naja farmakoanalitika terapii osteoartroza // Farmateka. 2007. Т. 19. С. 81 (in Russian)].
3. Юдельсон Я.Б., Нечаев В.И. Морфофункциональные аспекты вертеброневрологии // Неврологический журнал. 2000. Т. 5. С. 33 [Judel'son Ja.B., Nechaev V.I. Morfo-funkcional'nye aspekty vertebronevrologii // Nevrologicheskij zhurnal. 2000. Т. 5. С. 33 (in Russian)].
4. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром // Сер. Актуальные вопросы медицины. М., 2009. 120 с. [Rachin A.P., Jakunin K.A., Demeshko A.V. Miofascial'nyj bolevoj sindrom // Ser. Aktual'nye voprosy mediciny. M., 2009. 120 s. (in Russian)].
5. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Хроническая ежедневная головная боль у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 83–85 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B. Hronicheskaja ezhednevnaia glavovnaia bol' u detej // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2005. Т. 105. № 1. С. 83–85 (in Russian)].
6. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П. Особенности головной боли напряжения у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 51 [Judel'son Ja.B., Rachin A.P. Osobennosti glavovnoj boli naprjazhenija u detej i podrostkov // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2003. Т. 2. № 5. С. 51 (in Russian)].
7. Алексеев В.В., Рачин А.П., Подчуфарова Е.В. Флупиртин (катадолон) – нестандартный подход к терапии боли // Consilium Medicum. 2009. № 2. С. 50–53 [Aleksseev V.V., Rachin A.P., Podchufarova E.V. Flupirtin (katadolon) – nestandardnyj podhod k terapii boli // Consilium Medicum. 2009. № 2. С. 50–53 (in Russian)].
8. Рачин А.П. Десять доказательств успешного применения флупиртина (катадолон) при болях в нижней части спины // Лечение нервных болезней. 2007. Т. 8. № 2(21). С. 35–39 [Rachin A.P. Desjat' dokazatel'stv uspešnogo primenenija flupirtina (katadolon) pri boljah v nizhnej chasti spiny // Lechenie nervnyh boleznej. 2007. Т. 8. № 2(21). С. 35–39 (in Russian)].
9. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П., Белогорохов О.О. Эффективность и безопасность применения препарата нейродикловит при дорсалгии // Фарматека. 2008. Т. 20. С. 132–136 [Judel'son Ja.B., Rachin A.P., Belogorohov O.O. Jeffektivnost' i bezopasnost' primenenija preparata nejrodiklovit pri dorsalgii // Farmateka. 2008. Т. 20. С. 132–136 (in Russian)].
10. Козлов С.Н., Стречунский Л.С., Рачина С.А., Тарасов А.А., Аленкина О.А., Емельянова Л.А., Дмитренко О.В., Добровольская Т.Ф., Карамышева А.А., Кузин В.Б., Ортенберг Э.А., Чемезов С.А. Анализ антибактериальной терапии острого синусита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового исследования // Вестник оториноларингологии. 2004. № 6. С. 51 [Kozlov S.N., Strachunskij L.S., Rachina S.A., Tarasov A.A., Alenkina O.A., Emel'janova L.A., Dmitrenko O.V., Dobrovol'skaja T.F., Karamysheva A.A., Kuzin V.B., Ortenberg E.A., Chemezov S.A. Analiz antibakterial'noj terapii ostrogo sinusita v ambulatornoj praktike: rezul'taty mnogocentrovogo issledovaniya // Vestnik otorinolaringologii. 2004. № 6. С. 51 (in Russian)].
11. Rachini A., Pietrella D., Lupo P., Torosantucci A., Chiani P., Bromuro C., Proietti C., Bistoni F., Cassone A., Vecchiarelli A. An anti- α -glucan monoclonal antibody inhibits growth and capsule formation of cryptococcus neoformans in vitro and exerts therapeutic, anticryptococcal activity in vivo // Infection and Immunity. 2007. Vol. 75(11). P. 5085.
12. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. 2008. Т. 8. С. 29–32 [Rachin A.P., Sergeev A.V. Persen: vozmozhnosti primenenija pri trevozhnyh rassstrojstvah i narushenijah sna // Farmateka. 2008. Т. 8. С. 29–32 (in Russian)].
13. Рачин А.П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы // Справочник поликлинического врача. 2007. №6. С.64–68 [Rachin A.P. Terapija rassstrojstv sna: klassifikacionnyj i analiticheskij podhody // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007. №6. С.64–68 (in Russian)].
14. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Сергеев А.В. Функциональные особенности мозга (по данным динамики потенциала Р300) в процессе хронизации ГБН // Патогенез. 2005. №1. С.48 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B., Sergeev A.V. Funkcional'nye osobennosti mozga (po dannym dinamiki potentsiala R300) v processe hronizacii GBN // Patogenez. 2005. №1. С.48 (in Russian)].

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

Эффективность неинвазивной нейромодуляции в сочетании с лорноксикамом в остром периоде черепно-мозговой травмы

К.М.Н. А.А. Воропаев, профессор А.П. Рачин

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

РЕЗЮМЕ

Введение: целесообразность применения нейромодуляции в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) в качестве монотерапии или в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) активно обсуждается в научной литературе.

Цель исследования: на основе клинико-нейрофизиологических, нейровизуализационных исследований выявить эффективность транскраниальной электростимуляции (ТЭС) в сочетании с НПВП Ксефокам в остром периоде ЧМТ.

Материал и методы: в исследование было включено 65 пациентов (38 мужчин и 27 женщин) с острой закрытой ЧМТ (сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга легкой степени), средний возраст – 37,8 года. Пациенты были разделены на 2 группы. У больных основной группы (n=35) применялась методика ТЭС в сочетании с пероральным приемом Ксефокама в суточной дозе 16 мг. В контрольной группе (n=30) проводилась базисная терапия в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ЧМТ в остром периоде. Применены социометрические и психометрические методы оценки субъективного состояния и выраженности цефалгического синдрома, тревожности, вегетативного статуса. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета статистических программ Statistica и SAS, версия 8,12 для Windows XP.

Результаты: у 30,6% больных после проведенной терапии удалось полностью устранить головную боль; у 45,4% больных цефалгический синдром значительно уменьшился; у 25,7% головные боли уменьшились, но полностью не исчезли. Регресс электроэнцефалографических изменений в основной группе значительно превосходил динамику изменений в контрольной группе. Восстановление реактивности мозговых сосудов было более выражено в основной группе, в которой также отмечалась достоверно позитивная динамика линейной скорости кровотока, в отличие от группы контроля.

Выводы: неинвазивная нейромодуляция в сочетании с пероральным применением Ксефокама (16 мг/сут) является физиологичным и обоснованным способом лечения больных в остром периоде ЧМТ, а при частоте электрического воздействия в $500 \pm 50,0$ Гц – эффективным методом медицинской реабилитации этой категории пациентов, т. к. обладает нейромодулирующим и вегетотропным действием.

Ключевые слова: острая черепно-мозговая травма, посттравматическая головная боль, транскраниальная электростимуляция, нестероидные противовоспалительные препараты, нейромодуляция.

Для цитирования: Воропаев А.А., Рачин А.П. Эффективность неинвазивной нейромодуляции в сочетании с лорноксикамом в остром периоде черепно-мозговой травмы // PMJ. 2017. № 9. С. 591–594.

ABSTRACT

Efficiency of noninvasive neuromodulation in combination with lornoxicam in acute period of craniocerebral trauma

Voropaev A.A., Rachin A.P.

«Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology», Moscow

Introduction: the efficiency of using neuromodulation in the acute period of craniocerebral trauma (CCT) as a monotherapy or in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is actively discussed in the scientific literature.

The purpose of the study: to identify on the basis of clinical-neurophysiological and neuroimaging studies the effectiveness of transcranial electrostimulation (TES) in combination with NSAID Xefocam in the acute period of CCT.

Patients and methods: 65 patients (38 men and 27 women) with acute closed traumatic brain injury (brain concussion, mild brain contusion) were included into the study, the average age was 37.8 years. Patients were divided into 2 groups. In patients of the main group (n = 35), a TES technique was used in combination with the oral intake of Xefocam in a daily dose of 16 mg. In the control group (n = 30), the basic therapy was conducted in accordance with the recommendations for managing patients with CCT in an acute period. Sociometric and psychometric methods were applied to assess the subjective state and severity of cephalgic syndrome, anxiety, vegetative status. The statistical analysis was carried out using statistical software Statistica and SAS 8.12 for Windows XP.

Results: after the therapy the headache was completely eliminated in 30.6% of patients; the cephalgic syndrome decreased significantly in 45.4% of patients; in 25.7% of patients the headaches decreased, but did not completely disappear. Regression of electroencephalographic changes in the main group significantly exceeded the dynamics of changes in the control group. Recovery of the cerebral vessels reactivity was more pronounced in the main group, in which there was also a reliably positive dynamics of the linear velocity of the blood flow, in contrast to the control group.

Conclusions: non-invasive neuromodulation combined with oral administration of Xefocam (16 mg / day) is a physiological and well-founded method of treatment of patients in the acute period of CCT, and when used at an electric frequency of 500 ± 50.0 Hz it becomes an effective method of medical rehabilitation of this category of patients due its a neuromodulating and vegetotropic action.

Key words: acute craniocerebral trauma, posttraumatic headache, transcranial electrostimulation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, neuromodulation.

For citation: Voropaev A.A., Rachin A.P. Efficiency of noninvasive neuromodulation in combination with lornoxicam in acute period of craniocerebral trauma // RMJ. 2017. № 9. P. 591–594.

Вопросы применения различных физических факторов (магнитная стимуляция) и фармакологических препаратов (в т. ч. антибактериальной химиотерапии и НПВП) как в детской, так и во взрослой неврологической практике до сих пор остаются спорными и противоречивыми: в частности, вопросы, касающиеся противовоспалительной терапии у больных, страдающих фибромиалгией, болезнью Альцгеймера и гипнической головной болью, а также подбора оптимальной эффективной дозы и продолжительности обезболивающей или противовоспалительной терапии [1–6].

В последние годы в научной литературе все больше обсуждается целесообразность применения нейромодуляции в остром периоде ЧМТ в качестве монотерапии или в комбинации с НПВП [7, 8].

По данным Международного общества нейромодуляции (INS), процесс активации в различных отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы осуществляется с помощью различных устройств, в т. ч. вживленных электродов [9, 10]. К неинвазивным методикам следует отнести транскраниальную электро- и магнитостимуляцию, а также фармакологическую нейромодуляцию [11, 12].

Эффекты транскраниальной электростимуляции (ТЭС), по данным многих исследователей, связаны с прохождением тока через внутримозговые ликворные пути, желудочковую систему мозга и взаимодействием с «околоводопроводными» тканями [13–16] (рис. 1).

Цель исследования: на основе клинко-нейрофизиологических, нейровизуализационных исследований выявить эффективность ТЭС в сочетании с НПВП Ксефокам в остром периоде ЧМТ. Ксефокам назначался в качестве обезболивающей и противовоспалительной терапии.

Материал и методы

Нами проведено рандомизированное простое слепое исследование 65 пациентов (в т. ч. 38 мужчин и 27 женщин) с острой закрытой ЧМТ (сотрясение головного мозга, ушиб

головного мозга легкой степени). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России. Пациенты были включены в исследование после обсуждения всех процедур с исследователями и подписания информированного согласия. Средний возраст больных составил 37,8 года.

Все пациенты были разделены на 2 группы. У больных основной группы (n=35) применялась методика ТЭС в сочетании с пероральным приемом НПВП лорноксикам (Ксефокам) в дозировке 8 мг 2 р./сут в течение 14 дней. Пациентам контрольной группы (n=30) проводилась базисная терапия в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ЧМТ в остром периоде. Применены социометрические и психометрические методы оценки субъективного состояния и выраженности цефалгического синдрома, тревожности, вегетативного статуса. Нейрофизиологические исследования (ЭЭГ, ТКДГ) проводились в первые 1–2 сут после травмы по стандартным протоколам. Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-01) осуществлялась посредством генерирующих импульсов прямоугольной формы с частотой 10–500 Гц в первые сутки после травмы. Процедура ТЭС сопровождалась ощущением вибрации и покалывания в зоне электродов с иррадиацией по окружности головы. Эффект от процедуры наступал, как правило, на 15-й мин воздействия и сопровождался чувством успокоения и уменьшением выраженности или исчезновением субъективных проявлений.

Ксефокам относится к группе препаратов сбалансированного действия (обладает относительной селективностью в отношении ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что позволяет минимизировать риск развития гастро- и кардиотоксических нежелательных лекарственных реакций. Препарат быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1–2 ч после приема. В плазме происходит связывание с белками, преимущественно их альбуминовой фракцией. Метаболизм Ксефокама осуществляется в печени при участии ферментов системы цитохрома Р450. Ксефокам выводится почками (30%) и через желчь (до 70%). При этом период полувыведения препарата обычно равен 4 ч и не зависит от достигнутой концентрации в крови. Совместное выведение с участием почек и печени приводит к тому, что фармакокинетика Ксефокама у лиц пожилого возраста, а также у лиц с изолированной почечной или печеночной недостаточностью значимо не меняется.

Дозировка Ксефокама зависит от выраженности проявлений болевого синдрома. При сильной, стойкой боли рекомендуется использовать от 8 до 16 мг/сут в 2 или 3 приема. При этом максимально возможная суточная доза препарата равняется 16 мг.

Таблетку Ксефокама принимают перед едой, запивая достаточным количеством воды. Для уменьшения риска развития нежелательных лекарственных реакций Ксефокам по возможности назначается в наиболее эффективной дозе при максимально коротком курсе терапии. Максимальная продолжительность курса приема Ксефокама не должна превышать 15–20 сут.

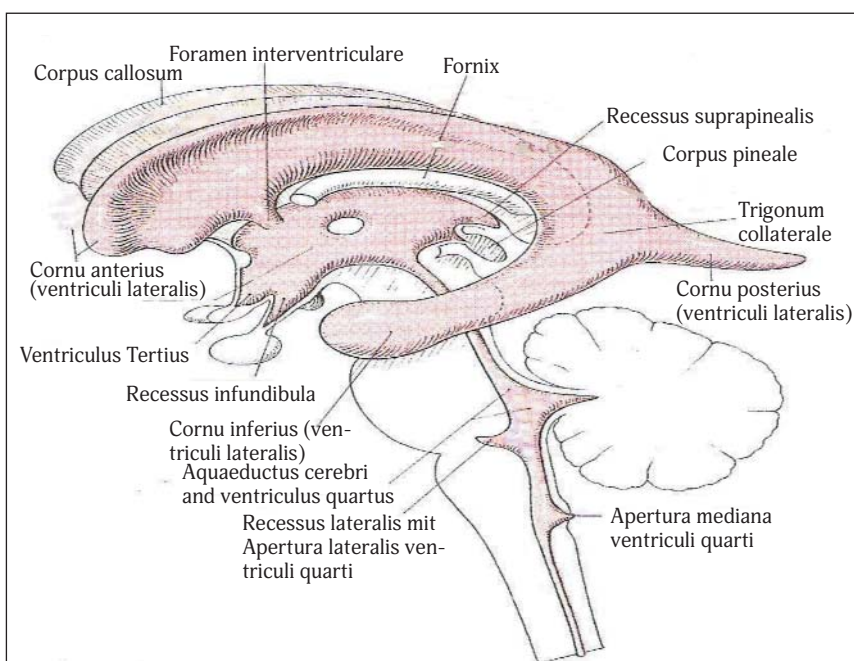


Рис. 1. Желудочковая система мозга

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ. 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

Таблица 1. Динамика интенсивности головной боли по ВАШ и ИГБ

Характеристика	Группа контроля (n=30)		Основная группа (n=35)	
	До лечения	После	До лечения	После
ВАШ (см)	7,3±1,4	6,2±1,2	7,2±1,5	3,8±1,1*
Изменение ИГБ (%)	41±4,71		62±5,89*	

Примечание: * $p < 0,05$

Таблица 2. Особенности регресса психоэмоциональных и вегетативных нарушений у больных с острой черепно-мозговой травмой (n=65)

Тест (баллы)	Группа контроля (n=30)		Основная группа (n=35)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Реактивная тревожность	37,9±3,4	33,1±2,9	38,3±2,7	29,2±1,6*
Личностная тревожность	48,5±2,6	46,6±2,1	48,3±2,2	40,1±1,4*
Депрессия	28,0±3,5	26,2±2,8	27,8±2,7	17,3±1,5*
Вегетативный статус	32,1±1,8	29,5±2,1	31,5±2,7	18,4±1,3*

Примечание: * $p < 0,05$

для Windows XP. Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости (p) 0,05.

Результаты исследования

Как показали результаты выполненного нами исследования, наибольшей эффективностью предложенная методика обладала в отношении динамики головной боли. Анализ полученных данных после проведенной терапии дал следующие результаты: у 30,6% больных полностью удалось устранить головную боль; у 45,4% больных цефалгический синдром значительно уменьшился; у 25,7% головные боли уменьшились, но полностью не исчезли. Динамика результатов исследования интенсивности цефалгии по данным ВАШ и ИГБ (индекса головной боли) свидетельствует о более выраженном регрессе головной боли в основной группе (табл. 1).

По данным теста Спилбергера – Ханина в ходе лечения повышенные показатели уровня реактивной и личностной тревожности в основной группе достоверно снижались по сравнению с контрольной группой, как и выраженность психоэмоциональных и вегетативных нарушений по данным опросников (табл. 2).

Регресс электроэнцефалографических изменений в основной группе значительно превосходил динамику изменений в контрольной группе. Это заключалось в появлении значительного количества ЭЭГ 1-го типа, в основном за счет уменьшения представленности 3-го и 4-го типа, улучшения параметров α -ритма и уменьшения разрядной активности (табл. 3).

Данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют о перераспределении зональных мощностей нейродинамики в основной группе по 3-м направлениям: повышение мощности α -ритма, снижение мощности ранее патологически усиленной β -, θ - и Δ -активности. В контрольной группе аналогичная тенденция также была выявлена, но оказалась менее выраженной и статистически недостоверной.

Гемодинамический паттерн больных с острой ЧМТ по данным транскраниальной доплерографии представляет собой наличие дистонии сосудов с наклонностью к вазоконстрикции, выражающейся в повышении скорости кровотока, нарастании межполушарной асимметрии кровото-

Таблица 3. Результаты визуальной оценки ЭЭГ больных с острой черепно-мозговой травмой

Характеристики Тип ЭЭГ	Группа контроля (n=30)				Основная группа (n=35)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I тип	0	0	2	10	2	4	13	29
II тип	6	30	7	35	12	30	15	33
III тип	10	50	8	40	21	47	14	31
VI тип	4	20	3	15	10	9	3	7
Дезорганизация α -ритма	14	70	11	55	32	72	16	36
Снижение или инверсия градиента α -ритма	16	81	13	65	35	78	25	56
Билатерально-синхронные вспышки α , β , θ , Δ	17	85	15	75	38	84	37	83

Примечание: в соответствии с атласом Е.А. Жирмунской

ка и снижении коэффициента овершута (Ко), снижении ИВМР (индекса реактивности). Уменьшение явлений посттравматической ангиодистонии под воздействием ТЭС в сочетании с НПВП Ксефокам было достоверно выражено по сравнению с базисной терапией.

Результаты, полученные в ходе исследования коэффициента асимметрии (КА), свидетельствуют о нарастании межполушарной асимметрии церебрального кровотока, преимущественно в каротидном бассейне. Степень регресса КА более выражена в основной группе по сравнению с контрольной. Восстановление реактивности мозговых сосудов более выражено в основной группе в отличие от группы сравнения (табл. 4).

Исследование церебральной гемодинамики больных с острой ЧМТ показало уменьшение явлений вазоспазма. Под воздействием ТЭС в сочетании с НПВП Ксефокам отмечалась достоверно позитивная динамика линейной скорости кровотока (ЛСК) в основной группе в отличие от группы контроля (табл. 5).

Обсуждение результатов

Неинвазивная нейромодуляция в сочетании с пероральным применением НПВП Ксефокам (16 мг/сут в 2 приема, курс – 14 дней) – физиологичный и обоснованный способ лечения больных в остром периоде ЧМТ, а при частоте электрического воздействия в 500±50,0 Гц – эффективный метод медицинской реабилитации этой категории пациентов, обладающий нейромодулирующим и вегетотропным действием. При этом у больных с ЧМТ наблюдается количественное и качественное улучшение кли-

нико-нейрофизиологических показателей (оптимизация церебральной нейро- и гемодинамики) с нормализацией тонуса церебральных сосудов и улучшением венозного оттока, показателей психоэмоциональной сферы.

Таким образом, сочетание применения неинвазивной нейромодуляции и НПВП Ксефокам в суточной дозе 16 мг в 2 приема, курсом 14 дней является эффективным способом нейрореабилитации пациентов в остром периоде ЧМТ, что позволяет рекомендовать его для использования в повседневной клинической практике.

Литература:

1. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Хроническая ежедневная головная боль у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 83–85 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B. Hronicheskaja ezhednevnaia glavovnaia bol' u detej // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2005. T. 105. №1. S. 83–85 (in Russian)].
2. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П. Особенности головной боли напряжения у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 51 [Judel'son Ja.B., Rachin A.P. Osobennosti glavovnoy boli naprjazhenija u detej i podrostkov // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2003. T. 2. № 5. S. 51 (in Russian)].
3. Юдельсон Я.Б., Нечаев В.И. Морфофункциональные аспекты вертебронеурологии // Неврологический журнал. 2000. Т. 5. № 6. С. 33. [Judel'son Ja.B., Nechaev V.I. Morfo-funkcional'nye aspekty vertebronevrologii // Nevrologicheskij zhurnal. 2000. T. 5. № 6. S. 33. (in Russian)].
4. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза // Фарматека. 2007. № 19. С. 81 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B. Dokazatel'naja farmakoanalitika terapii osteoartroza // Farmateka. 2007. № 19. S. 81 (in Russian)].
5. Рачин А.П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы // Справочник поликлинического врача. 2007. № 6. С. 64–68 [Rachin A.P. Terapija rasstrojstv sna: klassifikacionnyj i analiticheskij podhody // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007. № 6. S. 64–68 (in Russian)].
6. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. 2008. № 8. С. 29–32 [Rachin A.P., Sergeev A.V. Persen: vozmozhnosti primeneniya pri trevozhnyh rasstrojstvah i narushenijah sna // Farmateka. 2008. № 8. S. 29–32 (in Russian)].
7. Александрова В.А., Лебедев В.П., Рычкова С.В. Стимуляция эндорфинных структур – новый немедикаментозный способ лечения // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1996. № 2. С. 101–104 [Aleksandrova V.A., Lebedev V.P., Rychkova S.V. Stimuljacija jendorfinnyh struktur - novyj nemedikamentoznyj sposob lechenija // Zhurn. nevrolog. i psichiatrii. im. S.S. Korsakova. 1996. № 2. S. 101–104 (in Russian)].
8. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Сергеев А.В. Функциональные особенности мозга (по данным динамики потенциала Р300) в процессе хронизации ГБН // Патогенез. 2005. № 1. С. 48 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B., Sergeev A.V. Funkcional'nye osobennosti mozga (po dannym dinamiki potentsiala R300) v processe hronizacii GBN // Patogenez. 2005. № 1. S. 48 (in Russian)].
9. Белоусова Т.Е. Посттравматическая регенерация нервных ганглиев и возможность ее коррекции пульсирующим магнитным полем: Дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 1992. 250 с. [Belousova T.E. Posttravmaticheskaja regeneracija nervnyh ganglijev i vozmozhnost' ee korekcii pul'sirujushhim magnitnym polem: Diss. ... kand. med. nauk. N. Novgorod, 1992. 250 s. (in Russian)].
10. Берснев В.П., Жарова Е.Н., Иванова Н.Е. Применение импульсной магнитотерапии при лечении болевых синдромов // Паллиативная медицина и реабилитация. 2006. № 4. С. 25–28 [Bersnev V.P., Zharova E.N., Ivanova N.E. Primenenie impul'snoj magnitoterapii pri lechenii bolevykh sindromov // Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2006. № 4. S. 25–28 (in Russian)].
11. Воропаев А.А., Рачин А.П., Выговская С.Н., Орехова Э.М., Мальцев А.Е., Герасименко М.Ю. Метод сочетанного применения транскраниальной электро- и магнитостимуляции в нейрореабилитации: Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств», посвященной 100-летию медицинского образования на Урале. Пермь, 2016. С. 49–53 [Voropaev A.A., Rachin A.P., Vygovskaja S.N., Orekhova E.M., Mal'cev A.E., Gerasimenko M.Ju. Metod sochetannogo primeneniya transkranal'noj jelektro- i magnitostimuljacji v nejroreabilitacii // Materialy mezhegional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii «Aktual'nye voprosy nevrologii. Rol' disfunkcional'nyh rasstrojstv», posvjashhennoj 100-letiju medicinskogo obrazovanija na Urale. Perm', 2016. S. 49–53 (in Russian)].
12. Воропаев А.А., Шеховцев И.К. ЭЭГ-предикторы черепно-мозговой травмы // Клиническая неврология. 2009. № 2. С. 26–29 [Voropaev A.A., Shehovcev I.K. JeJeG-prediktory cherepno-mozgovoy travmy // Klinicheskaja nevrologija. 2009. № 2. S. 26–29 (in Russian)].
13. Воропаев А.А., Мочалов А.Д. Способ лечения острых посттравматических цефалгий. Патент на изобретение РФ № 2317805 от 27.02.2008 [Voropaev A.A., Mochalov A.D. Sposob lechenija ostryh posttravmaticheskikh cefalgij. Patent na izobretenie RF № 2317805 ot 27.02.2008 (in Russian)].
14. Воропаев А.А., Штро Р. Электростимулятор транскраниальный (варианты) и устройство для крепления электродов электростимулятора транскраниального. Патент на изобретение РФ № 2297253 от 20.04.2007 [Voropaev A.A., Stroh R. Jelektrostimuljator transkranal'noj (varianty) i ustrojstvo dlja kreplenija jelektrodov jelektrostimuljatora transkranal'nogo. Patent na izobretenie RF № 2297253 ot 20.04.2007 (in Russian)].

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

Таблица 4. Результаты исследования коэффициента асимметрии (КА) у больных с острой черепно-мозговой травмой в процессе лечения (n=65)

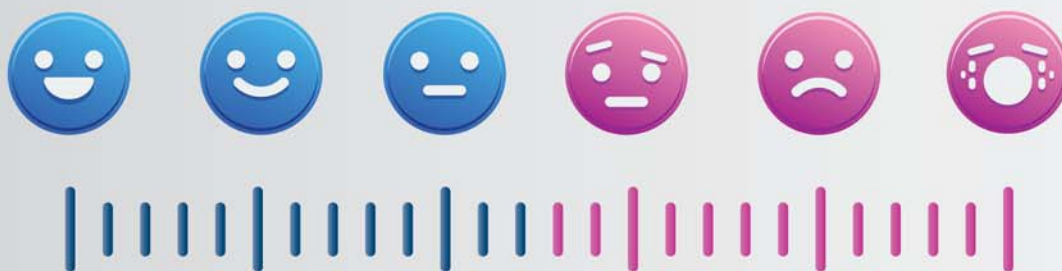
Коэффициент асимметрии, %	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=35)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Передний каротидный бассейн	23,8±2,7	21,4±3,1	23,6±3,6	15,5±2,7*
Вертебро-базиллярная система	18,1±2,4	17,9±1,2	17,9±2,8	12,7±2,2*

Примечание: * $p < 0,05$

Таблица 5. Динамика ЛСК у больных с острой черепно-мозговой травмой в процессе лечения (n=65)

Артерии	Средняя ЛСК, см/с			
	Группа контроля (n=30)		Основная группа (n=35)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ПМА	68,1±3,5	64,1±2,7	67,7±4,1	52,4±3,2*
СМА	90,4±3,2	87,2±2,6	91,5±3,2	71,2±2,5*
ЗМА	46,3±2,9	43,5±2,5	45,8±3,3	39,9±2,1
ОА	47,5±4,8	45,3±4,7	47,7±5,8	39,3±3,6*
ПА	45,9±2,6	42,1±2,8	46,3±2,7	36,5±4,1*
ВСА (сифон)	52,7±3,8	50,7±3,5	51,6±3,6	47,2±3,8

Примечание: * $p < 0,05$



боль **В** ноль

Реклама

БЫСТРЫЙ^{1,2} И МОЩНЫЙ³ НПВП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

- Благоприятный профиль безопасности^{4,5}
- Действует на ключевые механизмы развития воспаления и боли^{1,6,7}
- Удобство применения – перорально, в/м, в/в, а также таблетки Ксефокам рапид¹



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксефокам 2. Radhofer-Welte S, et al. Clin Drug Investig 2008;28:345-51 3. Norholt SE, et al. J Clin Pharmacol 1995;35:606-14. 4. Parada L et al. Pain Manag. 2016 Oct;6(5):445-54. 5. Moller PL, et al. Clin Drug Investig 2008;28:757-66 6. Victor Gorsky et al Pancreas-Volume 44, Number 5, July 2015 824-830 7. Агапов Manage pain март 2016 № 2:18-22

Сокращённая информация по применению. Торговое название препарата: Ксефокам/Ксефокам Рапид. МНН: Лорноксикам. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и в/м введения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения от слабой до умеренной степени интенсивности. Дополнительно (таб.): симптоматическая терапия ревматических заболеваний. Противопоказания: гиперчувствительность к лорноксикаму или к одному из компонентов препарата; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВС; нарушения свертываемости крови, а также постоперационный период, сопряженный с риском кровотечения; эрозивно-язвенные и воспалительные изменения ЖКТ в стадии обострения, активное ЖКТ кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение; декомпенсированная сердечная недостаточность; печеночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповolemия или обезвоживание; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: 8-16 мг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии определяет врач. Ксефокам Рапид: в первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 час. Побочное действие: часто – тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея, рвота; нечасто – запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастриальной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; анорексия, изменение веса, нарушение веса, депрессия, конъюнктивит, головокружение, сердцебиение, тахикардия, отеки, повышение показателей тестов функции печени, сыпь, зуд, потливость, артралгии, недомогание. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания: эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ в анамнезе, умеренно выраженная почечная недостаточность, состояния после хирургических вмешательств, возраст старше 65 лет, гипертония, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. Полная информация по применению содержится в инструкции по медицинскому применению.

Противотревожная терапия пациентов с «гипертонией белого халата»

К.М.Н. О.Б. Доронина^{1,2}, С.В. Цой², К.С. Доронина²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» МЗ РФ

²Новосибирский городской неврологический центр «Сибнейромед»

РЕЗЮМЕ

Синдром вегетативной дистонии (СВД) тесно связан с тревожно-невротическими нарушениями при психосоматических или функциональных заболеваниях. Особое значение имеет выявление у пациентов молодого и среднего возраста вегетативных нарушений, проявляющихся транзиторным повышением АД, в связи с их распространенностью и риском перехода в гипертоническую болезнь. К вегетативным нарушениям с транзиторным повышением АД относят «гипертонию белого халата» (ГБХ). Пациентам с ГБХ ввиду большой значимости невротической составляющей и сопутствующих вегетативных нарушений в провоцировании эпизодов артериальной гипертензии (АГ) для адекватного реагирования на стресс показано назначение противотревожных и вегетотропных препаратов.

На базе Новосибирского городского неврологического центра «Сибнейромед» проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности препарата Тенотен в терапии пациентов молодого возраста с АГ, обусловленной вегетативной дисфункцией.

Материал и методы: в исследование были включены 76 пациентов в возрасте от 21 до 40 лет с диагнозом ГБХ, с признаками вегетативных нарушений и повышенными значениями тревоги и депрессии. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, сопоставимые по длительности заболевания и выраженности клинических проявлений: в основную группу включили 39 человек, в контрольную – 37 человек. Пациенты основной группы получали препарат Тенотен. Всем пациентам измеряли АД, записывали ЭКГ, проводили психологическое и вегетативное тестирование, было рекомендовано вести дневник АД и ЧСС с измерением АД утром и вечером.

Результаты: в основной группе симптомы депрессии и тревоги уменьшились достоверно значимо в сравнении с группой контроля. При оценке динамики вегетативных изменений выявлено ее достоверное различие в основной и контрольной группах. Цифры среднего значения систолического и диастолического АД пришли к показателям нормы.

Курсовое лечение препаратом Тенотен с анксиолитическим и вегетостабилизирующим действием способствует улучшению эмоционального фона, стабилизации вегетативного тонуса и нормализации показателей гемодинамики.

Ключевые слова: синдром вегетативной дистонии, «гипертония белого халата», диагностика артериальной гипертензии, противотревожная терапия, тенотен, профилактика артериальной гипертензии, релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S-100.

Для цитирования: Доронина О.Б., Цой С.В., Доронина К.С. Противотревожная терапия пациентов с «гипертонией белого халата» // PMЖ. 2017. № 9. С. 596–601.

ABSTRACT

Antianxiety treatment for patients with «white coat hypertension»

Doronina O.B., Tsoy S.V., Doronina K.S.

Novosibirsk State Medical university,

Novosibirsk City Neurological Center «Sibneiromed»

The Autonomic Dysfunction Syndrome is closely related with anxiety and neurotic disorders in psychosomatic or functional diseases. For the young and middle-aged patients it is particularly important to identify the autonomic disorders, manifested by transient increasing of blood pressure, due to their prevalence and the risk of hypertension development. "White coat hypertension" is a vegetative disorder with transient increasing of blood pressure. The antianxiety and vegetotrophic drugs are prescribed to patients with "white coat hypertension" to achieve an adequate stress response and because of the great importance of the neurotic component and associated autonomic disorders which provoke episodes of hypertension.

An open comparative randomized clinical study was held on the basis of the of the Novosibirsk City Neurological Center "Sibneiromed". The aim was to evaluate the efficacy and safety of the drug Tenoten in the treatment of young patients with hypertension caused by autonomic dysfunction.

Patients and methods. The study included 76 patients aged from 21 to 40 years with a diagnosis of "White coat hypertension", with the signs of autonomic disorders and high levels of anxiety and depression. The patients were randomized into 2 groups, comparable in disease duration and severity of clinical implications: the main group - 39 people, the control group - 37 people. Patients of the main group received the Tenoten drug. Blood pressure was measured in all patients, ECG was recorded, psychological and vegetative testing was provided, it was recommended to keep a diary of blood pressure and heart rate with measurement of blood pressure in the morning and evening.

Results. The symptoms of depression and anxiety decreased significantly in the main group in comparison with the control group. In assessing the dynamics of autonomic changes, a significant difference in the study and control groups was revealed. The mean systolic and diastolic blood pressure levels came to normal values. A course of treatment with Tenoten with anxiolytic and vegetostabilizing effect helps to improve the emotional state, the stabilization of the vegetative tone and normalize hemodynamic parameters.

Key words: Autonomic dysfunction syndrome, «white coat hypertension», diagnosis of hypertension, antianxiety treatment, Tenoten, prevention of hypertension, release-active antibodies to S-100 brain-specific proteins.

For citation: Doronina O.B., Tsoy S.V., Doronina K.S. Antianxiety treatment for patients with «white coat hypertension» // RMJ. 2017. № 9. P. 596–601.

Введение

Чрезвычайно широкая распространенность вегетативных нарушений, а также роль вегетативной нервной системы (ВНС) в регуляции жизненно важных функций организма являются предпосылками к дальнейшему изучению и обсуждению заболеваний и состояний, связанных с нарушениями вегетативного обеспечения. Известно, что ВНС не только регулирует работу всех внутренних органов и систем, но и участвует в поддержании гомеостаза, регуляции тонуса сосудов и тесно связана с психоэмоциональным состоянием человека. Термин «синдром вегетативной дистонии» (СВД) центрального генеза ассоциирован с тревожно-невротическими нарушениями и так называемыми психосоматическими или функциональными заболеваниями [1].

Особое значение в диагностике СВД имеет выявление вегетативных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста с ранними симптомами со стороны сердечно-сосудистой системы, проявляющимися транзиторным повышением АД [2].

Согласно последним Рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH и ESC (2014) [3], а также Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии МЗ РФ [4], под термином «артериальная гипертензия» (АГ) подразумевают синдром повышения АД при гипертонической болезни (ГБ) и симптоматических АГ. Под ГБ принято понимать «хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является АГ, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными, в современных условиях часто устраняемыми причинами (симптоматические АГ)». На сегодняшний день высоким нормальным считается АД 130–139/80–84 мм рт. ст. Пациенты же, имеющие цифры АД 140–159/90–99 мм рт. ст., попадают в группу АГ 1-й степени. Если значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории. Наиболее точно степень АГ может быть определена только у пациентов с впервые диагностированной АГ и у больных, не принимающих антигипертензивных препаратов.

Существуют два основных метода измерения АД: клинический (или офисный) и амбулаторный, включающий суточное (или амбулаторное) мониторирование АД (СМАД) и самоконтроль АД (или домашнее измерение АД самим пациентом) (СКАД). Все методы измерения АД имеют самостоятельное значение в диагностике АГ и успешно дополняют друг друга. Главное преимущество амбулаторного контроля АД заключается в том, что оно дает большое число измерений АД в условиях повседневной активности днем и в ночное время, что более надежно отражает реальное АД, чем офисные измерения. Результаты СМАД и СКАД больными на дому могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении. Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, измерений АД, сделанных врачом и самим пациентом в домашних условиях, различны. О наличии АГ при оценке результатов СМАД свидетельствует среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., при самостоятельном измерении пациентом в домашних условиях АД – $\geq 135/85$ мм рт. ст., при измерении медицинским работником АД – $\geq 140/90$ мм рт. ст.

На основании сопоставления уровней клинического и амбулаторного АД в Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH и ESC (2014) вы-

деляют 4 варианта или фенотипа АД: 1) нормотония, 2) устойчивая АГ, 3) «гипертония белого халата» (изолированная клиническая АГ, офисная АГ), 4) скрытая АГ (изолированная амбулаторная АГ, «маскированная» АГ) [4].

«Гипертония белого халата» (ГБХ) – вариант АГ, при которой повышение АД ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) отмечается только на приеме у врача, а при измерении АД методом СКАД и/или СМАД показатели АД остаются в пределах нормальных значений. Распространенность ГБХ при диагностике ГБ колеблется в диапазоне от 9 до 12%. В то же время ситуация с диагностической трактовкой ГБХ неоднозначна. Во-первых, такая диагностическая оценка возможна при выявлении на приеме у врача повышенного АД у впервые обратившихся пациентов. В этом случае, согласно Методическим рекомендациям для врачей амбулаторной практики, требуется проведение дополнительных методов исследования АД (СКАД и СМАД). Наблюдается повышение клинического АД при повторных измерениях (как минимум трижды), тогда как показатели СКАД (среднее значение АД за 7 дней измерения) и СМАД находятся в пределах нормы. Диагностика ГБХ, по данным СКАД и СМАД, может не совпадать, причем особенно часто это наблюдается у работающих пациентов. В этих случаях необходимо ориентироваться на данные СМАД. Установление данного диагноза требует проведения исследования для уточнения наличия факторов риска и поражения органов-мишеней.

Кроме рассмотренного варианта может наблюдаться тревожная эмоционально-вегетативная реакция на измерение АД в кабинете врача у больных с уже поставленным диагнозом АГ и проводимой антигипертензивной терапией. При сохраняющемся повышенном уровне клинического АД наблюдается нормальное амбулаторное СМАД. В этом случае некоторые исследователи говорят о ГБХ и оценивают данное клиническое состояние как скрытую неэффективность терапии или псевдорезистентность (*white coat hypertension in medicated patients, false non-responder hypertension*) [5]. Распространенность скрытой неэффективности лечения АГ достаточно велика – в среднем составляет 10–30%, но может достигать и более 40% [6].

С точки зрения ранней диагностики АГ и проведения профилактических мероприятий для предупреждения развития прогрессирования ГБ больший интерес представляет первая группа пациентов с ГБХ с ранним выявлением амбулаторной гипертензии. Она в основном представлена больными до 40–45 лет. Чем пациент моложе, тем чаще дифференциальный диагноз смещается в сторону СВД, но в старшем возрасте ГБХ со временем трансформируется в обычную АГ. Поражение органов-мишеней при ГБХ встречается значительно реже, чем при стойкой гипертензии, также это верно и для сердечно-сосудистых осложнений. Однако у этой категории больных по сравнению с нормотониками чаще наблюдаются гипертрофия левого желудочка, другие органые и метаболические изменения. Поэтому кроме СКАД и/или СМАД им целесообразно проведение исследований для выявления факторов риска и поражения органов-мишеней. Кроме того, важно учитывать общий сердечно-сосудистый риск, включающий не только возраст и пол (у мужчин риск выше, чем у женщин), но и курение, дислипидемию, гипергликемию и нарушение толерантности к глюкозе, ожирение (особенно абдоминальное), семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), наличие сахарного диабета и других заболеваний

(ИБС, инсульта, хронической сердечной и почечной недостаточности) [7].

В последних исследованиях по АГ у молодых пациентов показано, что повышенная личностная тревожность на фоне хронического длительного стресса сопровождается изменением реактивности эндотелия сосудистой стенки, развитием и формированием эндотелиальной дисфункции по типу ареактивности сосудистой стенки. Вероятно, это может приводить к формированию ранней ригидности сосудистой стенки и повышенной лабильности симпатического звена вегетативной иннервации, провоцирующего начало и усугубляющего течение ССЗ [8].

Поскольку эмоциональные нарушения у пациентов с СВД имеют скрытое течение и маскированы большим количеством соматических жалоб, в диагностике важно обращать внимание на соматические проявления тревоги и депрессии путем проведения тестирования психоэмоционального состояния больного, что позволяет найти актуальные для каждого пациента подходы к лечению. С другой стороны, СВД может быть ранним (преморбидным) проявлением какого-либо соматического заболевания, например, АГ. Поэтому вопросы о том, можно ли считать ГБХ истинной нормотонией у эмоционально лабильных личностей в период стрессовых нагрузок или перестроек организма и какова вероятность трансформации так называемой стрессовой гипертонии в истинную АГ у этих людей, остаются открытыми.

По Рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов у пациентов с ГБХ после оценки суммарного сердечно-сосудистого риска определяется индивидуальная тактика ведения пациента. Важнейшим ее аспектом является решение о целесообразности назначения антигипертензивной терапии. Показания к антигипертензивной терапии определяются на основании величины сердечно-сосудистого риска: лицам с высоким нормальным уровнем АД при отсутствии данных об АГ по результатам СМАД и/или СКАД назначение антигипертензивной терапии не показано, такой категории лиц необходимо рекомендовать немедикаментозные мероприятия по профилактике и коррекции факторов риска.

Однако у пациентов с ГБХ часто имеются метаболические нарушения и бессимптомное поражение органов-мишеней, что приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых нарушений. В этом случае больному ГБХ может быть рекомендовано медикаментозное лечение в дополнение к изменению (оздоровлению) образа жизни. При отсутствии дополнительных факторов риска лечение этой категории пациентов может быть ограничено коррекцией образа жизни и динамическим наблюдением.

К рекомендованным изменениям образа жизни с доказанным снижающим АД действием относятся: отказ от курения, нормализация массы тела, снижение потребления алкогольных напитков, увеличение физической нагрузки, регулярные аэробные (динамические) физические нагрузки, снижение потребления поваренной соли, изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе количества продуктов, содержащих калий, кальций (овощи, фрукты, зерновые) и магний (молочные продукты), а также уменьшением потребления животных жиров.

С учетом того факта, что в основе возникновения ГБХ лежат связанные со стрессом психовегетативные наруше-

ния, совершенно очевидно, что терапия, направленная на их коррекцию, может привести к снижению сосудистой реакции, отсрочить и смягчить начальные проявления АГ, а также помочь профилактике истинной АГ. В связи с вышеизложенным представляется важным поиск средств и методов для профилактики и лечения АГ у лиц молодого возраста, имеющих транзиторное повышение АД, и это изменение носит стрессовый характер [9–11].

На базе Новосибирского городского неврологического центра «Сибнейромед» проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование, целью которого была оценка эффективности и безопасности препарата Тенотен в терапии пациентов молодого возраста с АГ, обусловленной вегетативной дисфункцией.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте от 21 до 40 лет, соответствующие критериям диагноза ГБХ, с признаками вегетативных нарушений (по шкалам оценки вегетативных изменений пациентом и врачом, индексу Кердо) и повышенными значениями тревоги и депрессии (по тесту тревоги и депрессии Гамильтона, тесту тревоги Спилберга) [12].

В исследование не включались пациенты с органической патологией головного мозга (наличие МРТ и/или КТ головного мозга); тяжелой соматической патологией; пациенты, принимающие другие противотревожные, анксиолитические, ноотропные, сосудистые препараты; пациенты, постоянно принимающие гипотензивные препараты для лечения АГ.

В исследовании приняли участие 76 пациентов с диагнозом ГБХ. Диагноз был поставлен в связи с выявлением повышенного АД в кабинете врача (САД – до 140–150 мм рт. ст., ДАД – до 90–95 мм рт. ст.). При обращении к врачу практически все больные жаловались на утомляемость, снижение работоспособности, метеочувствительность, повышенную потливость, периодические головные боли, нарушения сна и сонливость в дневное время. На врачебном осмотре у пациентов наблюдались повышенная нервозность, раздражительность, снижение настроения, признаки вегетативных нарушений: склонность к тахикардии и дыхательной аритмии, повышенная потливость и покраснение или, наоборот, побледнение кожи лица, невыраженный тремор пальцев. Данные симптомы были нестойкими, усиливались при волнении в процессе беседы и осмотра и заметно уменьшались к концу приема и при установлении нормального эмоционального контакта с врачом. Совокупность данных жалоб и симптомов была основанием предполагать наличие у больных СВД и ГБХ. С целью подтверждения диагноза больные в течение 1 нед. осуществляли самостоятельный контроль в домашней обстановке АД (СКАД), у всех больных оно не превышало средних допустимых значений. Дополнительные инструментальные исследования (ЭКГ и МРТ головного мозга) не выявили значимых изменений.

После постановки диагноза пациенты были рандомизированы в 2 группы. В основную группу были включены 39 человек (19 мужчин и 20 женщин), среди них в возрасте от 21 до 30 лет – 18 человек (46,2%), от 31 до 40 лет – 21 человек (53,8%). В контрольную группу включили 37 человек (17 мужчин и 20 женщин), из них в возрасте 21–30 лет – 16 человек (43,2%), 31–40 лет – 21 человек (56,8%). Группы были сопоставимы по длительности забо-

ТЕНОТЕН

СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ



- *Успокаивающий эффект без сонливости и заторможенности*
- *Оказывает выраженное вегетотропное действие*
- *Не вызывает привыкания*
- *Повышает эффективность терапии соматических заболеваний*

Информация для специалистов

левания и выраженности клинических проявлений: уровню тревоги и депрессии, вегетативных нарушений, по показателям АД и ЧСС. Пациентам были даны рекомендации по изменению режима дня и физической активности. Кроме того, пациенты основной группы получали препарат Тенотен по схеме: 2 таблетки 3 р./сут в течение 3 мес. Необходимая сопутствующая терапия по поводу острых или хронических заболеваний применялась во время исследования в соответствии с показаниями. Не допускался прием других противотревожных, анксиолитических, вегетотропных, ноотропных препаратов.

На первом визите (визит 1) всем пациентам проводились измерение АД на обеих руках, сидя и стоя, ЭКГ, а также психологическое (тест тревоги и депрессии Гамильтона, тест тревоги Спилбергера, шкала Цунга) и вегетативное (оценка вегетативных изменений по шкале пациента и шкале врача, индекс Кердо) тестирование. Всем пациентам было рекомендовано вести дневник АД и ЧСС с измерением АД утром и вечером на протяжении первой и последней недели периода наблюдения. Через 2 мес. от включения в исследование каждого пациента опрашивали по телефону относительно общего самочувствия и переносимости лечения. Через 3 мес. лечения и наблюдения пациенты обеих групп были приглашены на визит 2, во время которого оценивались психоэмоциональные, вегетативные показатели и общее клиническое впечатление врача по шкале CGI. По шкале CGI, при отсутствии побочных эффектов, используется следующая система оценки: 1.00 – отсутствие изменений или ухудшение; 2.00 – минимальный эффект, небольшое изменение; 3.00 – умеренный эффект, явное улучшение; частичная ремиссия симптомов; 4.00 – выраженный эффект, значительное улучшение; полная / почти полная ремиссия всех симптомов.

Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета медицинской статистики. Проверка достоверности изменения относительно исходного уровня выполнялась для количественных переменных с использованием парного критерия Стьюдента либо непарного критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. За исходный уровень

принималось значение переменной на скрининговом визите, за конечный результат – последнее доступное значение. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены динамика показателей тревоги и депрессии и показателей вегетативных функций в основной и контрольной группах в процессе наблюдения за пациентами, а также оценка клинических впечатлений (CGI).

Таким образом, за время проведения исследования по всем клиническим психологическим шкалам в группе больных, находившихся на лечении препаратом Тенотен, симптомы депрессии и тревоги уменьшились достоверно значимо в сравнении с группой контроля (HAM-D и HAM-A – $p < 0,0001$; шкала Цунга – $p < 0,001$). При оценке динамики вегетативных изменений по опросникам для пациента и врача ($p < 0,0001$), а также по индексу Кердо ($p < 0,001$) выявилось достоверное ее различие в основной и контрольной группах. Напомним, что положительные значения индекса Кердо свидетельствуют о преобладании симпатического влияния ВНС, отрицательные – парасимпатического. Чем ближе значения индекса Кердо к нулю, тем более уверенно можно говорить о функциональном равновесии ВНС.

Значительное уменьшение тревожной и депрессивной симптоматики, а также нормализация вегетативных изменений оказали положительное влияние на показатели АД и ЧСС у пациентов с ГБХ основной группы: цифры среднего значения САД и ДАД пришли к показателям нормы (со 139,5 до 114,9 мм рт. ст. и с 91 до 75,2 мм рт. ст.). У пациентов с ГБХ контрольной группы снижение АД было практически незаметным (со 140,5 до 140,3 мм рт. ст. и с 91,1 до 90,6 мм рт. ст.). Достоверность межгруппового различия динамики АД – $p < 0,0001$. ЧСС у пациентов в основной группе также нормализовалась (табл. 2).

По шкале клинического впечатления эффективности и безопасности проводимого лечения (CGI) средний балл составил 3,5 в основной группе лечения и 1,6 в группе контроля.

Таблица 1. Динамика среднего балла шкал тревоги, депрессии и показателей вегетативных функций в основной и контрольной группах

Шкала	Основная группа (n=39)		Контрольная группа (n=37)	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
HAM-D	11,6	7,3 **	10,6	9,4
HAM-A	23,7	11,2 **	22,7	19,1
Тест Спилбергера (ситуативная тревожность)	50,4	31,2 **	49,8	47,3
Тест Спилбергера (личностная тревожность)	44,3	35,7 *	44,1	42,9
Шкала Цунга	63,7	48,2 *	62,8	60,4
Опросник вегетативных изменений (для пациента)	65	26,2 **	66,1	54,4
Оценка вегетативных изменений (для врача)	63,2	36,9 **	63,5	63,1
Индекс Кердо	5,2	3,72 *	5,6	4,2
Шкала оценки клинических впечатлений (CGI)		3,5		1,6

Попарные межгрупповые сравнения скоростей изменения среднего балла * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$

Таблица 2. Динамика показателей АД (систолического и диастолического) и ЧСС у пациентов с ГБХ в основной и контрольной группах (офисное измерение)

Группа	Визит	Показатель	Среднее, мм рт. ст.	Стд. откл.	Минимальное, мм рт. ст.	Максимальное, мм рт. ст.
Основная (n=39)	1	САД	139,5	3,3	134	146
		ДАД	91	4,8	80	99
		ЧСС	107,5	4,9	99	115
	2	САД	114,9 **	4	108	120
		ДАД	75,2**	3,1	70	80
		ЧСС	87,3**	7,2	74	99
Контрольная (n=37)	1	САД	140,5	3,6	135	146
		ДАД	91,1	5	80	99
		ЧСС	107,1	4,6	99	115
	2	САД	140,3	2,9	136	146
		ДАД	90,6	4,9	80	99
		ЧСС	109,6	3,9	100	115

Попарные сравнения скоростей изменения систолического и диастолического АД и ЧСС, ** $p < 0,0001$

По данным, полученным во время завершающего визита, при приеме препарата Тенотен у пациентов основной группы нежелательных явлений не отмечалось. Переносимость и эффективность Тенотена оценены как хорошие.

Выводы:

1. Пациентам с ГБХ в связи с большей значимостью невротической составляющей и вегетативной дисфункции в провоцировании эпизодов гипертензии для снижения реагирования на стресс и нормализации показателей гемодинамики показано назначение противотревожных и вегетотропных препаратов.

2. Применение Тенотена по схеме 2 таблетки 3 р./сут в течение 12 нед. достоверно снижает показатели тревоги и депрессии у пациентов с ГБХ.

3. Курсовой прием Тенотена у пациентов с ГБХ приводит к достоверному улучшению вегетативной регуляции, что отражается на показателях субъективных (опросник вегетативных изменений Вейна) и объективных (индекс Кердо) методов исследования.

4. У пациентов с ГБХ, принимавших Тенотен, на фоне улучшения эмоционального фона и вегетативной регуляции практически нормализовались показатели гемодинамики (САД и ДАД, ЧСС). У пациентов группы сравнения заметного улучшения гемодинамических показателей не произошло.

5. Во время приема Тенотена у пациентов основной группы отмечались его хорошая переносимость, высокая

приверженность терапии и отсутствие нежелательных явлений.

6. Таким образом, применение препарата Тенотен с анксиолитическим и вегетотропным действием способствует замедлению развития и смягчению начальных проявлений АГ и в целом профилактике истинной АГ.

Литература

1. Вейн А.М. Синдром вегетативной дистонии. Болезни нервной системы: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. 4-е изд. М.: Медицина, 2007. Т. 1. С. 142–146 [Vejn A.M. Sindrom vegetativnoj distonii. Bolezni nervnoj sistemy. Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. N.N. Yahno. 4-e ed. M.: Medicina, 2007. T. 1. S. 142–146 (in Russian)].
2. Вейн А.М. и др. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: Руководство для врачей / под ред. В.Л. Голубева. М.: МИА, 2010. 640 с. [Vejn A.M. i dr. Vegetativnye rasstrojstva: klinika, diagnostika, lechenie. Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. V.L. Golubeva. M.: MIA, 2010. 640 p. (in Russian)].
3. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH и ESC (перевод Российского медицинского общества по артериальной гипертензии) // Евразийский кардиологический журнал. 2014. № 1. С. 80 [Rabochaya gruppa po lecheniyu arterial'noj gipertonii Evropejskogo Obshchestva Gipertonii (European Society of Hypertension, ESH) i Evropejskogo Obshchestva Kardiolov (European Society of Cardiology, ESC). Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu arterial'noj gipertonii ESH i ESC (perevod Rossijskogo medicinskogo obshchestva po arterial'noj gipertonii) // Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014. № 1. S. 80 (in Russian)].
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2013. [Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii. Klinicheskie rekomendacii. Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii. M., 2013 (in Russian)].
5. De la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring // Hypertension. 2011. Vol. 57(5). P. 898–902.

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

Реклама



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва

КРОКУС Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Головокружения при мигрени

Т.А. Иванова¹, к.м.н. А.Л. Гусева², профессор Е.Г. Филатова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Головокружение при мигрени встречается чаще, чем в популяции и среди пациентов, предъявляющих другие жалобы, в частности на головную боль напряжения. Распространенность головокружения составляет около 20–30%, с доминированием у женщин. Клиническая и патофизиологическая взаимосвязь мигрени и головокружения до сих пор остается неясной, подходы к лечению вестибулярной мигрени (ВМ) не разработаны.

Цель исследования: определить характер головокружения у пациентов, страдающих мигренью с аурой и без ауры, и патогенетических механизмов их связи.

Материал и методы: в исследование было включено 152 пациента с мигренью с аурой (24 чел.) и без ауры (128 чел.). Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое исследование, а пациентам с головокружением в анамнезе проводилось дополнительно комплексное отоневрологическое исследование: видеонистагмография, видеоимпульсный тест, калорическая проба, диагностические позиционные маневры, тональная пороговая аудиометрия. Анкетное исследование пациентов с мигренью, предъявлявших жалобы на головокружение, включало: отоневрологический опросник, шкалу оценки головокружения.

Результаты: 58,6% пациентов с мигренью предъявляли жалобы на головокружение, 2,6% имели признаки периферической вестибулопатии, у 13,8% была диагностирована вестибулярная мигрень (ВМ), 42,1% страдали несистемным головокружением. ВМ чаще отмечалась при хронической мигрени (ХМ), и топирамат оказывал хорошее терапевтическое воздействие как на частоту головной боли, так и на головокружение. Выявлялся также позиционный характер головокружения при ВМ по ДНН.

Заключение: головокружение при ВМ носит смешанный характер, в патогенезе заболевания принимают участие как центральные механизмы в виде центральной сенситизации, так и периферические, обусловленные активацией тригемино-васкулярной системы. У большинства пациентов головокружение при ВМ носит позиционный характер. В статье показано, что антиконвульсант топирамат является препаратом выбора с доказанной эффективностью при мигрени.

Ключевые слова: мигрень, вестибулярная мигрень, головокружение, топирамат.

Для цитирования: Иванова Т.А., Гусева А.Л., Филатова Е.Г. Головокружения при мигрени // PMЖ. 2017. № 9. С. 602–606.

ABSTRACT

Migraine vertigo

Ivanova T.A.¹, Guseva A.L.², Filatova E.G.¹

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Migraine vertigo is common in the population and among the patients with other complaints, in particular the headache of tension. The prevalence of vertigo is about 20–30%, with dominance in women. The clinical and pathophysiological connection between migraine and vertigo is still unclear, approaches to the treatment of vestibular migraine (VM) have not been developed.

Aim: to determine the nature of vertigo in patients with migraine with aura and without aura, and pathogenetic mechanisms of their connection.

Patients and methods: 152 patients having migraine with aura (24 people) and without aura (128 people) were included into the study. All patients underwent a clinical neurological examination, and patients with a history of vertigo had an additional comprehensive otoneurological examination: videoistagmography, video pulse test, caloric assay, diagnostic positional maneuvers, and tone threshold audiometry. A questionnaire study of patients with migraine, who complained of dizziness, included: otoneurological questionnaire; and Dizziness Assessment Rating Scale.

Results: 58.6% of patients with migraine complained of vertigo, 2.6% had signs of peripheral vestibulopathy, 13.8% had vestibular migraine (VM), 42.1% suffered from non-rotary vertigo. VM was more often observed with chronic migraine (CM) and topiramate had a good therapeutic effect, both on the incidence of headache and on vertigo. There was also a positional character of vertigo with VM on DHI.

Conclusion: vertigo with VM has a mixed character, in the pathogenesis of which both central mechanisms in the form of central sensitization, and peripheral ones, caused by activation of the trigemino-vascular system are involved. In most patients, vertigo with VM is positional. The article shows that anticonvulsant topiramate is the drug of choice with proven effectiveness in migraine headaches.

Key words: migraine, vestibular migraine, vertigo, topiramate

For citation: Ivanova T.A., Guseva A.L., Filatova E.G. Migraine vertigo // RMJ. 2017. № 9. P. 602–606.

Актуальность

Мигрень и головокружение являются самыми распространенными расстройствами в популяции, нередко их сочетание наблюдается у одного пациента. Однако недавние

эпидемиологические исследования показали, что сочетание мигрени и головокружения встречается чаще, чем этого можно было бы ожидать от случайного совпадения двух весьма распространенных симптомов [1].

Метаанализ нескольких крупных популяционных исследований, включавших более 35 461 000 человек в возрасте 18–65 лет, показал, что распространенность мигрени составляет около 12%, с соотношением мужчины/женщины, равным 0,4 [2]. Распространенность головокружения составляет около 20–30%, также с доминированием у женщин (соотношение мужчины/женщины равно 0,37), а пациенты с коморбидностью этих состояний составляют около 4% в общей популяции. Около 73% пациентов с установленным диагнозом «мигрень» жалуются на головокружение. Крупное эпидемиологическое популяционное исследование (Германия) выявило, что распространенность мигрени среди населения – около 14%, а распространенность головокружения – 7%. Вероятность их случайного совпадения составляет около 1%, что дает возможность сделать вывод о наличии в анамнезе взрослого населения как мигрени, так и головокружения примерно в 3 раза более частом, чем это могло бы быть при простом совпадении, а именно у 3,2% людей в популяции [3]. Существуют и другие данные, свидетельствующие о неслучайном сочетании (коморбидности) мигрени и головокружения. Около 61% пациентов с вестибулярными нарушениями страдают мигренью. Проведены исследования, где описано наличие головокружения у 47,5% пациентов, страдающих мигренью с интенсивностью головной боли 7 баллов и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где 0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – невыносимая головная боль [4].

Эпидемиологические исследования ассоциаций мигрени и головокружения подчеркивают двунаправленный характер взаимоотношений между ними. С одной стороны, мигрень чаще встречается среди пациентов с головокружением. Так, мигрень, полностью соответствующая критериям МКГБ-3, бета-версия, распространена среди пациентов, страдающих головокружением, в 1,6 раза чаще (38%), чем среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью с другими жалобами (24%). Y. Cha et al. [5] обнаружили, что из 208 пациентов с доброкачественным рецидивирующим головокружением 87% страдали мигренью, причем 70% из них отвечали диагностическим критериям вестибулярной мигрени, предложенным H. Neuhauser et al. [6]. По данным другого исследования, пациенты из группы с доброкачественным рецидивирующим головокружением страдали мигренью в 6 раз чаще, чем пациенты контрольной группы, сопоставимой по полу и возрасту (61 и 10% соответственно) [1]. C. Rassekh и L. Harker выявили, что распространенность мигрени среди пациентов с доброкачественным рецидивирующим головокружением составляет 81%, тогда как среди пациентов с болезнью Меньера – 22% [7]. При этом у пациентов с головокружением мигрень вызывает сильную дезадаптацию, часто сопровождаясь симптомами депрессии. В то же время мигрень нередко сосуществует с некоторыми периферическими вестибулопатиями, такими как болезнь Меньера и доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, так что часть случаев сочетания мигрени и головокружения, по-видимому, может быть объяснена этим обстоятельством [1, 8, 9].

В медицинской литературе под головокружением понимают широкий спектр расстройств от ощущения мнимого вращения или движения окружающих предметов (истинное, или системное головокружение – vertigo) до нарушения равновесия (несистемное головокружение – dizziness). Более того, многочисленные исследования показали,

что у больных с мигренью во время приступа головной боли нередко возникают те или иные вестибулярные нарушения, что послужило поводом для обсуждения особой формы мигрени – вестибулярной мигрени (ВМ) или мигрень-ассоциированного головокружения.

Первые описания пациентов, у которых головокружение и головная боль возникали как единое состояние, содержатся в трудах Аретеуса из Каппадокии (100 г. до н. э.). По мере накопления данных для определения этого сочетания разные авторы стали одновременно использовать различные термины: «вестибулярная мигрень», «мигрень-ассоциированное головокружение», «доброкачественное рецидивирующее головокружение», «связанная с мигренью вестибулопатия» и др. Первое описание ВМ было сделано R. Slater в 1979 г. [1].

Коморбидность с головокружением характерна в большей степени именно для мигрени, а не для других форм головной боли: распространенность головокружения среди пациентов с головной болью напряжения составляет 8%, а среди пациентов с мигренью – 27% [1]. По другим данным, на головокружение жалуются 30% пациентов с головной болью напряжения и 55% пациентов с мигренью. При этом несистемное головокружение возникает у 28–30% пациентов с мигренью, а системное – у 25–26% [10]. Известно, что как мигрень, так и головокружение часто сопровождаются тревожными расстройствами. Однако тревожные расстройства вряд ли могут быть причиной всего разнообразия вестибулярных симптомов при мигрени.

Международная ассоциация головной боли совместно с Обществом Барани составили диагностические критерии для ВМ, которые были отражены в приложении к новой бета-версии МКГБ-3 Международной классификации головной боли [11] (табл. 1).

Эти диагностические критерии разработаны для того, чтобы продолжить дальнейшие исследования ВМ, включая терапевтические подходы к ее лечению. По данным некоторых исследований, распространенность ВМ в общей популяции составляет 1%, а само заболевание занимает 1-е место среди вестибулопатий центрального генеза и

Таблица 1. Критерии диагностики вестибулярной мигрени согласно МКГБ-3, бета-версия

Достоверная ВМ	Вероятная ВМ
А. Наличие в анамнезе 5 приступов головокружения по меньшей мере умеренной выраженности длительностью от 5 мин до 72 ч, соответствующих критериям С и D. В. Наличие в анамнезе мигрени в соответствии с критериями Международного общества головной боли. С. По крайней мере в 50% приступов головокружение сопровождается как минимум одним из следующих симптомов: а) мигренозная головная боль; б) фото- или фонофобия; в) зрительная аура. Д. Отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение	А. Наличие в анамнезе приступов головокружения по меньшей мере умеренной выраженности. В. Наличие как минимум одного из следующих признаков: а) мигрень, удовлетворяющая критериям МКГБ-3, бета-версия, в т. ч. в анамнезе; б) симптомы мигрени отмечались более чем в 2-х приступах головокружения; в) приступы головокружения провоцируются мигренозными триггерами (пищевые триггеры, нарушения режима сна, гормональные изменения) более чем в половине случаев; г) приступы головокружения купируются противомигренозными средствами более чем в половине случаев. С. Отсутствие других заболеваний, объясняющих головокружение

2-е место среди заболеваний, сопровождающихся вращательным головокружением [12, 13]. Дебютировать ВМ может в любом возрасте. Женщины ей подвержены чаще, чем мужчины.

Несмотря на многочисленные эпидемиологические исследования, демонстрирующие тесную взаимосвязь между мигренью и головокружением, остается ряд спорных вопросов в отношении ВМ как самостоятельного заболевания – в первую очередь вопросы терминологии и возможности рассмотрения головокружения в качестве главного и зачастую единственного проявления приступа мигрени. ВМ часто начинается через несколько лет после появления обычной мигрени и имеет разнообразную клиническую картину. У пациентов с ВМ при проведении неврологического и отоневрологического обследования в подавляющем большинстве случаев патология не выявляется, а диагноз основывается на анамнезе заболевания. Несмотря на то что, по статистическим данным, пациенты с ВМ составляют 7% от общего количества обращений в клиники головокружений и 9% – в клиники головной боли, это заболевание до сих пор остается редко диагностируемым [14]. На сегодняшний день отсутствуют какие-либо определенные представления о клинической и патофизиологической взаимосвязи между мигренью и головокружением, а также специфические подходы к лечению именно ВМ.

Цель исследования: определить характер головокружения у пациентов, страдающих мигренью с аурой и без ауры, и патогенетические механизмы их связи.

Материал и методы

В исследование включено 152 пациента 18–65 лет, с диагнозом «мигрень с аурой и/или без ауры» согласно МКГБ-3, бета-версия, обратившихся на прием в Клинику головной боли и вегетативных расстройств им. Александра Вейна. Диагноз ВМ ставился на основании критериев Н. Neuhauser [6]. Критериями исключения пациентов из исследования были: 1) возраст моложе 18 и старше 65 лет; 2) неврологические заболевания или заболевания внутренних органов, крови, сопровождающиеся головокружением и нарушением равновесия; 3) центральные и периферические вестибулопатии; 4) психические нарушения, затрудняющие самооценку и заполнение опросников; 5) беременные и кормящие пациентки.

Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое исследование, а пациентам с головокружением в анамнезе проводилось дополнительно комплексное отоневрологическое исследование: видеонистагмография, видеоимпульсный тест, калорическая проба, диагностические позиционные маневры, тональная пороговая аудиометрия [15].

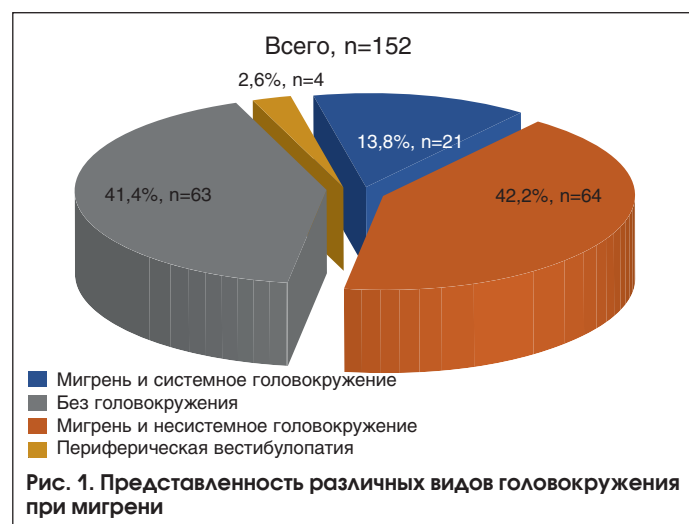
Анкетное исследование пациентов с мигренью, предъявлявших жалобы на головокружение, включало: отоневрологический опросник, разработанный специально для пациентов с головокружением, неустойчивостью, проблемами со слухом, для выяснения наличия вестибулопатии, характера головокружения, связи головокружения с головной болью, провоцирующих приступ головокружения факторов, указания в анамнезе, а также наличия симптомов вестибулопатии у родственников пациента [16]; шкалу оценки головокружения (Dizziness Handicap Inventory – DHI), разработанную G. Jacobson et al. в 1990 г. [17]. Шкала DHI включает 25 вопросов с тремя вариантами ответов («да», «нет», «иногда»). Ответ «да» оценивался в 4 балла, «иногда» – 2 балла, «нет» – 0 баллов.

Таким образом, суммарный балл по DHI может составлять от 0 (нет головокружения) до 100 (очень выраженное головокружение). Считается, что головокружение отсутствует, если суммарный показатель DHI ниже 14 баллов. При сумме баллов от 1 до 30 говорят о легком головокружении, от 31 до 60 – об умеренном, свыше 60 – о выраженном головокружении. DHI имеет 3 подшкалы: функциональную (по ней оценивают, в какой степени головокружение нарушает повседневную активность больного), эмоциональную (в какой степени головокружение нарушает эмоциональное состояние больного) и физикальную (в какой степени движения головы и тела влияют на головокружение). В целом эта шкала позволяет количественно оценить влияние головокружения на физическое и эмоциональное состояние пациента, что особенно важно при динамическом контроле за ходом лечения. Кроме того, для определения выраженности болевого синдрома пациентам предлагалось заполнить анкету ВАШ для оценки интенсивности головной боли.

Для обработки материала использовались параметрический статистический метод – Т-критерий Стьюдента для сравнения переменных, а также непараметрические методы статистики: метод сравнения качественных показателей путем анализа таблиц сопряженности с вычислением критерия Хи-квадрат. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Всего было обследовано 152 пациента, страдающих мигренью с аурой (24 человека) и без ауры (128 человек), согласно критериям МКГБ-3, бета-версия от 2013 г. Средний возраст пациентов составил $39,5 \pm 13,1$ года, женщин было 122, мужчин – 30. Более половины пациентов – 58,6% (89) – предъявляли жалобы на головокружение, а у 41,4% (63) головокружений не отмечено; 25 (16,4%) пациентов предъявляли жалобы на системное головокружение. У 4-х (2,6%) пациентов с системным головокружением при отоневрологическом осмотре были выявлены признаки периферической вестибулопатии и диагностированы следующие заболевания: вестибулярный нейронит – 1 случай, ДППГ – 2 случая, болезнь Меньера – 1 случай. Эти пациенты были исключены из основной группы. У остальных пациентов с мигренью, предъявлявших жалобы на эпизоды вращательного головокружения, при отоневрологическом обследовании в межприступном периоде клинические признаки периферической или центральной вестибулопатии не выявлены. Эти



пациенты – с мигренью и системным головокружением (или ВМ) – составили основную группу исследования (рис. 1).

При анализе клинической симптоматики в основной группе с использованием критериев Н. Neuhauser [18] вероятная вестибулярная мигрень (ВВМ) была диагностирована у 5,9% (9) пациентов, достоверная вестибулярная мигрень (ДВМ) – у 7,9% (12). Пациенты предъявляли жалобы на мигренозную головную боль и головокружение системного характера, которое в части случаев возникало на фоне головной боли и провоцировалось мигренозными триггерами. По выраженности головокружения согласно DHI, представленности хронической мигрени и эпизодической мигрени, мигрени с аурой и без ауры, а также по демографическим показателям пациентов с достоверной и вероятной ВМ достоверных отличий не выявлено. В результате проведенного сравнительного анализа пациенты с ВВМ и ДВМ были объединены в основную группу ВМ (мигрени и системного головокружения).

Группу сравнения составили 42,1% (64) пациентов с мигренью и несистемным головокружением. При подробном расспросе о характере головокружения эти пациенты описывали его как ощущение неустойчивости, вращения внутри головы, дереализации, шаткости при ходьбе, качания, тумана в голове и страха упасть.

Согласно критериям МКГБ-3, бета-версия, 72 пациента страдали хронической мигренью, а 77 – эпизодической ее формой. В результате сравнения пациентов с хронической и эпизодической мигренью по полу, возрасту, длительности заболевания, возрасту дебюта мигрени получены статистически достоверные отличия между этими группами только по частоте головной боли (что является основным принципом разделения).

В результате сравнения 2-х групп пациентов с хронической и эпизодической мигренью по представленности различных видов головокружения оказалось, что пациенты с эпизодической мигренью меньше предъявляют жалоб на головокружение по сравнению с пациентами с хронической мигренью: 23 (31,9%) vs 40 (51,9%) ($p < 0,01$). При хронической мигрени системное головокружение наблюдалось чаще, чем при эпизодической мигрени: 15 (20,8%) vs 6 (7,7%) ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2. Виды головокружения при хронической и эпизодической мигрени

Вид головокружения	Число пациентов с хронической мигренью (n=72)	Число пациентов с эпизодической мигренью (n=77)	p
Несистемное	34 (47,2%)	31 (40,3%)	0,24
Системное (ВМ)	15 (20,8%)	6 (7,7%)	0,01
Без головокружения	23 (31,9%)	40 (51,9%)	0,01

Таблица 3. Клинико-демографические показатели пациентов с системным (ВМ) и несистемным головокружением

Параметр	Пол	Возраст	Частота головной боли, дней	Длительность головной боли, лет	Возраст начала головной боли, лет	Показатель по ВАШ
ВМ	Муж. – 3 Жен. – 18	39,3±13,7	11,5±9,6	15,2±10,1	17,1±8,1	7,67±1,5
Несистемное головокружение	Муж. – 5 Жен. – 59	39,4±12,5	11,3±9,1	21,9±13,1	18,1±7,3	7,25±1,7
p	0,3	0,9	0,9	0,09	0,7	0,3

Таким образом, по мере увеличения числа дней с головной болью увеличивается как число пациентов с жалобами на головокружение в целом, так и представленность ВМ.

Сравнение 2-х групп пациентов – с системным (ВМ) и несистемным головокружением – по клинико-демографическим показателям достоверных отличий не выявило (табл. 3).

Данные отоневрологического опросника: большая часть пациентов основной группы субъективно в анамнезе отмечали проблемы со слухом: 57,2% (12) vs 35,2% (12) пациентов группы сравнения ($p < 0,09$) (хотя ни у кого из пациентов при обследовании ЛОР-врачом патология не выявлялась); больше чем у половины обследованных пациентов с ВМ головокружение усиливалось при перемене положения головы, т. е. носило позиционный характер – 57,2% (12) vs 29,4% (10) ($p < 0,05$), и беспокоило укачивание в транспорте – 80,95% (17) vs 54,3% (19) ($p < 0,05$). По другим показателям отоневрологического опросника достоверных отличий не выявлено.

При сравнении средних показателей выраженности головокружения по специальной шкале (Dizziness handicap inventory) в основной группе пациентов с ВМ и группе сравнения достоверных отличий не получено. Однако при анализе подшкал выявлено статистически достоверное увеличение показателя по шкале DHI Р у пациентов с системным головокружением при мигрени: 15,43±5,9 vs 12,28±6,9 соответственно ($p < 0,05$), что указывает на позиционный характер головокружения в группе ВМ. В этой же группе определялась достоверная связь головной боли и головокружения (табл. 4).

Всем пациентам основной группы с ВМ было проведено профилактическое лечение топираматом: в течение первого месяца осуществлялось постепенное титрование дозы с 25 мг/сут до 100 мг/сут; общая длительность терапии составила 6 мес. Результаты лечения оценивались путем анализа дневников головной боли и динамики шкалы оценки головокружения (ШОГ): 16 пациентов с ВМ показали ста-

Таблица 4. Сравнительная оценка пациентов с системным (ВМ) и несистемным головокружением по DHI

Параметры	Системное головокружение (n=21)	Несистемное головокружение (n=64)	p
DHI F	17,24±7,8	15,66±10,1	0,5
DHI E	12,29±8,1	11,77±8,6	0,8
DHI P	15,43±5,9	12,28±6,9	0,05
DHI	44,95±19,5	39,18±21,5	0,3
Связь с ГБ	16	35	0,02

статистически достоверное уменьшение числа дней с головной болью ($11,63 \pm 8,5$ vs $2,8 \pm 1,04$, $p < 0,01$), а также числа дней с головокружением ($14,88 \pm 8,4$ vs $2,3 \pm 2,4$, $p < 0,01$). Суммарный показатель выраженности головокружения по ШОГ уменьшился с умеренно выраженного до слабого ($45 \pm 17,03$ vs $9,3 \pm 2,5$, $p < 0,01$). Пять пациентов по различным причинам не провели рекомендованной терапии.

Заключение

Больше половины пациентов с мигренью (58,6 %), обратившихся в специализированную клинику, предъявляли жалобы на головокружение, что соответствует данным литературы о коморбидности этих состояний. В отечественной практике под головокружением понимают самые различные состояния. Это не только ощущение вращения, но и неустойчивость, туман в голове, страх упасть, ощущение секундного покачивания и другие, которые собственно головокружением не являются. В связи с этим нами были выделены пациенты с мигренью, предъявлявшие жалобы на ощущение вращательного головокружения, которые составили 13,8%. У 2,6% пациентов при отоневрологическом осмотре выявлена периферическая вестибулопатия, что подтверждает ранее известные данные о ее частом сочетании с мигренью [14]. 42,1% пациентов с мигренью описывали головокружение несистемного характера. На основании критериев МКГБ-3, бета-версия, пациентам с системным головокружением был поставлен диагноз «вестибулярная мигрень».

Нами показано, что системное головокружение (или ВМ) чаще возникает у пациентов с хронической мигренью. На сегодняшний день отсутствуют какие-либо определенные представления о клинической и патофизиологической взаимосвязи между мигренью и головокружением, вместе с тем полученные в нашей работе данные о преимущественно хроническом течении ВМ подтверждают одну из известных теорий о роли центральной сенситизации в вовлечении в патологический процесс центрального отдела вестибулярной системы – вестибулярных ядер и их связей. Для подтверждения ведущей роли центральной сенситизации в качестве основного механизма коморбидной связи мигренозной головной боли и вестибулярных расстройств было проведено лечение пациентов топираматом. Антиконвульсант топирамат является препаратом выбора с доказанной эффективностью при мигрени [19, 20]. Механизм его действия основан на снижении возбудимости как коры головного мозга, так и сенситизированных тригеминальных афферентов, что приводит к уменьшению выделения из их окончаний воспалительных медиаторов, в т. ч. CGRP [20], и, как следствие, к уменьшению числа приступов головной боли. В нашем исследовании показано, что наряду с уменьшением числа дней с головной болью уменьшались также вестибулярные нарушения. Подтверждение в дальнейших исследованиях патогенетической роли центральной сенситизации в происхождении головокружения у пациентов с мигренью откроет новые терапевтические возможности при этой патологии [1, 20].

Кроме того, выявлено, что у большинства пациентов головокружение при ВМ носит позиционный характер, т. е. усиливается при перемене положения головы и имеет связь с головной болью. Половина пациентов, предъявляющих жалобы на головокружение, в анамнезе отмечали снижение слуха, что косвенно указывает на субклиническую неполноценность структур внутреннего уха у таких

больных. Однако при клиническом отоневрологическом обследовании в межприступном периоде вестибулярная патология не выявлена, что, по-видимому, требует более углубленного обследования с использованием нейробиологических методов. Учитывая, что при мигрени головная боль носит, как правило, гемикранический характер (это обусловлено односторонним выделением вазоактивных веществ), можно заключить, что сосудистые изменения происходят во время приступа мигрени в периферическом отделе вестибулярного анализатора (внутреннем ухе) на стороне боли, что и объясняет рецидивирующий, позиционный характер головокружения во время приступа мигрени. Эффективность триптанов, которые купируют атаку мигрени и приступ вестибулярного головокружения, также отчасти подтверждает периферический характер головокружения [20].

Таким образом, проведенное нами исследование пациентов с ВМ позволяет заподозрить смешанный характер головокружения, в патогенезе которого принимают участие как центральная сенситизация, так и периферические сосудистые механизмы. Причины несистемного головокружения при мигрени также требуют более подробного изучения.

Литература

1. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э., Замерград М.В. Современная концепция вестибулярной мигрени (дискуссия). 2012 [Tabeeva G.R., Azimova Ju.E., Zamergrad M.V. Sovremennaja koncepcija vestibul'arnoj migreni (diskussija). 2012 (in Russian)].
2. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K. How common are the «common» neurologic disorders? // *Neurology*. 2007. Vol. 68. P. 326–337.
3. Jensen R., Stovner L.J. Epidemiology and comorbidity of headache // *Lancet Neurol*. 2008. Vol. 7. P. 354–361.
4. Stolte B., Holle D., Naegel S., Diener H.-C., Obermann M. Vestibular migraine // *Pub-Med*.
5. Cha Y.H., Lee H., Santell L.S., Baloh R.W. Association of benign recurrent vertigo and migraine in 208 patients // *Cephalalgia*. 2009. Vol. 29. P. 550–555.
6. Neuhauser H. K. Epidemiology of vertigo // *Curr. Opin. Neurol*. 2007. Vol. 20. P. 40–60.
7. Rassekh C.H., Harker L.A. The prevalence of migraine in Meniere's disease // *Laryngoscope*. 1992. Vol. 102. P. 135–138.
8. Cha Y.H., Brodsky J., Ishiyama G. et al. The relevance of migraine in patients with Meniere's disease // *Acta Oto-laryngol (Stockh.)*. 2007. Vol. 127. P. 1241–1245.
9. Ishiyama A., Jacobsen K.M., Baloh R.W. Migraine and benign positional vertigo // *Ann. Otol. (St. Louis)*. 2000. Vol. 109. P. 377–380.
10. Bayazit Y., Yilmaz M., Mumbuc S., Kanlikama M. Assessment of migraine-related cochleovestibular symptoms // *Rev. Laryngol (Bord.)*. 2001. Vol. 122. P. 85–88.
11. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia*. 2013 Jul. Vol. 33(9). P. 629–808. doi: 10.1177/0333102413485658.
12. Stolte B., Holle D., Naegel S. et al. Vestibular migraine // *Cephalalgia*. 2015 Mar. Vol. 35(3). P. 262–270. doi: 10.1177/0333102414535113.
13. Fernandez M., Birdi J.S., Irving G.J. et al. Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 21. Vol. (6). CD010600. doi: 10.1002/14651858.CD010600.pub2.
14. Lempert T., Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine // *Journal of Neurology*. 2009. Vol. 256(3). P. 333–338.
15. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Чистов С.Д., Левина Ю.В. Отоневрологическое обследование пациента с головокружением // *Вестник оториноларингологии*. 2015. Т. 80(5). С. 60–66 [Pal'chun V.T., Guseva A.L., Chistov S.D., Levina Yu.V. Otonevrologicheskoe obsledovanie pacienta s golovokruzheniem // *Vestnik otorinolaringologii*. 2015. T. 80(5). S. 60–66 (in Russian)].
16. Дюкова Г.М., Замерград М.В., Адилова С.М. Психогенное головокружение в практике невролога // *Лечение заболеваний нервной системы*. 2014. № 3(15). С. 29–35 [Dyukova G.M., Zamergrad M.V., Adilova S.M. Psihogennoe golovokruzhenie v praktike nevrologa // *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy*. 2014. № 3(15). S. 29–35 (in Russian)].
17. Jacobson G.P., Newman C.W. The development of the Dizziness Handicap Inventory // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Apr. Vol. 116(4). P. 424–427.
18. Neuhauser H., Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: diagnostic challenge // *Cephalalgia*. 2004. Vol. 24. P. 83–91.
19. Diener H.-D., Agosti G., Bussone G. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMT): a randomized double-blind, placebo-controlled trial // *The Lancet Neurology*. 2007. Vol. 6(12). P. 1054–1062.
20. D'Amico D., Grazzi L., Bussone G. Topiramate in the prevention of migraine: a review of its efficacy, tolerability, and acceptability. *Headaches and Cerebrovascular Disorders Unit, C. Besta National Neurological Institute, Milan, Italy*.

Новые возможности лечения вегетативной дисфункции

К.м.н. И.А. Щукин¹, профессор А.В. Лебедева¹, М.С. Фидлер¹, М.А. Солдатов²

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

²ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова» ДЗ Москвы

РЕЗЮМЕ

Введение: одним из наиболее распространенных диагнозов в практике неврологов, терапевтов и врачей общей практики, в особенности у пациентов молодого и среднего возраста, является вегетативно-сосудистая дистония. В то же время такой диагноз отсутствует в МКБ-10. Очевидно, что под вегетативной дисфункцией прежде всего понимается состояние, когда имеется сочетание эмоциональных расстройств: тревоги, депрессии, астении с вегетативными проявлениями. Кроме того, в рутинной клинической практике возникает ряд сложностей в лечении пациентов с вегетативной дисфункцией, т. к. назначение бензодиазепиновых транквилизаторов, антидепрессантов или малых нейролептиков требует определенных клинических навыков и специальной подготовки.

Цель: оценить эффективность бупирона в терапии эмоциональных (панических, тревожных и умеренных депрессивных) и астенических расстройств у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции.

Материал и методы: в наблюдательной программе приняли участие 50 пациентов с диагнозом «вегетативная дисфункция». Период наблюдения составил 60±3 дня. Все пациенты получали бупирон (Спитомин) в дозе 30 мг/сут. При включении в программу и через 60±3 дня пациентам проводилось тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии, шкале тревоги и депрессии Гамильтона, опроснику Спилберга-Ханина и модифицированной шкале астении (MFI-20).

Результаты: наблюдательное исследование показало высокую эффективность препарата бупирон (Спитомин) в лечении вегетативной дисфункции, в т. ч. проявляющейся тревожными, депрессивными, астеническими состояниями и паническими атаками. Выявлено, что терапия бупироном приводит к статистически значимому уменьшению выраженности проявлений тревоги, депрессии и астении у пациентов с вегетативной дисфункцией. Показано, что препарат обладает высокой эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, тревога, депрессия, астения, бупирон, Спитомин.

Для цитирования: Щукин И.А., Лебедева А.В., Фидлер М.С., Солдатов М.А. Новые возможности лечения вегетативной дисфункции // РМЖ. 2017. № 9. С. 607–611.

ABSTRACT

Novel treatment modalities for vegetative dysfunction

Shchukin I.A.¹, Lebedeva A.V.¹, Fidler M.S.¹, Soldatov M.A.²

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

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow

Background. Vegetative-vascular dystonia is one of the most common di-agnoses in neurology, therapy, and general medicine, in particular, in younger patients. However, it is not recognized in ICD-10 disease classification system. Clinical manifestations and anamnestic features are unspecified. Vegetative dysfunction is referred to the condition which combines emotional disorders (anxiety, depression, asthenia) and vegetative signs. Additionally, in daily clinical practice the treatment of vegetative dysfunction is challenging since pre-scribing benzodiazepine tranquilizers, antidepressants or minor neuroleptics requires clinical experience and specific skills.

Aim. To assess the efficacy of buspirone in the treatment of emotional (panic, anxious, and moderately depressive) and asthenic disorders in vegetative dysfunction patients.

Patients and methods. 50 patients with vegetative dysfunction were enrolled in this observational study. Follow-up was 60 ± 3 days. All participants received buspirone/Spitomin (30 mg a day). After 60 ± 3 days, the symptoms were assessed using Hospital Anxiety And Depression Scale, Hamilton Anxiety And Depression Scale, Spielberg-Hanin questionnaire, and Multidimensional Fatigue Inventory (MFI 20).

Results. Buspirone/Spitomin is highly effective for vegetative dysfunction accompanied by anxiety, depression, asthenia, and panic attacks. Treatment with buspirone results in significant improvement of anxiety, depression, and asthenia in vegetative dysfunction. This drug is characterized by high efficacy and safety.

Key words: vegetative dysfunction, anxiety, depression, asthenia, buspi-rone, Spitomin.

For citation: Shchukin I.A., Lebedeva A.V., Fidler M.S., Soldatov M.A. Novel treatment modalities for vegetative dysfunction // RMJ. 2017. № 9. P. 607–611.

Введение

До настоящего времени одним из наиболее распространенных диагнозов на приеме как у невролога, так и у терапевта или врача общей практики, в особенности у пациентов молодого и среднего возраста, является вегетативно-сосудистая или нейроциркуляторная дистония. Оче-

видно, что такие диагностические подходы неприемлемы, т. к. они идут вразрез с существующими классификациями вегетативных расстройств, включая МКБ-10, и непонятно, о каких клинико-анамнестических характеристиках идет речь. В МКБ-10 расстройства со стороны вегетативной нервной системы имеют код G и включают: идиопатиче-

скую периферическую вегетативную невропатию (G90.0), семейную дизавтономию (синдром Райли – Дея (G90.1)), синдром Горнера (G90.2), полисистемную дегенерацию (синдром Шайя – Дрейджера (G90.3)), а также другие и не уточненные расстройства вегетативной нервной системы (G90.8 и G90.9). Вышеописанные нозологические формы крайне редко встречаются в клинической практике: например, с семейной дизавтономией к настоящему времени в мире зарегистрировано 600 пациентов [1], а заболеваемость мультисистемной атрофией составляет 4,6 на 100 тыс. [2]. Редкий невролог в своей практике встретится с таким пациентом, не говоря уже о врачах других специальностей. Порой неврологи, терапевты и врачи общей практики используют психиатрический код F45.3 – соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. В МКБ-10 данное состояние характеризуется следующим образом: «Симптоматика, предъявляемая пациентом, подобна той, которая возникает при повреждении органа или системы органов, преимущественно или полностью иннервируемых и контролируемых вегетативной нервной системой, т. е. сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, дыхательной и мочеполовой систем. Симптомы обычно бывают двух типов, ни один из которых не указывает на нарушение конкретного органа или системы. Первый тип симптомов – это жалобы, основанные на объективных признаках вегетативного раздражения, таких как сердцебиение, потливость, покраснение, тремор и выражение страха и беспокойства относительно возможного нарушения здоровья. Второй тип симптомов – это субъективные жалобы неспецифического или изменчивого характера, такие как быстротечные боли по всему телу, ощущение жара, тяжести, усталости или вздутия живота, которые пациент соотносит с каким-либо органом или системой органов».

Наиболее подробно вопросы классификации, терминологии, диагностики и лечения заболеваний вегетативной нервной системы изложены А.М. Вейном, при этом следует отметить, что методы специфической диагностики достаточно трудоемки и недоступны для широкого использования в общей врачебной практике [3].

С практической точки зрения под вегетативной дисфункцией, как правило, понимаются психогенно обусловленные полисистемные вегетативные нарушения, возникшие в результате нарушения деятельности структур ЦНС (верхние отделы ствола мозга, гипоталамус, лимбическая система) под воздействием стрессорных факторов. Чаще всего встречаются при психогенных заболеваниях (психофизиологическая реакция на стресс, расстройство адаптации, психосоматические заболевания, посттравматическое стрессорное расстройство, невротические заболевания), но могут развиваться и при органических заболеваниях нервной системы, соматических болезнях, физиологических гормональных перестройках и т. д. [4]. Тесные анатомо-функциональные связи между лимбической системой и гипоталамусом определяют клиническую картину заболевания. Например, волокна в составе терминальной полоски, начинающейся в миндалевидном ядре и заканчивающейся в преоптической области и передних ядрах гипоталамуса, обеспечивают эмоциональную окраску инстинктивных побуждений. Эмоции сопровождаются вегетативными реакциями (возрастанием системного артериального давления, покраснением, побледнением, сердцебиением и т. д.); и наоборот, вегетативные изменения могут вызвать эмоциональную (психосоматическую) реакцию [5].

Как правило, у пациента с диагнозом «вегетативная дисфункция» наряду с вегетативными (соматическими) проявлениями имеется либо умеренное тревожное или депрессивное расстройство, либо астеническое состояние, или панические атаки. Более значимые психовегетативные нарушения, такие как генерализованное тревожное расстройство, выраженная депрессия или расстройства адаптации, естественно, требуют консультации у психиатра.

Паническое расстройство (ПР) – крайне распространенное, склонное к хронизации заболевание, манифестирующее в молодом возрасте. Основным проявлением ПР являются повторяющиеся пароксизмы тревоги (панические атаки (ПА)). ПА представляет собой необъяснимый, мучительный для больного приступ страха или тревоги в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами. Первые ПА оставляют неизгладимый след в памяти больного, что ведет к появлению синдрома тревоги ожидания приступа, который, в свою очередь, закрепляет повторяемость атак. Повторение ПА в сходных ситуациях (в транспорте, толпе и т. д.) способствует формированию ограничительного поведения, т. е. избегания потенциально опасных для развития ПА мест и ситуаций. С течением времени периоды между приступами «обрастают» различными симптомами. Пациента начинают постоянно беспокоить ощущение перебоев в сердце, головокружение, неустойчивость, тошнота или другие проявления вегетативной дисфункции. В этот период болезни некоторым пациентам бывает трудно вычленить приступы паники среди постоянно беспокоящих их вегетативных симптомов. Только тщательный целенаправленный расспрос позволяет вычленить пароксизмальную тревогу и коморбидное ей генерализованное тревожное или депрессивное расстройство [4].

Лечение вегетативной дисфункции должно сочетать в себе как фармакологические, так и психотерапевтические подходы. Традиционно используются 3 класса лекарственных препаратов: транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики. Бензодиазепиновые транквилизаторы целесообразно использовать для купирования острых психовегетативных проявлений, таких, например, как ПА. Иногда в таких случаях бывает эффективно даже использование препаратов, содержащих фенобарбитал (корвалол, валокордин, беллатаминал), в то же время нет ясности в отношении дозы как бензодиазепинов, так и барбитурат-содержащих препаратов. Также необходимо учитывать, что при регулярном применении вышеописанных групп лекарственных средств достаточно быстро развивается привыкание, эффективность падает, что, как уже было отмечено, приводит к увеличению дозы и, соответственно, к развитию целого ряда неблагоприятных нежелательных явлений. По мнению большинства исследователей, «золотым стандартом» в лечении как панических, так и тревожно-депрессивных расстройств является использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препараты этой группы, как правило, хорошо переносятся, достаточно быстро наступает выраженный клинический эффект, и при длительном (многomesячном, а иногда и многолетнем приеме) СИОЗС не утрачивают своей эффективности.

В конце 2014 г. в России появился новый анксиолитический препарат, принципиально отличающийся от известных ранее, – буспирон, единственный представитель класса серотинергических анксиолитиков – азапионов. Впервые буспирон был синтезирован в США в 1972 г., в 1975 г. запатентована формула, и в 1986 г. препарат раз-

решен FDA для терапии генерализованного тревожного расстройства. С тех пор наряду с рутинным использованием в клинической практике было проведено несколько крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых была показана эффективность бупирона в отношении терапии депрессии, тревоги, синдрома дефицита внимания и ПР [6, 7].

Таким образом, с учетом отсутствия клинического опыта применения бупирона в РФ было решено провести его наблюдательное исследование, а именно препарата Спитомин у пациентов с вегетативной дисфункцией. Основной целью было оценить эффективность бупирона в терапии эмоциональных (панических, тревожных и умеренно депрессивных) и астенических расстройств у пациентов с синдромом вегетативной дисфункции.

Пациенты и методы

Основными критериями включения пациентов в программу были: достоверный диагноз соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (F45.3), наличие астенического состояния на момент включения в исследование в соответствии с диагностическими критериями, тревожного расстройства с ПА и без, легкого или умеренного депрессивного расстройства, не требующего консультации психиатра. На момент включения в исследование клинический, неврологический и гемодинамический статус пациента должен был быть стабильным в течение 28 дней.

Основными критериями исключения были: тяжелая депрессия/тревога (≥ 14 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД)), требующая консультации психиатра, повышенная чувствительность к бупирону или его компонентам, прием любых других препаратов, обладающих способностью влиять на астению, тревогу/депрессию, за исключением используемых для терапии основного заболевания.

В исследуемую популяцию вошли 50 пациентов (мужчин – 24, женщин – 26), которым был выставлен диагноз вегетативной дисфункции, сопровождающейся эмоциональными и астеническими проявлениями. Средний возраст пациентов – $38,21 \pm 4,73$ года. Период наблюдения за пациентами составил 60 ± 3 дня. Визитов было 3. На визите селекции пациента основной задачей врача было проведение оценки психического статуса по ГШТД. При выявлении у пациента выраженной депрессии или тревоги (> 14 баллов по ГШТД) пациент не включался в программу. На визите 1, который проводился в один день с визитом селекции, на руки пациенту выдавались шкала тревожности Спилберга – Ханина, субъективная шкала утомляемости (MFI-20). Врач на основании ответов пациента на соответствующие вопросы заполнял шкалы тревоги и депрессии Гамильтона. Кроме того, врач оценивал наличие ПР, выяснял у пациента частоту ПА и обстоятельства их возникновения, а также клиническую характеристику.

На визите 1 пациенту назначали бупирон, давали подробные инструкции по его приему – по 5 мг 1 раз в день, первые 5 дней, далее каждые 5 дней доза препарата увеличивалась на 5 мг до достижения дневной дозы 30 мг (по 10 мг х 3 раза в день). На визите 2, который проводился через 2 нед. после начала терапии, оценивались жизненно важные функции и побочное действие препарата. На визите 3 проводилась оценка по шкалам: тревоги и депрессии Гамильтона, тревожности Спилберга – Ханина, ГШТД, субъективной шкале утомляемости (MFI-20). Оценивалось

наличие ПР, выяснялись частота ПА и обстоятельства их возникновения, а также клиническая характеристика.

На момент включения в программу средний балл по ГШТД составлял $13,12 \pm 5,48$, что соответствовало умеренно выраженной тревоге/депрессии. При этом балл по подшкале тревоги составлял $6,60 \pm 2,37$, а по подшкале депрессии – $6,52 \pm 3,21$. При опросе больного по шкале тревоги и депрессии Гамильтона балл по подшкале тревоги на визите включения в исследование был $21,43 \pm 6,12$, что соответствовало умеренно выраженной тревоге, а по подшкале депрессии был равен $13,51 \pm 5,12$, что соответствовало легкой выраженности депрессии. При оценке выраженности тревожности по шкале Спилберга – Ханина балл по реактивной тревожности, которая отражает состояние субъекта в данный момент, характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью в конкретной обстановке, составлял $26,32 \pm 7,21$, что соответствовало незначительно выраженной тревожности, по разделу «Личная тревожность» балл был равен $32,15 \pm 5,78$, что соответствовало умеренно выраженной тревожности. На момент включения в исследование уровень астении по шкале MFI-20 соответствовал выраженной астении – $59,34 \pm 10,86$. При анализе количества ПР 8 пациентов сообщили, что испытывают состояние паники с разнообразными соматическими проявлениями как минимум 1 раз в неделю, еще 11 – 1 раз в месяц, у 7 пациентов за последний год хотя бы 1 раз отмечалось состояние паники.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета SPSS 14.0. С учетом неравномерности распределения показателей, на основании проверки с помощью критерия Колмогорова – Смирнова сравнение показателей между несвязанными группами проводилось с помощью непараметрических методик – критерия Манна – Уитни и хи-квадрата. Внутригрупповой анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона. Для анализа корреляционных связей использовался коэффициент Спирмена. Дальнейшее представление данных приводится в виде медианы (25 и 75 перцентили).

Результаты и обсуждение

На фоне терапии препаратом бупирон (Спитомин) отмечен отчетливый благоприятный эффект – уменьшение проявлений как тревоги, так и депрессии. Данный эффект выявлен как при самостоятельном ответе пациентом на вопросы ГШТД (рис. 1), так и при оценке врачом в рамках интервьюирования по шкале тревоги и депрессии Гамильтона (рис. 2), шкале Спилберга – Ханина (рис. 3), модифицированной шкале астении (рис. 4). На включении пациентов в наблюдательную программу медиана балла по подшкале тревоги в рамках ГШТД составила 5 баллов, что соответствовало умеренным проявлениям тревоги. По шкале Гамильтона в разделе «Тревога» медиана балла также соответствовала умеренной тревоге и составляла 19 баллов. На фоне лечения бупироном выявлено статистически значимое уменьшение проявлений тревоги ($p < 0,001$) по обоим шкалам: через 2 мес. терапии медиана балла по подшкале тревоги ГШТД составила 2 ($p < 0,001$), а по шкале Гамильтона – 12 ($p < 0,001$). При анализе данных опросника Спилберга – Ханина также отмечено высокодостоверное статистически значимое снижение выраженности как реактивной, так и личностной тревожности (табл. 1). Уровень реактивной тревожности, свидетельствующий о состоянии

пациента в настоящий момент и потенциально влияющий на работоспособность и утомляемость, был относительно невысок – медиана 22 балла, на фоне терапии Спитомином снижался умеренно, хотя и статистически значимо – до 19 баллов. В то же время отмечалась высокодостоверная прямая корреляция между уровнем реактивной тревожности и уровнем астении по шкале MFI-20 ($r=0,624$, $p<0,001$) на визите 1, указывающая на существенное взаимное влияние данных патологических состояний. На визите 2 сила корреляционной связи между показателем реактивной тревожности и уровнем астении несколько уменьшалась, но не ослабевала полностью ($r=0,322$, $p=0,006$). Уровень личностной тревожности по шкале Спилберга – Ханина был более выражен и составлял на момент включения в программу 30,5 балла. Следует учесть, что личностная тревожность – это склонность воспринимать практически все ситуации как угрожающие и реагировать на них сильной тревогой. Высокая личностная тревожность может быть причиной невротического конфликта, эмоционального срыва и психосоматического заболевания. На фоне терапии Спитомином отмечено суще-

Таблица 1. Динамика показателей тревоги, депрессии и астении по госпитальной шкале тревоги и депрессии, шкале тревоги и депрессии Гамильтона, опроснику Спилберга – Ханина и модифицированной шкале астении (MFI-20)

Показатель	Визит 1	Визит 3	p
ГШТД – тревога	5,0 (5,0; 6,0)	2,0 (2,0; 3,0)	<0,001
ГШТД – депрессия	7,0 (5,0; 7,0)	3,0 (2,0; 3,0)	<0,001
Шкала Гамильтона – тревога	19,0 (17,75; 20,25)	12,0 (10,75; 13,00)	<0,001
Шкала Гамильтона – депрессия	13,0 (12,0; 15,25)	8,0 (6,0; 9,0)	<0,001
Опросник СХ – реактивная тревожность	22,0 (21,0; 25,0)	19,0 (17,0; 20,25)	<0,001
Опросник СХ – личностная тревожность	30,5 (26,0; 33,0)	22,0 (20,0; 23,25)	<0,001
Шкала астении (MFI-20)	60,0 (56,0; 64,0)	56,5 (49,75; 60,0)	0,001

Данные представлены в формате медиана, 25 и 75 перцентили

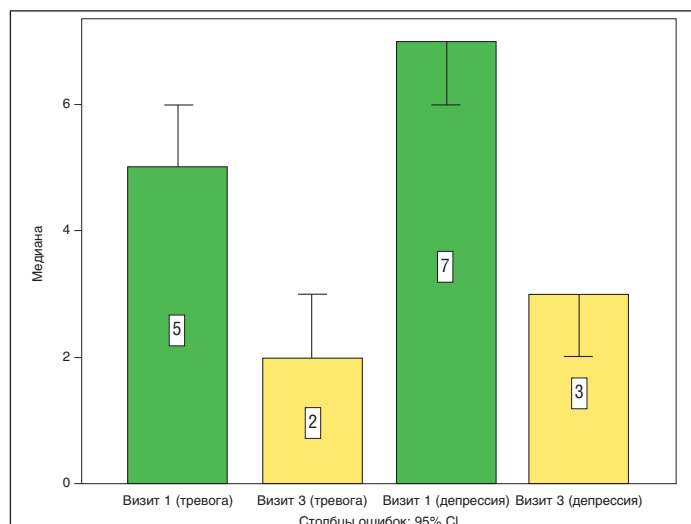


Рис. 1. Динамика медианы балла по подшкалам тревоги и депрессии в рамках госпитальной шкалы

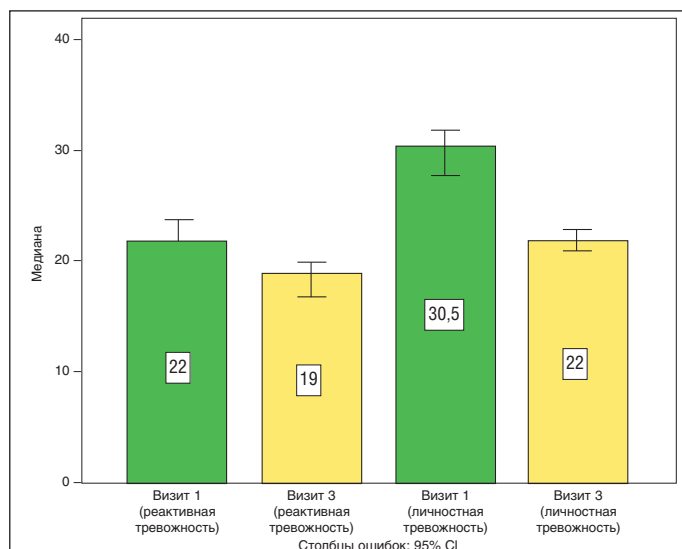


Рис. 3. Динамика медианы балла по шкале Спилберга – Ханина

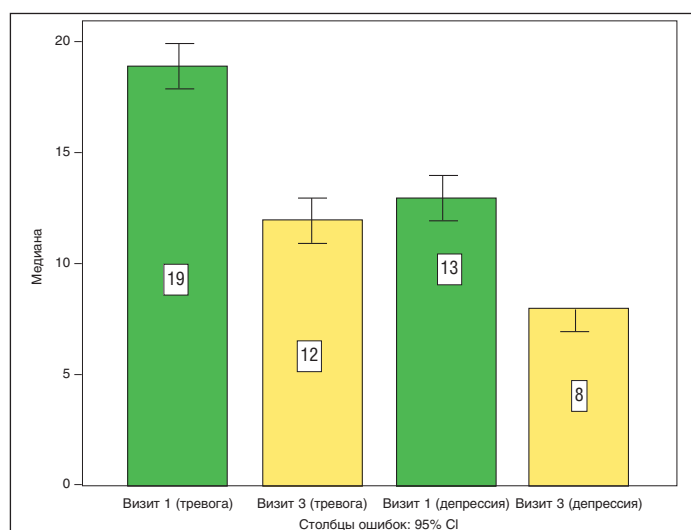


Рис. 2. Динамика медианы балла по шкале тревоги и депрессии Гамильтона

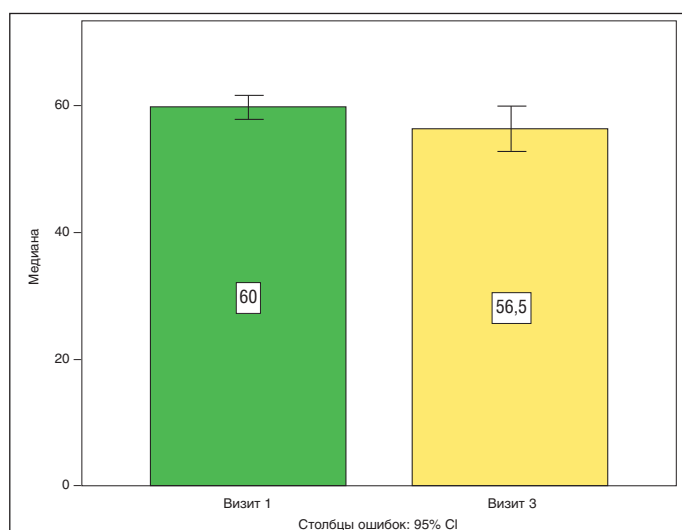


Рис. 4. Динамика медианы балла по модифицированной шкале астении (MFI-20)

ственное уменьшение проявлений личностной тревожности – на визите 3 медиана составила 22 балла (прирост 8,5 балла, $p < 0,001$).

Помимо непосредственно анксиолитического действия бупирон в дозе 30 мг/сут проявлял отчетливое антидепрессивное и противоастеническое действие. Как видно из рисунка 1, медиана балла по подшкале депрессии ГШТД составляла 7 баллов на включении, через 2 мес. терапии медиана уменьшилась до 3 баллов ($p < 0,001$), что соответствовало отсутствию депрессии. По подшкале депрессии шкалы Гамильтона проявления депрессии также статистически достоверно уменьшались, хотя медиана балла через 2 мес. терапии и не достигала уровня отсутствия депрессии – 8 баллов соответствовало минимальной депрессии. Противоастеническое действие бупирона было выражено менее отчетливо, хотя и статистически значимо: на включении уровень астении по шкале MFI-20 составлял 60 баллов (максимально возможное количество – 100 баллов, минимально возможное – 20 баллов), что соответствовало выраженной астении. К визиту 3 отмечалось статистически значимое снижение количества баллов ($p < 0,001$) до 56,5. При анализе связей на визите 1 выявлено, что высокий уровень астении оказывал существенное, вероятно, взаимообразное влияние практически на все анализируемые показатели. Так, чем выше был уровень астении, тем выше был уровень тревоги и депрессии. Выявлена прямая, сильная корреляционная связь с количеством баллов по ГШТД по подшкалам тревоги ($r = 0,541$, $p < 0,001$) и депрессии ($r = 0,622$, $p < 0,001$) и с количеством баллов по подшкалам тревоги и депрессии шкалы Гамильтона (тревога $r = 0,443$, $p < 0,001$; депрессия $r = 0,521$, $p < 0,001$). На визите 2 сила корреляционных связей несколько уменьшалась.

Также следует отметить, что ни по одной из шкал на момент включения в исследование не выявлено выраженной тревоги или депрессии, что, казалось бы, могло уменьшить значимость эффекта, однако такой маскировки не произошло – эффективность Спитомина отчетливо проявлялась по всем анализируемым параметрам.

На визите 2, т. е. через 2 нед. от начала терапии бупироном (Спитомин), оценивались жизненно важные функции и наличие каких-либо побочных реакций. Нарушений со стороны показателей артериального давления и пульса зарегистрировано не было. Два пациента жаловались на ухудшение качества сна, что было расценено как нежелательная реакция, возможно, связанная с приемом бупирона, однако это не потребовало отмены препарата, т. к. сами пациенты сообщили, что субъективно чувствуют себя более спокойно.

При анализе количества ПР все пациенты, которые испытывали ощущение паники как минимум 1 раз в неделю, отметили уменьшение интенсивности вегетативной реакции; 4 пациента сообщили, что были недели, когда панические состояния не наблюдались.

Наши данные во многом перекликаются с результатами в первую очередь зарубежных исследований, в которых была показана высокая эффективность бупирона в лечении тревожных и депрессивных расстройств. Так, в исследовании 700 пациентов с генерализованным тревожным расстройством на протяжении 12 мес. была показана высокая эффективность препарата в дозе 30 мг/сут уже к 3–6-му мес. терапии, при этом, как и в нашем исследовании, авторы использовали шкалу тревоги и депрессии Гамильтона [8]. В другом исследовании, в котором также участво-

вали пациенты с тревожным расстройством, проводился сравнительный анализ терапии бупироном и лоразепамом, было показано, что по эффективности бупирон не уступал лоразепаму, и при этом у бупирона было существенно меньше побочных реакций [9].

Антидепрессивный эффект бупирона также был продемонстрирован в ряде исследований. Следует отметить, что реализация данного эффекта происходит за счет уникального механизма действия, обусловленного прежде всего серотонинергическим действием. Он является специфическим агонистом одного из подтипов серотониновых рецепторов – 5-HT_{1A}. Как известно, 5-HT_{1A}-рецепторы располагаются в ЦНС как пре-, так и постсинаптически. Если через постсинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы реализуются основные физиологические функции серотонина (в т. ч. регуляция психоэмоционального статуса, сна, нейроэндокринных функций), то пресинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы регулируют по принципу обратной связи интенсивность высвобождения серотонина из пресинаптических нервных окончаний. При активации последних в условиях избыточной синаптической концентрации серотонина происходит ослабление выброса медиатора в синаптическую щель. Бупирон обладает уникальными свойствами фармакологического «корректора» серотонинергической медиации. При тревожности в условиях гиперактивности серотонинергической системы (прежде всего в структурах лимбико-ретикулярного комплекса) он стимулирует пресинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы, блокирующие выброс серотонина, т. е. действует как антисеротонинергический препарат, влияя на важнейшие нейромедиаторные механизмы развития синдрома тревоги. В то же время при ослаблении серотонинергической медиации, в частности при депрессивных состояниях, сопровождающихся снижением синаптической концентрации серотонина, бупирон как агонист преимущественно взаимодействует с постсинаптическими 5-HT_{1A}-рецепторами, тем самым способствуя активации серотонинергических процессов. Именно с этим механизмом действия связаны перспективы применения бупирона в лечении депрессивных расстройств. Кроме того, данный препарат является блокатором дофаминовых D₂-рецепторов (как пре-, так и постсинаптических) [10]. В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 140 пациентов с депрессией была показана высокая эффективность бупирона в плане коррекции депрессивных проявлений при использовании препарата в высокой дозе – до 30 мг на протяжении 8 нед. [11]. В другом исследовании была показана эффективность терапии бупироном у пациентов с депрессией, ранее безуспешно леченных СИОЗС [12].

Таким образом, наблюдательное исследование показало высокую эффективность препарата бупирон (Спитомин) в лечении вегетативной дисфункции, в т. ч. проявляющейся тревожными, депрессивными, астеническими состояниями и ПА, вследствие взаимодействия с постсинаптическими 5-HT_{1A}-рецепторами, а также блокады дофаминовых D₂-рецепторов. Спитомин обладает достаточной широтой терапевтического действия, его отличает быстрота наступления эффекта – как противотревожного, так и антидепрессивного, кроме того, в отличие от анксиолитиков бензодиазепинового ряда, к бупирону не развивается привыкание даже при длительном многомесячном приеме, количество побочных реакций при применении Спитомина существенно меньше, чем у многих других транквилизаторов.

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

Оценка эффективности применения гопантеновой кислоты у детей с задержкой психического развития

Д.м.н. А.С. Чутко, к.м.н. С.Ю. Сурушкина, к.б.н. Е.А. Яковенко, Т.И. Анисимова, А.В. Сергеев

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Задержка психического развития (ЗПР) является актуальной проблемой, т. к. четкие границы этой патологии до сих пор не определены, а несвоевременная диагностика ЗПР ведет к выбору неадекватной программы обучения и возникновению школьной дезадаптации, на фоне которой в дальнейшем может формироваться девиантное поведение.

Цель данного исследования: оценка эффективности применения препарата Пантогам сироп в лечении детей с ЗПР.

Материал и методы: под нашим наблюдением находились 60 детей с ЗПР в возрасте 5–7 лет. В работе использовались следующие методы: исследование неврологического статуса по общепринятой схеме; методика оценки тонкой моторики (тест на диспраксию-дисгнозию), тест запоминания 5 фигур для проверки зрительной памяти; шкала SNAP-IV для оценки степени невнимательности, гиперактивности и импульсивности; 10-балльные шкалы, составленные на основании шкал Н.Н. Заваденко, для оценки и объективизации степени выраженности речевых нарушений; визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (10-балльный вариант) для объективизации степени выраженности астенических расстройств; электроэнцефалографическое исследование.

Для лечения детей был использован препарат Пантогам (10% сироп) в дозе 7,5 мл/сут (по 2,5 мл 3 р./сут до 16:00) в течение 60 сут. Первые и последние 5 дней суточная доза составляла 5 мл.

Результаты исследования свидетельствуют о достоверно большей степени выраженности нарушения развития речи и диспраксии у детей с гипердинамической формой ЗПР. Сравнительный анализ спектров мощности ЭЭГ показал большие значения медленноволновой активности тета-диапазона у детей с ЗПР по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы. Установлена высокая эффективность Пантогама (улучшение получено в 65% случаев), подтвержденная данными клинического и нейрофизиологического исследования. Лучший эффект достигнут в лечении цереброастенической формы заболевания (улучшение в 73,3% случаев).

Вывод: полученные данные позволяют рекомендовать использование препарата Пантогам сироп в качестве средства для лечения ЗПР.

Ключевые слова: задержка психоречевого развития, Пантогам сироп.

Для цитирования: Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Оценка эффективности применения гопантеновой кислоты у детей с задержкой психического развития // РМЖ. 2017. № 9. С. 612–617.

ABSTRACT

Evaluation of the effectiveness of the acidum hopantenicum in children with developmental delay

Chutko L.S., Surushkina S.Y., Yakovenko E.A., Anisimova T.I., Sergeev A.V.

Institute of the human brain named after N.P. Bekhtereva, St. Petersburg

The delay in mental development is an actual problem, since clear boundaries of this pathology have not been determined yet, and untimely diagnosis of developmental delay (DD) leads to the selection of an inadequate training program and school disadaptation which may subsequently form a deviant behavior.

The **aim** of this study is to evaluate the effectiveness of the drug pantogam-syrup in the treatment of children with DD.

Patients and methods. We observed 60 children with developmental delay at the age of 5–7 years. The following methods were used in the work: study of the neurological status according to the generally accepted scheme; a technique for evaluating fine motor skills (a test for dyspraxia-dysgnosia), test of remembering five figures to test visual memory; the SNAP-IV scale for assessing the degree of inattention, hyperactivity and impulsivity; 10 point scales, compiled on the basis of NN Zavadenko's scales, for assessing and objectifying the degree of expression of speech disorders; Visual Analog Scale (VASH) (10-point variant) for objectifying the degree of asthenic disorders; electroencephalographic study.

For the treatment of children we used pantogam (10% syrup), at a dose of 7.5 ml per day (2.5 ml - 3 times a day up to 16 hours) for 60 days. The first and the last 5 days the daily dose was 5 ml per day.

The results of the study show a significantly greater severity of developmental disorders of speech and dyspraxia in children with hyperdynamic form of DD. Comparative analysis of EEG power spectra showed large values of slow-wave activity of theta-range in children with developmental delay compared with healthy children from the control group. The high efficiency of pantogam was established (improvement was obtained in 65% of cases), and confirmed by clinical and neurophysiological research data. The best effect was achieved in the treatment of cerebroasthenic form disease (improvement in 73.3% of cases). The data obtained make it possible to recommend the use of the drug pantogam-syrup for the treatment of developmental delays.

Key words: psycho-speech delay, Pantogamum syrup.

For citation: Chutko L.S., Surushkina S.Y., Yakovenko E.A. et al. Evaluation of the effectiveness of the acidum hopantenicum in children with developmental delay // RMJ. 2017. № 9. P. 612–617.

Заддержка психического развития (ЗПР) — пограничное с умственной отсталостью состояние, характеризующееся замедлением темпа психического онтогенеза. До сих пор не определены четкие границы этой патологии, т. к. они зависят от социальных критериев, в частности, от требований, предъявляемых обществом к способностям ребенка. Не существует единого мнения о возрасте, до которого правомерен данный диагноз. Ошибки в своевременной диагностике ЗПР ведут к выбору неадекватной программы обучения и возникновению школьной дезадаптации, на фоне которой в дальнейшем может формироваться девиантное поведение [1].

Главные клинические признаки ЗПР: запаздывание развития основных психофизических функций (моторики, речи, социального поведения); эмоциональная незрелость; неравномерность развития отдельных психических функций; функциональный, обратимый характер нарушений [2].

По мнению М.В. Злоказовой (2004), зачастую отмечается недооценка родителями и воспитателями уже имеющих в дошкольном возрасте нарушений внимания, церебральных, других психопатологических симптомов и самого факта наличия ЗПР, т. к. в условиях обычного детского сада этому не придается большого значения, а сами родители редко обращаются за помощью к психиатру или неврологу. При условии более раннего выявления психопатологической симптоматики становится возможным проведение своевременной медико-психолого-педагогической коррекционной работы, что приводит к сглаживанию выявленных нарушений к моменту начала школьного обучения [3].

В МКБ-10 данная патология фигурирует под рубрикой «Смешанные специфические расстройства психологического развития» (Mixed-specific disorders of mental development) (F83). Это плохо определенная, недостаточно разработанная группа расстройств, при которых есть смешение специфических расстройств развития речи, школьных навыков и/или двигательных функций, но нет значительного преобладания ни одного из них, чтобы установить первичный диагноз. Общим для этих специфических расстройств развития является сочетание с некоторой степенью общего нарушения когнитивных функций. Эта смешанная категория может использоваться только тогда, когда есть значительное совпадение специфических расстройств.

Актуальность проблемы определяется в первую очередь широким распространением данной патологии. Распространенность ЗПР среди детского населения (как самостоятельной группы состояний) составляет 8–10% в общей структуре нарушений психического развития [4]. Среди детей подготовительных групп детских садов ЗПР встречается в 5% случаев, а в младшем школьном возрасте — от 4 до 8% [5, 6]. Необходимо отметить исследования Л.М. Шипицыной (1997), Т.В. Волосовец (2003), зарегистрировавших 5-кратный (с 1990 по 2003 г.) рост числа детей с ЗПР, обучающихся в специальных классах общеобразовательных школ [7, 8].

В этиологии и патогенезе ЗПР играют роль конституционально-генетические, церебрально-органические и психосоциальные факторы. В исследованиях Y. Yang et al. (2013) указано на важное значение нарушения созревания астроцитов в генезе нарушений психического развития у детей [9]. Согласно наблюдениям Т. Moore et al. (2012), по-

добные нарушения возникают чаще у детей, родившихся с низкой массой тела [10].

К.С. Лебединская (1982) предложила выделять следующие формы ЗПР по этиологическому принципу:

- конституционального генеза (психофизический инфантилизм);
- соматического генеза;
- психогенно обусловленная ЗПР;
- церебрального генеза [11].

При ЗПР отмечается так называемая мозаичная картина нарушения, при которой одни психические функции остаются сохраненными, а другие существенно отстают по возрастным срокам своего развития.

Дети с ЗПР представляют собой гетерогенную группу, включающую детей с нарушениями экспрессивной и/или рецептивной речи, учебных навыков, мышления, памяти, внимания. В отличие от умственной отсталости, при которой в первую очередь нарушение интеллекта имеет выраженный и необратимый характер, при ЗПР отмечается замедление темпа психического развития в условиях онтогенеза. У этих детей нет специфических нарушений слуха, зрения, опорно-двигательного аппарата, тяжелых нарушений речи, они не являются умственно отсталыми. В то же время у большинства из них наблюдается полиморфная клиническая симптоматика: незрелость сложных форм поведения, недостатки целенаправленной деятельности на фоне повышенной истощаемости, пониженной работоспособности. Коэффициент интеллектуального развития у таких детей — 70–90 баллов, в то время как в норме он составляет 90–109 баллов.

В настоящее время не существует единых принципов систематики ЗПР. Ф.М. Гайдук (1980) выделяет 3 степени тяжести ЗПР: легкую, среднюю и тяжелую (выраженную) [12].

Согласно классификации Ю. Г. Демьянова (1988), выделяют ЗПР:

- с цереброастеническим синдромом;
- с невропатическим синдромом;
- с психопатоподобным синдромом;
- при общем недоразвитии речи;
- при тяжелой патологии слуха;
- при тяжелых нарушениях зрения;
- при детском церебральном параличе;
- при тяжелой социально-педагогической запущенности;
- психический инфантилизм [13].

Для лечения ЗПР традиционно применяются нейрометаболические (ноотропные) препараты. В частности, при лечении детей с ЗПР широко применяется препарат Пантогам, относящийся к производным гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Использование Пантогама у детей младшего дошкольного возраста способствует ускорению психического развития за счет не только улучшения интеллектуальных предпосылок, но и стимуляции собственно аналитико-синтетической и психомоторной деятельности [14]. Пантогам — высокоэффективный ноотропный препарат, являющийся R(D)-4-[(2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутирил)амино]бутиратом кальция (2:1), высшим гомологом R(D)(+)-пантотеновой кислоты, в которой бета-аланин замещен на ГАМК. Механизм действия обусловлен прямым влиянием пантогама на ГАМК₆ — рецептор-канальный комплекс. Препарат обладает ноотропным и противосудорожным действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седа-

тивное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность [15].

Цели данного исследования – изучение клинико-электроэнцефалографических особенностей различных форм ЗПР и оценка эффективности применения препарата Пантогам в лечении данной патологии.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 60 детей с ЗПР в возрасте 5–7 лет. Для характеристики клинических проявлений ЗПР использована классификация Ю. Г. Демьянова (1988), согласно которой выделено 30 детей с цереброастенической формой ЗПР и 30 детей с гипердинамической формой ЗПР. Контрольную группу составили 30 детей такого же возраста без проявлений ЗПР.

Средний возраст в исследуемой группе составил $6,2 \pm 1,5$ года. Постановка диагноза осуществлялась на основании критериев МКБ-10, в соответствии с которыми состояние пациента можно было расценить как «смешанные специфические расстройства психологического развития» (Mixed-specific disorders of mental development) (F83). Из исследования исключались дети с умственной отсталостью, аутизмом, тяжелой соматической патологией, снижением слуха. Также в исследуемый период и за 3 мес. до включения в исследование пациенты не получали лекарственных препаратов, воздействующих на ЦНС.

Исследование неврологического статуса проводилось по общепринятой схеме. Кроме этого, использовалась методика оценки тонкой моторики (тест на диспраксию-дисгнозию) [16].

Для проверки зрительной памяти использовался тест запоминания 5 фигур.

Оценка степени невнимательности, гиперактивности и импульсивности проводилась с помощью шкалы SNAP-IV.

Для оценки и объективизации степени выраженности речевых нарушений и их динамики в процессе лечения были использованы следующие показатели: уровень звукопроизношения, уровень понимания обращенной речи, а также такие показатели экспрессивной речи, как степень развернутости фразы, объем активного словаря, лексико-грамматический строй речи. Данные показатели оцениваются по 10-балльным шкалам, составленным на основании шкал Н.Н. Заваденко [17].

Для объективизации степени выраженности астенических расстройств родители оценивали степень утомляемости ребенка с помощью ВАШ (10-балльный вариант).

Нейропсихологическое исследование включало в себя пробу «Пересчет пальцев».

Рутинный анализ кривой состоял в оценке общего функционального состояния мозга, уровня зрелости биоэлектрической активности мозга и соответствия ее характера возрасту пациента, оценке тяжести изменений ЭЭГ и локализации патологических изменений.

Спектры ЭЭГ вычислялись следующим образом: весь интервал записи ЭЭГ разбивается на отрезки равной длины: длина отрезка, представляющего собой длительность эпохи анализа, равнялась 4 с. Было установлено 50-процентное перекрытие, каждая следующая эпоха (начиная со 2-й) выделяет отрезок записи ЭЭГ, сдвинутый относительно предыдущей эпохи на половину ее длины. После разделения интервала записи ЭЭГ на отрезки (эпохи ана-

лиза) вычисления для каждого канала выполняются отдельно.

Спектры ЭЭГ были рассчитаны для записей «Глаза закрыты» в диапазонах тета-ритма (4–7 Гц), альфа-ритма (7–14 Гц), бета1-ритма (14–20 Гц), бета2-ритма (21–30 Гц).

Регистрация ЭЭГ производилась с 19 электродов, расположенных на поверхности головы, в соответствии с Международной системой «10–20», в состоянии покоя с закрытыми и с открытыми глазами (по 3 мин). С целью контроля над движениями глаз выполнялась запись электроокулограммы (ЭОГ). Абсолютная мощность ЭЭГ рассчитывалась и сравнивалась между группами испытуемых в тета- (4–7 Гц), альфа1- (7–12 Гц), бета1- (14–20 Гц), бета2-диапазонах (20–30 Гц).

Для лечения детей был использован препарат Пантогам (10% сироп) в дозе 7,5 мл/сут (по 2,5 мл 3 р./сут до 16:00) в течение 60 сут. Первые и последние 5 дней суточная доза составляла 5 мл.

После завершения курса лечения всем детям было проведено контрольное комплексное исследование для анализа эффективности проведенной терапии.

Результаты исследования

Сравнительное исследование показало, что дети с гипердинамической формой отличаются меньшим объемом активного словаря, более выраженными нарушениями лексико-грамматического строя речи, худшим пониманием обращенной речи и звукопроизношением (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-нейропсихологические показатели у детей с различными формами ЗПР и у детей контрольной группы

Показатель, баллы	Гипердинамическая форма	Цереброастеническая форма	Контрольная группа
Длина повторяемой фразы	$3,1 \pm 0,9^{***}$	$4,0 \pm 1,4^{\#}$	$7,5 \pm 1,8$
Утомляемость (ВАШ)	$4,7 \pm 2,1^{***}$	$6,9 \pm 1,6^{\#}$	$1,3 \pm 0,9$
Невнимательность (SNAP-IV)	$3,93 \pm 1,34^{\#}$	$3,79 \pm 1,52^{\#}$	$1,38 \pm 0,53$
Гиперактивность (SNAP-IV)	$3,98 \pm 1,43^{***}$	$1,56 \pm 0,77$	$1,13 \pm 0,46$
Импульсивность (SNAP-IV)	$2,69 \pm 0,73^{***}$	$1,08 \pm 0,35$	$0,83 \pm 0,61$
Звукопроизношение	$4,9 \pm 1,3^{***}$	$5,7 \pm 0,8^{\#}$	$8,3 \pm 1,5$
Понимание обращенной речи	$5,4 \pm 0,9^{***}$	$6,6 \pm 1,1^{\#}$	$9,1 \pm 0,6$
Активный словарь	$5,3 \pm 0,7^{***}$	$6,8 \pm 0,9^{\#}$	$8,5 \pm 1,3$
Лексико-грамматический строй речи	$4,8 \pm 1,2^{***}$	$6,3 \pm 1,4^{\#}$	$8,4 \pm 0,8$
Тест на диспраксию-дисгнозию	$14,2 \pm 2,8^{***}$	$16,3 \pm 2,6^{\#}$	$27,4 \pm 3,6$

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой детей с цереброастеническим синдромом.

** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с группой детей с цереброастеническим синдромом.

$p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

$p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе.

Активная
работа
мысли



Форма выпуска:

- ✓ сироп 100 мг/мл 100 мл
- ✓ таблетки 250 мг №50
- ✓ таблетки 500 мг №50

- ▲ Оригинальный ноотропный препарат с умеренным седативным и мягким стимулирующим эффектами
- ▲ Эффективен и безопасен при лечении задержек психомоторного развития
- ▲ Улучшает память, активное внимание эмоциональный фон
- ▲ Назначается с первых дней жизни в форме сиропа

При исследовании неврологического статуса у детей в исследуемых группах не удалось обнаружить выраженной очаговой симптоматики. Наиболее характерными для детей с ЗПР оказались проявления умеренной диспраксии, выявленные с помощью теста Лесны у большинства пациентов из исследуемых групп. Полученные результаты свидетельствуют о достоверных различиях показателей диспраксии, более выраженных в группах детей с гипердинамической формой, по сравнению с показателями в группе детей с цереброастенической формой (табл. 1).

Показатели шкалы SNAP-IV (невнимательность, гиперактивность и импульсивность) в исследуемых группах отражены в таблице 1. Можно увидеть, что данные показатели у детей с ЗПР выше, чем у их здоровых сверстников. Необходимо отметить, что гиперактивность и импульсивность при гипердинамической форме достоверно выше, чем при цереброастенической форме ЗПР.

Количественная оценка выраженности утомляемости показала ее достоверно большую выраженность при цереброастенической форме ЗПР.

Визуальный анализ ЭЭГ пациентов исследуемых групп выявил умеренные отклонения в характере биоэлектрической активности. Для ЭЭГ детей с ЗПР являлось характерным наличие большого количества медленных волн, преимущественно тета-диапазона, единичных дельта-волн.

Дети с гипердинамической формой ЗПР характеризуются большими величинами мощности тета-ритма в затылочных отведениях по сравнению с детьми, страдающими цереброастенической формой (табл. 2).

Результаты лечения

После лечения препаратом Пантогам положительная динамика отмечалась у 39 детей (65,0%). У детей с цереброастенической формой ЗПР улучшение получено в 22 случаях (73,3%). У детей с гипердинамической формой ЗПР улучшение зафиксировано в 17 случаях (56,7%).

После завершения курса лечения родители отмечали улучшение памяти и внимания, увеличение речевой активности. Большинство детей стали охотней использовать речь для общения, повторять за взрослыми, меньше прибегать к жестам или больше сопровождать жесты словами. Достоверно отмечалось расширение активного словаря.

Таблица 2. Показатели количественной ЭЭГ у детей с различными формами ЗПР

	Гипердинамическая форма, %	Цереброастеническая форма, %
Тета-диапазон		
Pz-Av	22,16±7,3	23,93±5,6
P3-Av	32,12±6,5	26,78±4,7
P4-Av	28,81±6,4	25,14±4,6
O1-Av	37,71±5,9	29,91±5,2*
O2-Av	26,65±7,2	22,33±4,5*
Альфа-диапазон		
Pz-Av	50,84±6,8	46,25±3,5*
P3-Av	37,40±7,9	36,02±3,8
P4-Av	35,97±6,2	38,09±4,0*
O1-Av	32,81±5,4	37,65±3,5*
O2-Av	43,33±3,5	48,9±6,3*

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой детей с цереброастеническим синдромом.



Рег. № ЛС-001667



Рег. № ЛС-000339

После курса лечения дети могли повторить более длинные фразы из теста «Повторение фраз». Значимого улучшения звукопроизношения выявлено не было.

Согласно оценке родителей, после лечения наблюдается достоверное снижение средних показателей утомляемости у детей. Кроме этого, родители детей отмечали снижение таких астенических проявлений, как эмоциональная лабильность, истощаемость, а также улучшение внимания и повышение усидчивости. Данные изменения более выражены у детей с цереброастенической формой ЗПР (табл. 3, 4).

Оценка состояния с помощью шкалы SNAP-IV после лечения показала значительное снижение показателей невнимательности и менее выраженное снижение гиперактивности. Достоверные изменения импульсивности не отмечались. Отсутствие динамики данного показателя свидетельствует о меньшей эффективности Пантогама при лечении гипердинамической формы ЗПР (табл. 3, 4).

Таблица 3. Динамика клинико-нейропсихологических показателей у детей с гипердинамической формой ЗПР на фоне лечения

Показатель	До лечения, баллы	После лечения, баллы
Длина повторяемой фразы	3,1±0,9	4,9±0,7*
Утомляемость (ВАШ)	4,7±2,1	2,6±1,1*
Невнимательность (SNAP-IV)	3,93±1,34	2,16±0,54**
Гиперактивность (SNAP-IV)	3,98±1,43	2,73±0,98*
Импульсивность (SNAP-IV)	2,69±0,73	2,56±0,89
Звукопроизношение	4,9±1,3	5,7±0,8
Понимание обращенной речи	5,4±0,9	7,7±1,4**
Активный словарь	5,3±0,7	6,1±1,5*
Лексико-грамматический строй речи	4,8±1,2	5,9±1,7*
Тест на диспраксию-дизгнозию	14,2±2,8	19,3±3,4**

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с результатами до лечения; ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с результатами до лечения.

Таблица 4. Динамика клинико-нейропсихологических показателей у детей с цереброастенической формой ЗПР на фоне лечения

Показатель, баллы	До лечения	После лечения
Длина повторяемой фразы	4,0±1,4	6,3±0,9**
Утомляемость (ВАШ)	6,9±1,6	1,7±0,8**
Невнимательность (SNAP-IV)	3,79±1,52	2,02±0,68**
Гиперактивность (SNAP-IV)	1,56±0,77	1,12±0,51*
Импульсивность (SNAP-IV)	1,08±0,35	1,05±0,63
Звукопроизношение	5,7±0,8	5,9±0,6
Понимание обращенной речи	6,6±1,1	8,4±1,7**
Активный словарь	6,8±0,9	7,9±1,6**
Лексико-грамматический строй речи	6,3±1,4	7,5±1,3*
Тест на диспраксию-дизгнозию	16,3±2,6	22,8±4,2**

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с результатами до лечения; ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с результатами до лечения.

Оценка тонкой моторики с помощью теста Лесны после курса Пантогама показала значительное уменьшение диспраксии. Также отмечалось уменьшение затруднений в виде пропуска пальцев, нарушения порядка движений, синкinezий при проверке пробы «Пересчет пальцев» (табл. 3, 4).

Необходимо отметить, что у 7 пациентов (11,7%) в середине курса лечения отмечалось умеренное увеличение гиперактивности и импульсивности, прошедшее вскоре после окончания курса. Все эти дети принадлежали к группе пациентов с гипердинамической формой. Других побочных эффектов отмечено не было.

При визуальном сравнении ЭЭГ до и после курса Пантогама регистрировались следующие положительные изменения на фоне закрытых глаз: увеличение количества групп альфа-волн, снижение амплитуды фоновой ЭЭГ, уменьшение количества полифазных потенциалов в затылочных отведениях обоих полушарий, уменьшение волн медленноволнового спектра ЭЭГ (тета-волн, единичных дельта-волн).

При сравнении данных количественной ЭЭГ на фоне закрытых глаз отмечается: увеличение мощности волн альфа-диапазона в теменных и затылочных отведениях обоих полушарий ($p < 0,05$), уменьшение мощности волн тета-диапазона в затылочно-теменных отведениях обоих полушарий ($p < 0,05$) (табл. 5, 6). Анализ реорганизации ведущего ЭЭГ-паттерна в ходе курса терапии Пантогамом свидетельствует о снижении выраженности проявлений функциональной незрелости структур головного мозга пациентов после лечения.

Обсуждение

Клинические проявления ЗПР характеризуются высокой степенью неоднородности. В рамках данного исследо-

Таблица 5. Динамика показателей количественной ЭЭГ у детей с гипердинамической формой ЗПР на фоне лечения, %

Отведения ЭЭГ	До лечения		После лечения	
	Тета-диапазон	Альфа-диапазон	Тета-диапазон	Альфа-диапазон
P4	25,77	38,09	15,08	25,70
O2	21,09	39,27	15,25	40,33
Pz	24,90	46,25	16,86	32,55
P3	26,78	32,02	19,35	36,78
O1	28,99	36,65	18,74	42,53

Таблица 6. Динамика показателей количественной ЭЭГ у детей с цереброастенической формой ЗПР на фоне лечения, %

Отведения ЭЭГ	До лечения		После лечения	
	Тета-диапазон	Альфа-диапазон	Тета-диапазон	Альфа-диапазон
P4	23,86	19,54	16,46*	18,56
O2	20,65	31,96	13,61*	33,32
Pz	17,44	44,58	17,44	21,70**
P3	21,92	22,67	17,67*	24,23
O1	26,16	28,13	19,16*	36,95**

* $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с результатами до лечения; ** $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с результатами до лечения.

вания было проведено сравнение клинико-нейрофизиологических характеристик 2-х частых форм ЗПР: гипердинамической и цереброастенической. Сравнительное исследование показало, что дети с гипердинамической формой характеризуются большей степенью тяжести речевых нарушений по сравнению с детьми с цереброастенической формой. При этом степень утомляемости достоверно выше при цереброастенической форме.

Результаты проведенных нами нейропсихологических исследований свидетельствуют о нарушении системы двигательного контроля у больных с ЗПР. Данные нарушения больше выражены при гипердинамической форме. Полученные ЭЭГ-изменения можно расценивать как проявление морфофункциональной незрелости и признак нарушения деятельности корково-подкорковых механизмов.

В соответствии с теорией А.Р. Лурии (1973), подобные изменения выявляются при поражении лобных долей головного мозга. Важным звеном в обеспечении моторной регуляции и селекции действий является система взаимосвязи между хвостатым ядром и фронтальной корой [18–20]. Исполнительские функции, к которым относятся поддерживаемое и избирательное внимание, торможение поведенческих реакций, планирование и т. д., определяются работой фронтальной коры и хвостатого ядра.

Проведенное исследование показало, что Пантогам является эффективным средством лечения ЗПР у детей. В ходе данного исследования наиболее выраженный эффект был достигнут при лечении цереброастенической формы, что не исключает возможность использования Пантогама и при лечении гипердинамической формы ЗПР. Представляется возможным повысить эффективность лечения гипердинамической формы ЗПР путем сочетания Пантогама с препаратами из группы транквилизаторов.

На фоне приема Пантогама происходит улучшение когнитивных функций. В динамике отмечалось улучшение координации движений, тонкой моторики. Результаты повторного ЭЭГ-исследования показывают уменьшение функциональной незрелости головного мозга после курса Пантогама. Необходимо подчеркнуть, что отмечалось лишь небольшое количество случаев нежелательного действия препарата в виде увеличения импульсивности у детей с изначально высоким уровнем данного показателя.

Таким образом, результаты данного исследования доказывают высокую эффективность и безопасность применения препарата Пантогам в форме сиропа при лечении ЗПР. Полученные данные позволяют рекомендовать использование препарата Пантогам сироп в качестве средства для лечения ЗПР.

Литература

1. Вострокнутов Н.В. Школьная дезадаптация: ключевые проблемы диагностики и реабилитации. Школьная дезадаптация: Эмоциональные и стрессовые расстройства у детей и подростков. М., 1995. С. 8–11 [Vostroknutov N. V. Shkol'naja dezadaptacija:

- ključevye problemy diagnostiki i rehabilitacii. Shkol'naja dezadaptacija: Jemocional'nye i stressovye rasstrojstva u detej i podrostkov. M., 1995. S. 8–11 (in Russian)].
2. Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. В 3-х тт. М.: Медицина, 1974. 270 с. [Suhareva G.E. Lekcii po psichiatrii detskogo vozrasta. V 3-h t. M.: Medicina, 1974. 270 s. (in Russian)].
3. Злоказова М.В. Задержка психического развития (клинико-психологические, сравнительно-возрастные и реабилитационные аспекты). Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004 [Zlokazova M.V. Zaderzhka psichического razvitiija (kliniko-psihologicheskie, sravnitel'no-voznrastnye i reabilitacionnye aspekty). Dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 2004 (in Russian)].
4. Козловская Г.В. Задержки психического развития. Патология психического развития / под ред. акад. А.С. Тиганова. М.: НЦПЗ РАМН, 1998 [Kozlovskaja G.V. Zaderzhki psichического razvitiija. Patologija psichического razvitiija / pod red. akad. A.S. Tiganova. M.: NCPZ RAMN, 1998 (in Russian)].
5. Власова Т.А., Лебединская К.С. Актуальные проблемы клинического изучения ЗПР у детей // Дефектология. 1975. № 6. С. 8–17 [Vlasova T.A., Lebedinskaja K.S. Aktual'nye problemy klinicheskogo izuchenija ZPR u detej // Defektologija. 1975. № 6. S. 8–17 (in Russian)].
6. Ульяновская У.В. Шестилетние дети с задержкой психического развития. М.: Педагогика, 1990. 184 с. [Ul'enkova U.V. Shestiletnie deti s zaderzhkoj psichического razvitiija. M.: Pedagogika, 1990. 184 s. (in Russian)].
7. Шипицина Л.М. Интегрированное обучение детей с проблемами в развитии // Вестн. психосоц. и коррекц.-реабилит. работы. 1995. № 3. С. 29–35 [Shipicina L.M. Integrirovanное obučenie detej s problemami v razvitiij // Vestn. psihosoc. i korrekts.-reabilitac. raboty. 1995. № 3. S. 29–35 (in Russian)].
8. Волосовец Т.В., Сазонова С.Н. Организация педагогического процесса в дошкольном образовательном учреждении компенсирующего вида. М.: ВЛАДОС, 2004. 232 с. [Volosovec T.V., Sazonova S.N. Organizacija pedagogicheskogo processa v doskol'nom obrazovatel'nom uchrezhdenii kompensirujushhego vida. M.: VLADOS, 2004. 232 s. (in Russian)].
9. Yang Y., Higashimori H., Morel L. Developmental maturation of astrocytes and pathogenesis of neurodevelopmental disorders // Journal of Neurodevelopmental Disorders. 2013. Vol. 5. P. 22–30.
10. Moore T., Hennessy E., Myles J. et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies // BMJ. 2012. Vol. 345. e7961.
11. Лебединская К.С. Актуальные проблемы диагностики задержки психического развития у детей. М., 1982. С. 9–13 [Lebedinskaja K.S. Aktual'nye problemy diagnostiki zaderzhki psichического razvitiija u detej. M., 1982. S. 9–13 (in Russian)].
12. Гайдук Ф.М. Задержки психического развития церебрально-органического генеза у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. [Gajduk F.M. Zaderzhki psichического razvitiija cerebral'no-organicheskogo geneza u detej: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1988. (in Russian)].
13. Демьянов Ю.Г. Диагностика психических нарушений. СПб.: ИД «МиМ», ТОО «Респекс», 1999. 224 с. [Dem'janov Ju. G. Diagnostika psichических narushenij. SPb.: ID «MiM», TOO «Respek», 1999. 224 s. (in Russian)].
14. Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Конавалова В.В., Куприянова Т.А. Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. № 6. С. 298–301 [Suhotina N.K., Kryzhanovskaja I.L., Konovalova V.V., Kuprijanova T.A. Opyt primeneniija nootropov pri pogranichnyh psichических rasstrojstvah u detej // Psihiatrija i psihofarmakoterapija. 2004. № 6. S. 298–301 (in Russian)].
15. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Юцкова Е.В. Возможности применения пантогама в практике невролога // Фарматека. 2006. № 0(2). Спецвыпуск: Психиатрия, неврология. С. 52–56 [Badaljan O.L., Burd S.G., Savenkov A.A., Tertyshnik O.Ju., Juckova E.V. Vozmozhnosti primeneniija pantogama v praktike nevrologa // Farmateka. 2006. № 0(2). Specvypusk: Psihiatrija, nevrologija. S. 52–56 (in Russian)].
16. Лесны И. (Lesny I.) Клинические методы исследования в детской неврологии. М.: Медицина, 1987. 175 с. [Lesny I. (Lesny I.) Klinicheskie metody issledovanija v detskoj nevrologii. M.: Medicina, 1987. 175 s. (in Russian)].
17. Заваденко Н.Н. Нарушения развития речи у детей и их коррекция // Лечащий врач. 2006. № 5. С. 30–35 [Zavadenko N.N. Narusheniija razvitiija rechi u detej i ih korrekcija // Lechashij vrach. 2006. № 5. S. 30–35 (in Russian)].
18. Pontius A.A. Disfunction patterns analogous to frontal lobe system and caudate nucleus syndromes in some groups of minimal brain disfunction // J. Am. Med. Women's Assoc. 1973. Vol. 28(3). P. 285–292.
19. Zambelli A.J., Stamm J.S., Matinsky S., Loisielle D.L. Auditory evoked potentials and selective attention in firmerly hyperactive adolescent boys // Am. J. Psychiatry. 1977. Vol. 134(7). P. 742–747.
20. Kropotov Yu.D., Etlinger S.C. Event-related neuronal responses in the human strio-pallido-talamic system 1. Sensory and motor functions // Electroencephalography Clin. Neurophysiology. 1992. Vol. 84(2). P. 373–385.

Комбинированная терапия пирибедилом и мемантином в лечении потери синаптических лент внутренних волосковых клеток, вызываемой шумом

РЕЗЮМЕ

Введение: чрезмерное шумовое раздражение может вызывать потерю синаптических лент, связанную с потерей внутренних волосковых клеток – синаптических связей слухового нерва.

Цель исследования: оценить влияние системного введения пирибедила (Проноран®), агониста допамина, который сокращает провоцируемый звуком суммарный потенциал действия слухового нерва, и/или мемантина, блокатора открытых каналов NMDA-рецептора, на сокращение вызываемой шумом потери синаптических лент внутренних волосковых клеток.

Материал и методы: крысам системно вводился мемантин и/или пирибедил (Проноран®) в течение 3 дней до и 3 дней после 3-часового воздействия шумом на уровне 117 дБ (SPL, sound pressure level – уровень звукового давления) в октавном диапазоне 4 кГц. Для количественной оценки были выбраны 3 зоны вдоль улитковой спирали в 3,5, 5,5 и 6,5 мм от верхушки, близко к 8 и 20 кГц частотным зонам соответственно для оценки коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). Измерения КСВП с функциями стимул/отклик собирались перед включением в исследование и на 21-й день после шумового воздействия перед ликвидацией животного.

Результаты: на 21-й день после шумового воздействия отмечаются потеря 26% и 38% синаптических лент в зонах 5,5 и 6,5 мм от верхушки соответственно, повышение пороговых значений стволомозговых КСВП для тональных диапазонов 4, 8 и 20 кГц, пониженный динамический выход при более высоких уровнях интенсивности стимуляции. Сочетанное лечение пирибедилом и мемантином привело к значительному сокращению потери синаптических лент в обеих зонах, изменению КСВП, чувствительности и динамического отклика. Пирибедил в отдельности дал значительное понижение только в зоне 5,5 мм, а мемантин в отдельности не привел к значимым изменениям ни в одной из зон.

Выводы: результаты исследования определяют лечение, которое может предотвратить потерю слуха и слуховые нарушения, возникающие в результате потери внутренних волосковых клеток – синаптических связей слухового нерва.

Ключевые слова: воздействие шумом, синаптические ленты внутренних волосковых клеток, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, пирибедил, Проноран®, мемантин.

Для цитирования: Комбинированная терапия пирибедилом и мемантином в лечении потери синаптических лент внутренних волосковых клеток, вызываемой шумом (реферат) // PMJ. 2017. № 9. С. 618–624.

ABSTRACT

Treatment with Piribedil and Memantine Reduces Noise-Induced Loss of Inner Hair Cell Synaptic Ribbons

Introduction. Noise overstimulation can induce loss of synaptic ribbons associated with loss of Inner Hair Cell – auditory nerve synaptic connections.

The aim of the study was to examine if systemic administration of Piribedil (Pronoran®), a dopamine agonist that reduces the sound evoked auditory nerve compound action potential and/or memantine, an NMDA receptor open channel blocker, would reduce noise-induced loss of inner hair cell ribbons.

Material and methods. Rats received systemic memantine and/or piribedil (Pronoran®) for 3 days before and 3 days after a 3 hour 4 kHz octave band noise at 117 dB (SPL). Three regions of interest were selected along the cochlear spiral at 3.5, 5.5 and 6.5 mm from the apex for quantitative assessment, close to the 8 and 20 kHz frequency regions respectively of our ABR assessments. ABR measures with I/O functions were collected prior to inclusion in the study and again at 21 days post-noise exposure, prior to animal termination.

Results. At 21 days following the noise there was a 26% and 38% loss of synaptic ribbons in regions 5.5 and 6.5 mm from apex, respectively, elevations in 4-, 8- and 20 kHz tonal ABR thresholds and reduced dynamic output at higher intensities of stimulation. Combined treatment with Piribedil and Memantine produced a significant reduction in the noise-induced loss of ribbons in both regions and changes in ABR sensitivity and dynamic responsiveness. Piribedil alone gave significant reduction in only the 5.5 mm region and memantine alone did not reach significance in either region.

Conclusions. Results identify treatments that could prevent the hearing loss and hearing disorders that result from noise-induced loss of Inner Hair Cell – Auditory Nerve synaptic connections.

Key words: noise exposure, inner hair cells synaptic ribbons, short-latent auditory evoked potentials, piribedil, Pronoran®, memantine.

For citation: Treatment with Piribedil and Memantine Reduces Noise-Induced Loss of Inner Hair Cell Synaptic Ribbons // RMJ. 2017. № 9. P. 618–624.

Чрезмерное шумовое раздражение приводит к избыточному высвобождению глутамата из внутренних волосковых клеток (ВВК) и эксайто-токсичности в постсинаптических периферических процессах слухового нерва (СН), с соответствующей отечностью и потерей задействованных афферентных терминалов [1–3]. Даже относительно слабое

чрезмерное шумовое раздражение, которое не приводит к потере наружных волосковых клеток (НВК) или постоянному сдвигу пороговых значений стволомозговых коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП), может способствовать безвозвратной потере множества синаптических связей ВВК-СН, а вслед за этим – потере нейронов спирального ганглия [4]. Слабое чрезмерное шу-

мовое раздражение приводит к наибольшей потере в субпопуляции волокон СН с низкой спонтанной скоростью и низкой чувствительностью, результатом чего является сокращение динамического диапазона [5]. Последние исследования дают основания предполагать, что потеря синаптических связей ВБК-СН может способствовать развитию гиперacusии [6], ухудшению выполнения теста обнаружения паузы [7], а также может стать пусковым механизмом развития хронического тиннитуса, вызываемого шумом [8–10].

Цель исследования: оценить эффективность систематического лечения пирибедилом (Проноран®) и/или мемантином для снижения потери синаптических связей ВБК-СН, вызываемой шумом.

Материал и методы

В исследование были включены только здоровые самцы крыс Sprague Dawley с нормальным слухом, оцениваемым по КСВП. Вес тела на момент начала исследования составлял 306–385 г.

Крысы были случайным образом распределены на 4 экспериментальные группы: 1) воздействие шума с инъекциями физиологического раствора ($n=11$); 2) воздействие шума с инъекциями пирибедила и мемантина ($n=9$); 3) воздействие шума и инъекции пирибедила ($n=6$); 4) воздействие шума и инъекции мемантина ($n=9$). Количество субъектов в группах варьировалось, поскольку некоторые животные удалялись по методологическим причинам при гистологической оценке. Плотность СТБР2 (С-конец связывающий белок, C-terminal-binding protein) в этих группах сравнивалась с базой данных СТБР2 для нормы, включая животных с симуляцией шумового воздействия ($n=15$). Физиологический раствор (ФР), пирибедил 10 мг/кг и/или мемантин 3 мг/кг вводились 7 дней подряд, начиная за 3 дня и за 1 ч перед воздействием шума. Дозировка основывалась на данных Chen et al. [11], Kutzing et al. [12] и Wroge et al. [13]. Инъекции ФР производились в эквивалентном объеме как для групп с пирибедилом, так и/или с мемантином.

Пирибедил (Проноран®) – это агонист допамина, воздействующий на латеральные эфферентные синапсы вблизи периферических процессов СН. Ранее было показано, что интраскалярная перфузия пирибедила при шумовом воздействии уменьшает смещение пороговых значений суммарного потенциала действия и сокращает эксайтотоксичное повреждение периферических процессов СН [14, 15]. Garrett et al. [16] также показали, что агонисты допамина могут уменьшать амплитуды суммарного потенциала действия.

Мемантин является блокатором открытых каналов NM-DA-рецептора, который оказывает антиэксайтотоксичное воздействие в других системах [12, 13, 17–20]. Систематически пирибедил (Проноран®) или мемантин в настоящее время применяются в клинической практике при других нарушениях [21, 22] и могут использоваться для предотвращения вызываемых шумом эксайтотоксичности и потери синаптических связей ВБК-СН.

Воздействие шума. Экспериментальные группы субъектов подвергались воздействию шума в октавном диапазоне 4 кГц с эквивалентным уровнем непрерывного звукового давления 117 дБ (SPL) в вентилируемой камере звукового воздействия в течение 3 ч. Шумовое воздействие было выбрано для создания слабой потери НВК в среднем

диапазоне улитки крысы. Камера оснащалась громкоговорителями (JBL: модель 2450H) через усилитель мощности (Parasound: HCA-750). Источником входного сигнала усилителя служил аудио CD-плеер (Marantz: PMD320). Звуковой диск был записан с помощью программного обеспечения для звукового монтажа (Adobe: Audition 1.5). Уровни звука были откалиброваны, а звуковой спектр проверен с помощью анализатора спектра (Stanford Research Systems: SR760) и микрофона (Bruel and Kjaer: тип 4136) во множестве мест внутри звуковой камеры для обеспечения однородности стимула. Интенсивность стимула изменялась максимум на 3 дБ в местах измерений в камере. Уровень звука проверялся перед звуковым воздействием и после него с помощью измерителя уровня шума (Quest Instruments: модель 2200). Микрофон измерителя уровня шума располагался над клетками и калибровался для записи на уровне головы животного при шумовом воздействии.

Стволомозговые слуховые вызванные потенциалы. Животным производилась анестезия ксилазином 10 мг/кг и кетаминном 40 мг/кг IM, их помещали в электрически и акустически экранированную камеру (CA-Tegner AB, Швеция) на подушку с подогревом, с циркуляцией воды для поддержания температуры тела. Для подачи стимулов и записи откликов использовались аппаратура Tucker Davis Technologies (TDT) System III и программное обеспечение SigGen/BioSig (TDT, Alachua, FL). Данные о нейронной активности собирали через подкожно вводимые игольчатые электроды, размещаемые в верхней части черепа (активный) и вентрально для каждого уха. Функции стимул/отклик измерялись по отклику на 15 мс тоновые посылки через передатчик, вставленный на входе в ушной канал, начиная с интенсивности 80 дБ с понижением шагами по 10 дБ до определения порогового значения. Затем интенсивность повышалась с 90 дБ с шагом 10 дБ до 110 дБ, далее с шагом 5 дБ – до максимальной интенсивности 120 дБ при 20 кГц и до 125 дБ при 8, а затем при 4 кГц. Соответствующие 1024 отклика усреднялись для каждой интенсивности стимула. Дополнительную информацию по сбору данных КСВП можно найти в работе Le Prell et al. [11, 23]. Измерения КСВП с функциями стимул/отклик собирались перед включением в исследование и на 21-й день после шумового воздействия перед ликвидацией животного.

Площадь под кривой (AUC). Для определения AUC измеренная амплитуда (волна I из функций стимул/отклик) при каждом уровне интенсивности добавляется к амплитуде на следующем самом низком уровне и делится на 2. Результат умножается на разницу в уровнях интенсивности (5 или 10 дБ). Эти результаты суммируются для интенсивностей для данного субъекта, и определяется квадратный корень для каждого числа. Квадратные корни усредняются для каждой группы, и с помощью дисперсионного анализа с критериями множественного сравнения Даннетта для каждой группы определяется значимость.

Улитковая гистология и иммунное окрашивание. Крысы получали сильную анестезию в виде пентобарбитала натрия, а затем сосудистую перфузию через сердце с фосфатным буфером, позднее – 4% параформальдегидный фиксатор в фосфатном буфере. Улитка извлекалась и получала мягкую интраскалярную инфузию того же фиксатора через круглое окно и апикальное отверстие. Затем улитку погружали в фиксатор на 12–16 ч при 4° С. Затем

улитка ополаскивалась в течение 30 мин в холодном фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), после чего следовало частичное выщелачивание в 5% ЭТДК в фосфатном буфере 2–3 дня при комнатной температуре на ротаторе. Затем извлекалась слуховая капсула, а улитку помещали в 3% нормальную сыворотку козла в PBS плюс 0,3% Triton-X 100 в качестве блокировки. Ткани получали первичную инкубацию с мышиными анти-CTBP2 антителами (BD Transduction Laboratories), разведенными 1:200 в PBS плюс 0,1% TritonX-100 на 16–20 ч при 4° С, а затем 3 10-минутные ополаскивания в PBS. Ткани затем совместно окрашивались козьим антимышиным иммуноглобулином с флуоресцентной меткой Alexafluor 488 (Molecular Probes /Invitrogen), разведенным 1:1000 в PBS Triton X, и фаллоидином (Molecular Probes/Invitrogen) с флуоресцентной меткой Alexafluor 568, разведенным 1:100 на 2 ч при комнатной температуре, затем 3 полоскания в PBS, в темноте. Затем улитку рассекали на 3 сегмента: верхушка, база и крюк. Каждый сегмент отдельно помещали на предметное стекло с Prolong Diamond (Life Technologies) и накрывали покровным стеклом. До изучения стекла хранились при температуре 4° С.

Оценка синаптических лент внутренней волосковой клетки СН. Окрашенные антителами CTBP2 синаптические ленты (рис. 1) использовались как метки для синапсов

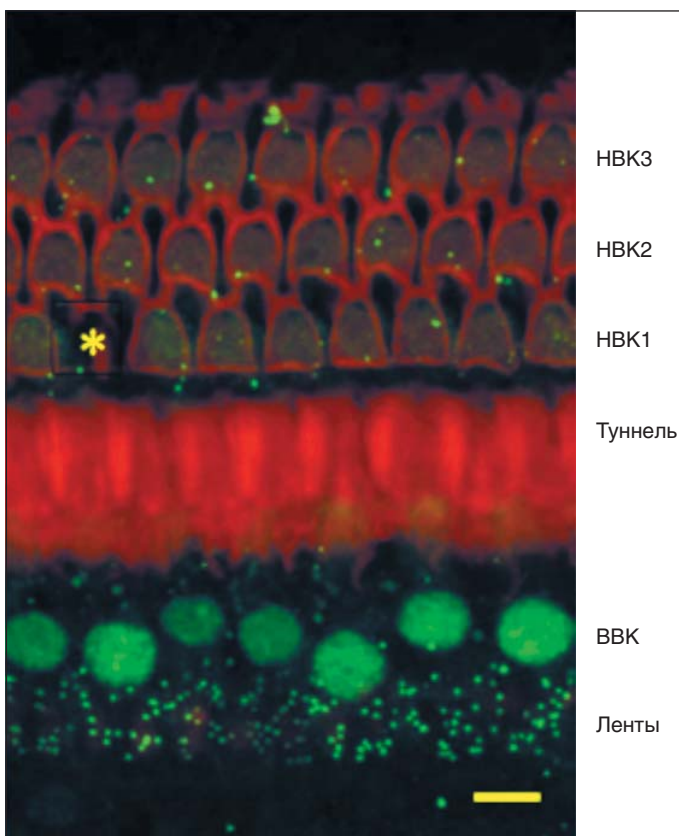


Рис. 1. Репрезентативное конфокальное цифровое изображение при лазерном сканировании поверхности препарата ушной улитки в 5,5 мм от верхушки, полученного для не получавшей лекарственного лечения группы животных после шумового воздействия. Окрашивание фаллоидином f-актина (красный) показывает 3 ряда HBK и верхушки столбовых клеток туннеля. Окрашенные антителами CTBP2 синаптические ленты (зеленый) видны под BVK. Также видны окрашенные CTBP2 ядра BVK (зеленый). Отпечаток (звездочка) заменяет недостающую HBK в первом ряду. Длина полоски = 10 микрон

BVK-CH у Kujawa и Liberman [4], Singer и et al. [10] и Altschuler et al. [7]. Недавние исследования дают основания предполагать, что до 5% окрашенных антителами CTBP2 лент могут быть «сиротами», а не соединяются с периферическими процессами с рецепторами глутамата, и поэтому использование окрашенных антителами CTBP2 лент в качестве меток для синаптических связей BVK-CH потенциально ведет к избыточному подсчету в размере до 5% [24].

Для количественной оценки были выбраны 3 зоны вдоль улитковой спирали в 3,5, 5,5 и 6,5 мм от верхушки, близко к 8 и 20 кГц частотным зонам [25] соответственно для оценки КСВП. Для получения z-серий с 1 мкм срезами с интервалом 0,25 мкм для каждой зоны, представляющей интерес, использовался лазерный сканирующий конфокальный микроскоп Olympus Fluoview 500 с объективом с кратностью 63. Длина улитковой спирали в каждой представляющей интерес зоне составляет примерно 0,2 мм, а различия возникают из-за разницы в кривизне спирали в разных местах. Цифровые изображения передавались на рабочую станцию анализа изображений Metamorph для количественного анализа, который был слепым по условиям лечения. Для каждой базы BVK в представляющей интерес зоне было определено число окрашенных антителами CTBP2 точек, отвечающих критериям размера и формы и с интенсивностью маркировки не менее чем в 5 раз выше фона, а затем было определено среднее число точек для базы BVK в зоне интереса.

Оценка потери волосковых клеток. Окрашивание волосковых клеток фаллоидином или замена пропущенных волосковых клеток звездочками (рис. 1) использовались для идентификации наличия или отсутствия BVK и HBK. Подсчет волосковых клеток проводился под эфифлуоресцентной оптикой на флуоресцентном микроскопе Leica с объективом 50x и 0,19 мм окулярной сеткой. Число HBK в каждом ряду и число присутствующих или отсутствующих BVK для каждой длины окулярной сетки 0,19 мм вводились в программу цитокохлеограммы [26, 27], начиная от верхушки и продвигаясь базально по всей длине улитковой спирали (9,7 мм в среднем). Программа сравнивает число волосковых клеток с базой данных для нормы. Программа может строить график потери волосковых клеток по позициям вдоль спирали для каждой улитки (цитокохлеограмма) и представлять анализ в абсолютных цифрах или в процентах общей потери волосковых клеток по каждому оцениваемому животному.

мм от верхушки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Частота в кГц				8К	16К	24К				
Среднее число окрашенных антителами CTBP2 лент на BVK										
Норма				19,9	20,9	21,2				
Шум – без лечения				20,1	15,4	13,2				
Шум – пирибедил и мемантин				20,5	20,8	18,2				
Шум – пирибедил				20,2	21,1	15,3				
Шум – мемантин				19,8	19,1	14,8				

Норма (без воздействия шумом, без лечения);
 Шум – без лечения (воздействие шумом на уровне 117 дБ SPL (sound pressure level – уровень звукового давления) в октавном диапазоне 4 кГц в течение 3 ч, без лечения);
 Шум – пирибедил и мемантин (воздействие шумом и лечение пирибедилом и мемантином перед и после воздействия шумом);
 Шум – пирибедил (воздействие шумом и лечение только пирибедилом перед и после воздействия шумом);
 Шум – мемантин (воздействие шумом и лечение только мемантином перед и после воздействия шумом)

Рис. 2. Среднее число окрашенных антителами CTBP2 лент на BVK для каждой из 3 зон показано по 5 группам крыс

Статистическая обработка. Значимость тестировалась дисперсионным анализом (тест Крускала – Уоллиса для непараметрических результатов) в сопровождении двух-выборочного t-критерия для независимых выборок с поправками Бонферрони для множественных сравнений, с использованием программы Graphpad Prism.

Результаты

Внутренние волосковые клетки – Синаптические ленты СН. На рисунке 1 показано репрезентативное изображение окрашенных антителами СТВР2 синаптических лент ВВК у подвергавшегося шумовому воздействию животного без лечения. У животных, которые не получали лечение, после воздействия шумом на уровне 117 дБ в октавном диапазоне с центром в 4 кГц в течение 3 ч возникла серьезная ($p<0,01$) потеря синаптических лент ВВК на 21-й день после воздействия в 2-х из 3-х оценивавшихся областей спирали улитки: в 5,5 мм от вершины (снижение на 26%) и 6,5 мм от вершины (снижение на 38%), но не в 3,5 мм от вершины (рис. 2, 3).

В 6,5 мм от вершины обнаружены серьезные различия между группами «Норма» и «Шум без лечения» ($p<0,01$) и между группами «Шум без лечения» и «Шум с лечением пирибедилом и мемантином» ($p<0,05$) (рис. 3А).

В 5,5 мм от вершины обнаружены серьезные различия между группами «Норма» и «Шум без лечения» ($p<0,01$), между группами «Шум без лечения» и «Шум с лечением пирибедилом и мемантином» ($p<0,01$), между группами «Шум без лечения» и «Шум с лечением пирибедилом» ($p<0,01$) (рис. 3В) в 3,5 мм от вершины значимой разницы не обнаружено (рис. 3С).

Пороговые значения КСВП. На рисунке 4 показаны базовая линия и измерения пороговых значений на 21-й день после шумового воздействия при 4, 8 и 20 кГц для всех групп. Базовые пороговые значения были схожими для всех групп, хотя и с некоторым повышением для групп с лечением только пирибедилом и только мемантином при самой низкой из частот тестирования (4 кГц, рис. 4). В группе без лекарственного лечения пороговые значения

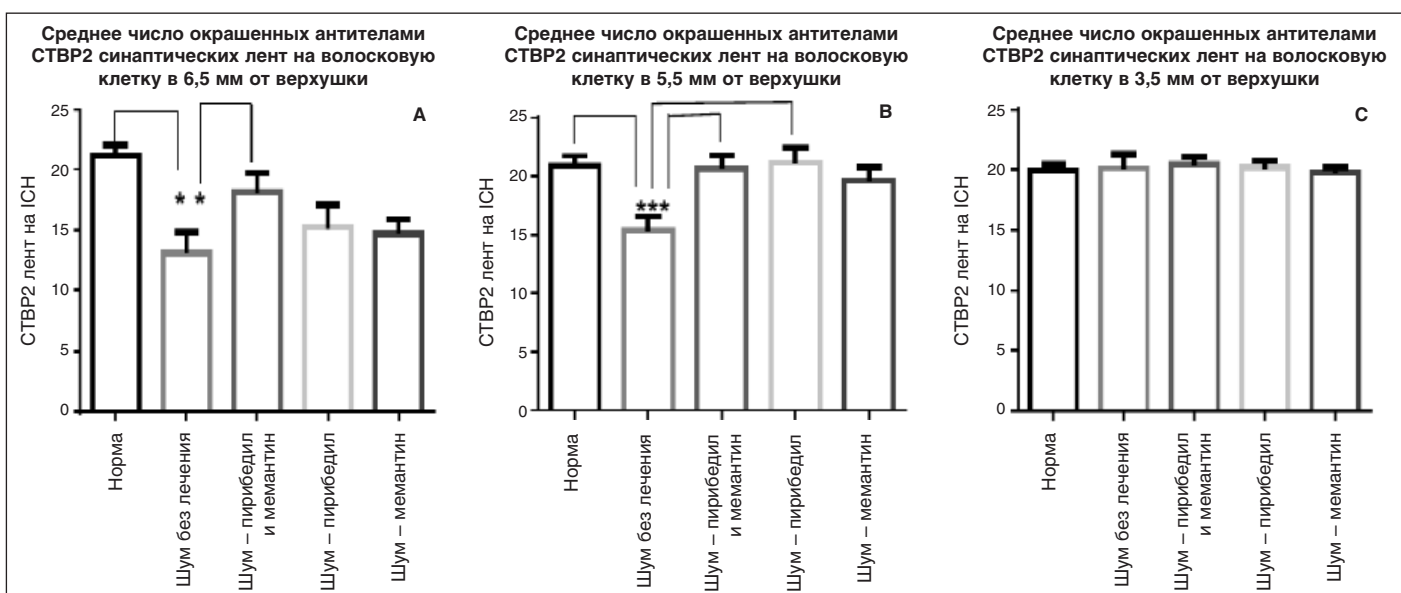


Рис. 3. Среднее число окрашенных антителами СТВР2 синаптических лент на волосковую клетку в виде графика со стандартной ошибкой среднего для пяти условий лечения: Норма (без воздействия шумом, без лечения); Шум – без лечения (воздействие шумом на уровне 117 дБ SPL в октавном диапазоне 4 кГц в течение 3 ч, без лечения); Шум – пирибедил и мемантин (воздействие шумом и лечение пирибедилом и мемантином перед и после воздействия шумом); Шум – пирибедил (воздействие шумом и лечение только пирибедилом перед и после воздействия шумом); Шум – мемантин (воздействие шумом и лечение только мемантином перед и после воздействия шумом) для 0,2 мм зон в 6,5 мм от вершины (А), 5,5 мм от вершины (В) и 3,5 мм от вершины (С). ** $p<0,05$, *** $p<0,01$

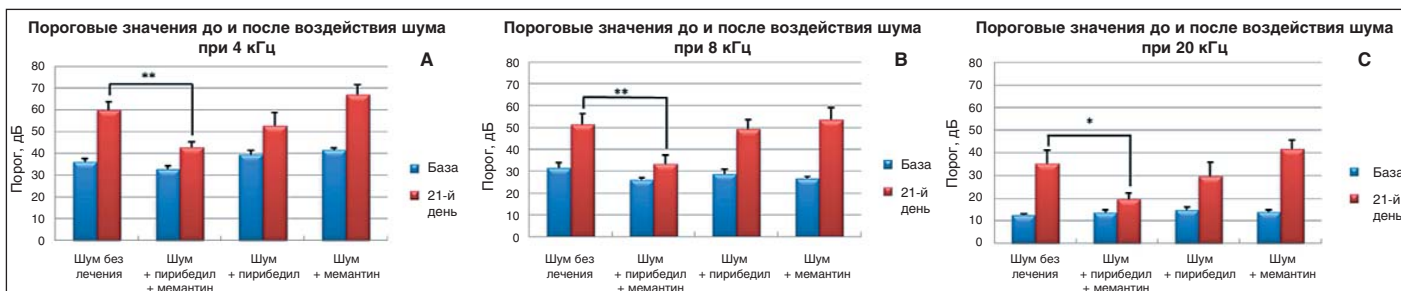


Рис. 4. Пороговая чувствительность в дБ SPL к тональной КСВП на 4 кГц (А), 8 кГц (В) и 20 кГц (С) стимуляции на базовой линии (до шума) и на 21-й день после шумового воздействия для 4 групп животных: контроль, пирибедил плюс мемантин, только пирибедил, только мемантин. Значимое ($p<0,01$) повышение порога на 21-й день по сравнению с базовой линией после воздействия шума было в контрольной группе на всех частотах. Не было значимой разницы в сдвиге пороговых значений на 21-й день после воздействия шума в группе пирибедил плюс мемантин или в группе только пирибедил по сравнению с контрольной группой, однако была значимая разница в сдвиге порога в группе пирибедил плюс мемантин по сравнению с контрольной группой без лечения. ** $p<0,01$, * $p<0,05$

КСВП на 21-й день после шумового воздействия были существенно выше базовых значений: на 23 дБ ($p < 0,01$), 20 дБ ($p < 0,01$) и 23 дБ ($p < 0,01$) при 4, 8, и 20 кГц соответственно. Средние пороговые значения после воздействия шумом в группах с лечением только пирибедилом и только мемантином были значительно ($p > 0,05$) выше базовой линии на всех частотах тестирования, кроме частоты 4 кГц для группы с лечением только пирибедилом; и для этих 2-х групп с лечением только одним лекарственным средством пороговые значения после шумового воздействия не были значительно снижены по сравнению с наблюдавшимися в группе, не получавшей лечение после шумового воздействия, для всех частот тестирования. В группе, получавшей сочетанное лечение пирибедилом и мемантином, отмечено значительное ($p < 0,05$) снижение вызванного шумом порогового значения по сравнению с группой без лечения при частотах 4 кГц (10 дБ против 24 дБ), 8 кГц (7 дБ против 20 дБ) и 20 кГц (6 дБ против 23 дБ).

Функции стимул/отклик КСВП. На рисунке 5А-С показаны средние функции стимула/отклика КСВП, полученные, соответственно, для частот 4, 8 и 20 кГц до шумового воздействия (базовая линия), включая всех животных в исследовании, и на 21-й день после шумового воздействия по каждой лечебной группе, включая: без лечения, лечение пирибедилом и мемантином, только пирибедилом, только мемантином. Во всех случаях после шумового воздействия функции смещаются вправо (для эквивалентного отклика требуется более высокая интенсивность), со снижением максимальной амплитуды наблюдаемого отклика. Для количественного определения этих изменений нами оценивалась средняя площадь под кривой (AUC) для каждой функции с целью наилучшего отображения изменения в динамическом диапазоне отклика, и выполнялся дисперсионный анализ средних значений AUC. На рисунке 6 представлены график значений AUC и стандартная ошибка среднего. Уменьшение отклика после шумового воздействия по сравнению с базовой линией было наибольшим и значимым ($p < 0,01$) у животных без лечения и у животных с лечением только пирибедилом и только мемантином для всех частот. Не наблюдалось значимого вызванного шумом снижения в отклике у животных, получавших пирибедил и мемантин, за исключением частоты 4 кГц ($p = 0,001$). Была значимая разница ($p < 0,01$) между лечением пирибедилом и мемантином в сравнении с лечением только ме-

мантином на всех частотах, и только пирибедилом на частотах 4 и 8 кГц.

Обсуждение

Результат текущего исследования, обнаружившего, что систематическое применение пирибедила (Проноран®) может уменьшать вызываемую шумом потерю лент ВВК, согласуется с более ранним исследованием с использованием интраскалярного применения пирибедила при шумовом воздействии, в котором было обнаружено снижение разрыва периферических процессов слухового нерва [2, 14, 15]. В данном исследовании показано, что лечение пирибедилом (Проноран®) привело к значимому снижению потери синапсовых лент только в зонах 5,5 мм от верхушки (где была потеря 26% связей у крыс, не получавших лечение), тогда как в зоне 6,5 мм от верхушки (где была потеря 38% у крыс без лечения) снижение было статистически недостоверным. Лечение мемантином не дало достоверно значимого снижения потери в любой из зон, приближаясь к этому ($p = 0,07$) в зоне в 5,5 мм от верхушки, но не в зоне 6,5 мм.

Большая потеря в зоне 6,5 мм свидетельствует о том, что эта зона сильнее разрушается при воздействии шума или более чувствительна к стрессу, что делает ее ответственной за недостаточность применения каждого из препаратов в отдельности. Сочетание пирибедила и мемантина при лечении значительно уменьшает потерю лент, вызванную шумом, в зоне 6,5 мм. Это может отражать синергическое взаимодействие двух различных механизмов, затрагиваемых каждым из препаратов. Однако возможно, что в соответствующей дозе будет достаточно только пирибедила или только мемантина. Было бы полезно в будущих исследованиях провести измерения отклика на дозировку для каждого препарата в различных зонах улитковой спирали. Также было бы полезно сравнить шумовое воздействие для различных спектров нагрузки.

Значительное снижение потери лент, вызванной шумом, в зоне 6,5 мм при лечении пирибедилом и мемантином, ассоциировалось с вызванной шумом значительной потерей сверхпороговых амплитуд (рис. 5). Это согласуется с прежними исследованиями, показывающими, что потеря синаптических связей ВВК-СН приводит к изменениям функций роста и сверхпороговых откликов на стимул [5]. Это дает основания предполагать, что сочетанное лече-

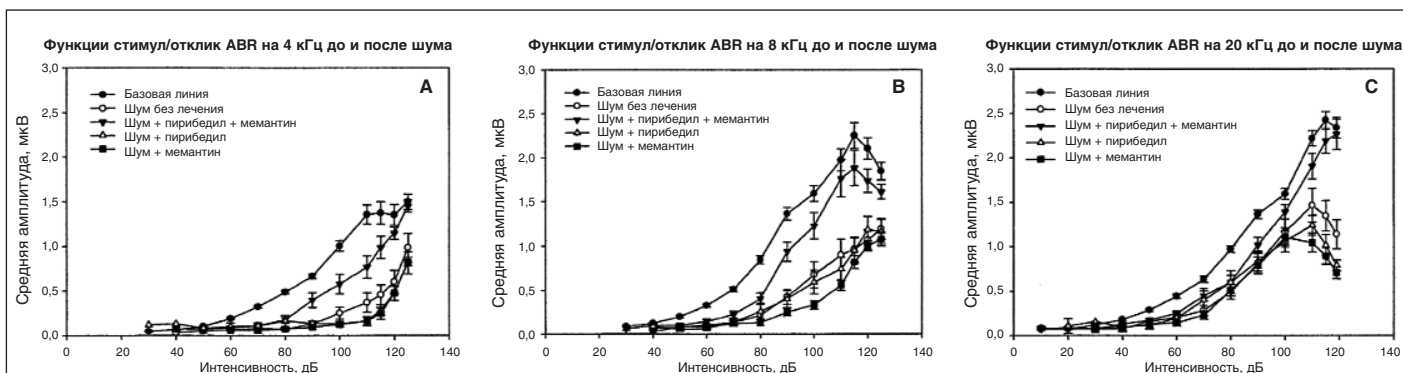


Рис. 5. Средние функции стимул/отклик КСВП при тоновом стимулировании на 4, 8 и 20 кГц (А-С соответственно) на базовой линии (до шума) и на 21-й день после воздействия шума для 4 групп животных: контроль, пирибедил + мемантин, только пирибедил, только мемантин. Базовая линия – это среднее значение для всех животных до воздействия шума. Наибольшее снижение крутизны и динамического диапазона отклика наблюдается в группах с лечением только пирибедилом и только мемантином. В группе с сочетанием пирибедил + мемантин сохранялся отклик, наиболее заметный для частот 20 и 8 кГц – 2-х наиболее базальных мест, что согласуется с сохранением синаптических лент в двух наиболее базальных местах

ние пирибедилом и мемантином привело к предотвращению вызванной шумом потери волоконных соединений с низкой спонтанной скоростью, уменьшая потерю динамического диапазона. Интересно, что лечение сочетанием пирибедил + мемантин также привело к значительному уменьшению сдвига пороговых значений. Учитывая, что здесь не было значительного снижения потери волоконных клеток, уменьшение сдвига пороговых значений может отражать сохранение волокон со средней и высокой спонтанной скоростью, потеря которых, вызываемая шумом, могла бы повысить пороговые значения. Это также могло бы отражать дисфункцию остающихся наружных волоконных клеток. Имелись данные отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (DPOAE) для 6 животных, у которых были минимальная потеря HBK (менее 5%) и сдвиг порогов КСВП более 30 дБ. У 3-х из этих животных был минимальный (0–10 дБ) сдвиг DPOAE, соответствующий воздействию на средне- и низкочастотные волокна, а у других 3-х – сдвиг 15–40 дБ DPOAE, соответствующий тому, что некоторые остающиеся HBK утратили функции. В будущем было бы интересно специально провести оценку в сравнении волокон с высокой, средней и низкой спонтанной скоростью, если будут иметься специфические маркеры. Также в будущих исследованиях было бы интересно определить, влияет ли снижение потери соединений, выполненное в текущем исследовании, на развитие гиперacusии или тиннитуса, что связывалось с потерей синаптических лент и синаптических связей ВВК – СН в недавних исследованиях [6, 9, 10].

Шумовое воздействие в данном исследовании вызывало значительную потерю синаптических лент только в 2-х из оцениваемых наиболее базальных зонах улитковой спирали. Через 21 день после шумового воздействия не было значительной потери лент ВВК в более апикальных зонах улитковой спирали, где находился центр шумового воздействия. Это может отражать стресс и/или чувствительность к стрессу различных зон улитковой спирали. Также интересно рассмотреть данные, показывающие более высокие, чем нормальные, уровни NT-3 в улитке трангенных мышей до слабого шумового воздействия, результатом которого стали значительная регенерация и восстановление потерянных синаптических связей ВВК-СН [28]. Как

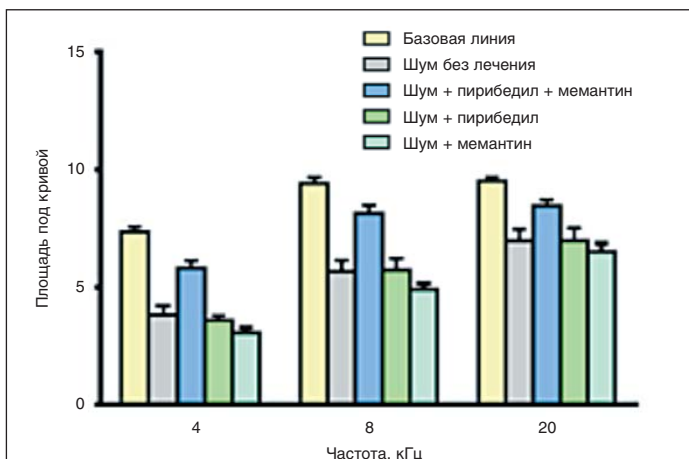
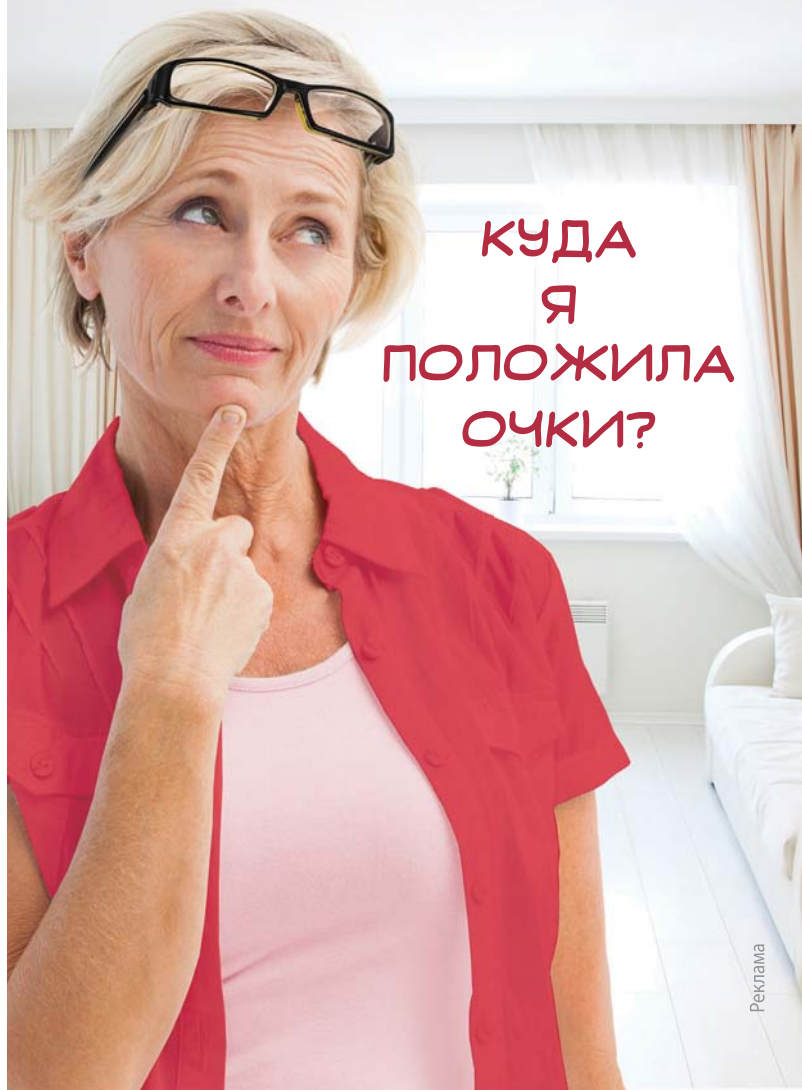


Рис. 6. Анализ значимости разницы в «площади под кривой» (AUC) между базовой линией и днем 21 для каждой из групп показал значимую разницу для групп с приемом только одного препарата ($p < 0,05$) и отсутствие разницы для группы с лечением пирибедил + мемантин при 8 и 20 кГц



Реклама



Рег. номер: П N015516/01

- Улучшает память и концентрацию внимания^{1,2}
- Всего одна таблетка в день²

ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ И ГИБКОСТЬ УМА¹

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОНОРАН®

Состав: Проноран 50 мг, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит пирибедила 50 мг. **Показания к применению:** Вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивной функции и нейросенсорном дефиците в процессе старения [расстройства внимания, памяти и т.д.], болезни Паркинсона; монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор); в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор; в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (2-я стадия по классификации Leriche и Fontaine); терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.). **Способ применения и дозы:** Внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивать половиной стакана воды, не разжевывая. При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на одну таблетку (50 мг) каждые две недели. **Противопоказания:** Повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; коллапс; острый инфаркт миокарда; совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина); детский возраст до 18 лет. **Особые указания:** На фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом. Следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотонией или спутанностью сознания. Пациенты и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства поведения (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное передевание) при приеме препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом. Краситель пунцовый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции. В связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом сукрозоизоомальтазы препарат принимать не рекомендуется. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: нейролептики (за исключением клозапина). Не рекомендуется: тетрабензин, алкоголь и лекарственные средства, обладающие седативным действием. **Беременность.** **Период кормления грудью:** Препарат не должен применяться. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** Пациентам, имевшим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций. **Побочное действие:** Часто: незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), психоические расстройства, такие как потеря сознания, галлюцинации, возбуждение или головноекружение, сонливость. Нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием или лабильностью артериального давления. Крайне редко: выраженная сонливость в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания. Неутонченной частоты: склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное передевание. **Передозировка:** **Свойства:** Пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровотоки головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, по 50 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

1. Яню Н. Н., Захаров В. В. Лечение недемментных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом. Неврологический журнал, 2012; № 4. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Проноран®.



АО «Сервье», 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел. (495) 937 07 00, факс (495) 937 07 01, www.servier.ru

было показано, концентрация NT-3 повышается с приближением к верхушке [29–31]. Поэтому возможно, что эндогенные уровни NT-3 в более апикальных зонах достаточны для стимулирования некоторого восстановления потерянных связей, и было бы полезно изучить вызванные шумом изменения в синаптических связях ВВК-СН на более ранних этапах, чем 21-й день после шумового воздействия, как в данном исследовании, и определить, имеется ли здесь возможное восстановление связей. Если это так, то было бы интересно исследовать потенциальную защиту от потери на более ранних этапах после шумового воздействия.

Значительное вызванное шумом уменьшение динамического диапазона отклика КСВП (рис. 5А-С) как у животных, не получавших лечение, так и у животных, получавших только пирибедил и только мемантин, согласуется с данными предыдущих исследований, показывающими, что потеря синаптических связей ВВК-СН ведет к изменениям в функциях роста и более низким сверхпороговым откликам [5]. Отсутствие значительного снижения в отклике (при более высоких частотах) в группе с лечением пирибедил + мемантин согласуется с защитой от вызванной шумом потери синаптических связей ВВК-СН.

Оценка функции стимул/отклик основывается на измерении волны I КСВП, где площадь под волной хорошо коррелирует с числом активных волокон СН [23]. Хотя снижение амплитуды отклика на стимуляцию высокой интенсивности может отражать выборочное повреждение синапсов и волокон с высокой спонтанной скоростью и высоким пороговым значением [5], при такой высокой интенсивности имеется также значительная активация средне- и низкочастотных волокон из более базальных зон улитки. Эти волокна вносят вклад в амплитуду волны КСВП, а их вклад в отклики высокой интенсивности у нормальных животных, как и эти вызванные шумом изменения в отклике, требуют дополнительного раскрытия.

*Реферат подготовлен редакцией «PMJ»
по материалам статьи Altschuler R.A. et al.*

*Treatment with Piribedil and Memantine Reduces
Noise-Induced Loss of Inner Hair Cell Synaptic Ribbons //
Scientific Reports. 2016. Vol. 6. Article number: 30821.*

Литература

1. Le Prell C.G. et al. Pathways for protection from noise induced hearing loss // Noise Health. 2003. Vol. 5(20). P. 1–17.
2. Pujol R., Puel J.L. Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: a review of recent findings // Ann N Y Acad Sci. 1999. Vol. 884. P. 249–254.
3. Yamasoba T., Miller J. M., Ulfendahl M., Altschuler R. A. Frontiers in the Treatment of Hearing Loss. In "Noise-Induced Hearing Loss: Scientific Advances, Springer Handbook of Auditory Research", Le Prell C. G., Henderson D., Fay R. R. & Popper A. N. (Eds). Springer, New York. 2011. P. 339–368.
4. Kujawa S.G., Liberman M. C. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss // J Neurosci. 2009. Vol. 29(45). P. 14077–14085.
5. Furman A.C., Kujawa S.G., Liberman M.C. Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates // J Neurophysiol. 2013. Vol. 110(3). P. 577–586.
6. Hickox A.E., Liberman M. C. Is noise-induced cochlear neuropathy key to the generation of hyperacusis or tinnitus? // J Neurophysiol. 2014. Vol. 111(3). P. 552–564.
7. Altschuler R.A. et al. Age-related Changes in Auditory Nerve – Inner Hair Cell Connections, Hair Cell Numbers, Auditory Brain Stem Response and Gap Detection in UM-HET4 Mice // Neuroscience. 2015. Vol. 292. P. 22–33.
8. Bauer C.A., Brozoski T.J., Myers K. Primary afferent dendrite degeneration as a cause of tinnitus // J Neurosci Res. 2007. Vol. 85(7). P. 1489–1498.
9. Rüttiger L. et al. The reduced cochlear output and the failure to adapt the central auditory response causes tinnitus in noise exposed rats // PLoS One. 2013. Vol. 8(3). P. e57247.
10. Singer W. et al. Noise-induced inner hair cell ribbon loss disturbs central arc mobilization: a novel molecular paradigm for understanding tinnitus // Mol Neurobiol. 2013. Vol. 47(1). P. 261–279.
11. Wan G., Gómez-Casati M. E., Gigliello A. R. et al. Neurotrophin-3 regulates ribbon synapse density in the cochlea and induces synapse regeneration after acoustic trauma // Elife. 2014. Vol. 20. P. 3.
12. Kutzing M.K., Luo V., Firestein B. L. Protection from glutamate-induced excitotoxicity by memantine // Ann Biomed Eng. 2012. Vol. 40(5). P. 1170–1181.
13. Wroge C.M., Hogins J., Eisenman L., Mennerick S. Synaptic NMDA receptors mediate hypoxic excitotoxic death // J Neurosci. 2012. Vol. 32(19). P. 6732–6742.
14. d'Aldin C. et al. Effects of a dopaminergic agonist in the guinea pig cochlea // Hear Res. 1995. Vol. 90(1–2). P. 202–211.
15. Puel J.L., Ruel J., Guittton M., Wang J., Pujol R. The inner hair cell synaptic complex: physiology, pharmacology and new therapeutic strategies // Audiol Neurotol. 2002. Vol. 7(1). P. 49–54.
16. Garrett A.R., Robertson D., Sellick P.M., Mulders W.H. The actions of dopamine receptors in the guinea pig cochlea // Audiol Neurotol. 2011. Vol. 16(3). P. 145–157.
17. Choi D.W., Koh J.Y., Peters S. Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: attenuation by NMDA antagonists // J. Neurosci. 1988. Vol. 8. P. 185–196.
18. Gardoni F., Di Luca M. New targets for pharmacological intervention in the glutamatergic synapse // Eur J Pharmacol. 2006. Vol. 545(1). P. 2–10.
19. Lipton S.A. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults // NeuroRx. 2004. Vol. 1. P. 101–110.
20. Seki M., Lipton S. A. Targeting excitotoxic/free radical signaling pathways for therapeutic intervention in glaucoma // Prog Brain Res. 2008. Vol. 173. P. 495–510.
21. Miyamoto S., Duncan G.E., Marx C.E., Lieberman J.A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs // Molecular Psychiatry. 2005. Vol. 10. P. 79–104.
22. Wang J. et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015. Vol. 86(1). P. 101–109.
23. Green S.H., Bailey E., Wang Q., Davis R.L. The Trk A, B, C's of neurotrophins in the cochlea // Anat Rec. 2012. Vol. 295(11). P. 1877–1895.
24. Sugawara M., Murtie J. C., Stankovic K.M. et al. Dynamic patterns of neurotrophin 3 expression in the postnatal mouse inner ear // J Comp Neurol. 2007. Vol. 501(1). P. 30–37.
25. Zhou Z., Liu Q., Davis R.L. Complex regulation of spiral ganglion neuron firing patterns by neurotrophin-3 // J Neurosci. 2005. Vol. 25(33). P. 7558–7566.
26. Hall J.W., Rupp K. A. Auditory brainstem response: recent developments in recording and analysis // Adv Otorhinolaryngol. 1997. Vol. 53. P. 21–45.
27. Chen H.S. et al. Neuroprotective concentrations of the N-methyl-D-aspartate open-channel blocker memantine are effective without cytoplasmic vacuolation following post-ischemic administration and do not block maze learning or long-term potentiation // Neuroscience. 1998. Vol. 86. P. 1121–1132.
28. Sergeyenko Y., Lall K., Liberman M.C., Kujawa S.G. Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline // J Neurosci. 2013. Vol. 33(34). P. 13686–13694.
29. Viberg A., Carlén B. The guide to plotting a cochleogram // Hear Res. 2004. Vol. 197(1–2). P. 1–10.
30. Lemke L.E. et al. Safety of ciprofloxacin and dexamethasone in the guinea pig middle ear // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009. Vol. 135(6). P. 575–580.
31. Piu F. et al. OTO-104: A sustained release dexamethasone hydrogel for the treatment of otic disorder // Otolaryngol and Neurotol. 2011. Vol. 32. P. 171–179.

Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению

Профессор А.П. Рачин¹, профессор М.Н. Шаров², к.м.н. А.А. Аверченкова¹,
к.м.н. С.Н. Выговская¹, к.м.н. М.Б. Нувахова¹

¹ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ, Москва

²ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Хроническая боль представляет собой одну из основных медицинских и социально-экономических проблем во всем мире. Эффективность терапии пациентов с хроническим болевым синдромом является недостаточной, несмотря на увеличение числа анальгезирующих лекарственных средств, физиотерапевтических и психотерапевтических методов лечения. При хронических болевых синдромах без знаний о патофизиологических механизмах невозможно выработать оптимальную стратегию лечения. В статье рассматривается важность диагностики болевого синдрома с точки зрения специфических причин хронической боли в спине, а также определения источника боли. Такая идентификация, в свою очередь, строится на основе клинических проявлений и анализа их взаимосвязи с различными патофизиологическими механизмами. Лечебное воздействие на патофизиологические механизмы осуществляется патогенетически обоснованными лекарственными препаратами. частности, в статье обсуждаются вопросы о возможности применения у пациентов с хронической болью биологически активной добавки Келтикан® комплекс, содержащей нуклеотид уридинмонофосфат, витамин В₁₂ и фолиевую кислоту. Дополнение стандартной терапии заболевания приемом биологически активной добавки Келтикан® комплекс усиливает процессы регенерации нервных волокон, нормализует проведение нервного импульса, значительно уменьшает выраженность болевого синдрома у больных с периферическими нейропатиями. В статье рассмотрены факторы риска синдрома поясничных болей, в патогенезе которого тесно переплетаются миогенные, сосудистые, нейрогенные и другие механизмы.

Ключевые слова: хроническая боль в спине, нуклеотиды, Келтикан® комплекс.

Для цитирования: Рачин А.П., Шаров М.Н., Аверченкова А.А. и др. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению // РМЖ. 2017. № 9. С. 625–631.

ABSTRACT

Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment

Rachin A.P.¹, Sharov M.N.², Averchenkova A.A.¹, Vygovskaya S.N.¹, Nuvakhova M.B.¹

¹«Russian Scientific Center of Medical Rehabilitation and Balneology», Moscow

²Moscow State Medical-Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Chronic pain is one of the major medical and socio-economic problems in the world. The effectiveness of therapy of patients with chronic pain syndrome is insufficient, despite the increase in the number of analgesic drugs, physiotherapeutic and psychotherapeutic treatments. It is impossible to develop an optimal treatment of chronic pain syndromes without knowledge of the pathophysiological mechanisms. The article considers the importance of diagnosing pain syndrome in terms of specific causes of chronic back pain, as well as determining the pain source. Such identification, in turn, is based on clinical manifestations and analysis of their relationship with various pathophysiological mechanisms. The therapeutic effect on pathophysiological mechanisms is carried out by pathogenetically validated drugs and additional recommendation of food supplement Keltikan® complex. Keltikan® complex enhances the regeneration of the nervous tissue, normalizes the processes of carrying out the nerve impulse, significantly reduces the severity of the pain syndrome in patients with peripheral neuropathies. The article considers the risk factors of lumbar pain syndrome, in the pathogenesis of which the myogenic, vascular, neurogenic and other mechanisms are closely interconnected.

Key words: chronic back pain, nucleotides, Keltikan® complex.

For citation: Rachin A.P., Sharov M.N., Averchenkova A.A. et al. Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment // RMJ. 2017. № 9. P. 625–631.

Хроническая боль представляет собой одну из основных медицинских и социально-экономических проблем во всем мире. Почти половина всего населения нашей планеты испытывает хронические или возобновляющиеся в виде рецидивов боли. Боль сопровождает почти 70% всех известных заболеваний и патологических состояний [1].

Необходимо отметить, что боль вызывает значительный дискомфорт, а часто и мучительные страдания у пациентов, и надо признать, что современные медицинские знания, к сожалению, не дают четкого понимания механиз-

мов хронической боли, что приводит к отсутствию четких стандартов ведения этой категории больных.

Таким образом, несмотря на постоянный рост числа анальгезирующих лекарственных средств, увеличение количества физиотерапевтических и психотерапевтических методов лечения, эффективность терапии пациентов, страдающих различными видами болевых синдромов, является недостаточной.

Среди лидирующих видов хронической боли в клинике нервных болезней большинство исследователей отмечают боли, связанные с мышечно-скелетными проблемами. Из-

учение эпидемиологии боли в спине показывает, что в различных странах распространенность хронической боли в популяции составляет от 13,8 до 56,7%, как правило, это лица трудоспособного возраста. По данным von Korff et al., у 8% пациентов с поясничными болями отмечаются тяжелые медикаментозно-резистентные боли [2].

В Великобритании, где 15–45% населения испытывают ежегодные приступы болей в спине, расходы, связанные с данной проблемой, составляют примерно 251 млн фунтов стерлингов ежегодно [3]. В Швейцарии в одном из последних эпидемиологических исследований с участием 7799 человек показано, что в возрасте до 45 лет рецидивирующей болью в спине страдают более 1/3 пациентов, причем риск очередного рецидива увеличивается с каждым перенесенным эпизодом боли [4]. В США около 20 млн человек (15% населения) страдают хронической болью. При этом ежегодные расходы здравоохранения США по данной нозологии близки к 90 млрд долларов, а в Австралии – превышают 9 млрд долларов. Столь значительные материальные затраты, связанные с хроническими болями, обусловлены как прямыми расходами на проведение лечебно-диагностических мероприятий, так и материальными потерями за счет нерабочих дней и невыполнения функциональных обязанностей.

По данным Российского общества по изучению боли, распространенность хронических болевых синдромов в России варьирует от 13,8 до 56,7%, составляя в среднем 34,3 случая на 100 человек, и эти цифры имеют тенденцию к неуклонному росту. Таким образом, хроническая боль заставляет страдать миллионы людей во всем мире, и для врача устранение боли – одна из первейших задач, сравнимая по важности с мероприятиями по спасению жизни.

Хроническая боль определяется как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». IASP (Международная ассоциация по изучению боли) называет срок около 3-х мес., за пределами которого боль характеризуется как хроническая. Однако, согласно современным представлениям, хроническая боль отличается от острой не только временными характеристиками. Показано, что у пациентов с хронической болью, в отличие от больных с острой болью, развиваются специфические психологические проблемы, которые, в свою очередь, провоцируют прогрессирование болевого синдрома и сводят на нет усилия по восстановлению трудоспособности пациента. Зачастую врачи недооценивают значение психологических факторов в развитии хронической боли и не уделяют им должного внимания при планировании лечения. Патогенез хронического болевого синдрома сложен и связан с формированием особого патодинамического состояния – патологической алгической системы, которая является основой стереотипного болевого поведения [4].

Рассматривая патофизиологические аспекты формирования хронического болевого синдрома при радикулопатии, важно учитывать, что поврежденное нервное волокно является источником нейропатического компонента боли. Нейропатический компонент связан с повреждением волокон корешка, компрессией, интерневральным отеком, ишемией и асептическим воспалением. Повреждению подвергается как миелиновая оболочка волокна (локальная демиелинизация), так и собственно волокно (аксональная дегенерация).

В настоящее время в патогенезе хронической боли доказана актуальная роль ионных каналов мембран нервных волокон. Именно благодаря ионным каналам поврежденного нервного волокна генерируются и проводятся эктопические разряды, воспринимаемые мозгом как чувство боли.

Образование новых патологических синаптических связей (спрутинг-феномен) афферентных аксональных терминалей в заднем роге спинного мозга приводит к ошибочному восприятию неболевой информации как болевого паттерна (клинический феномен аллодинии).

В ряде исследований подтверждено, что симпатическая вегетативная нервная система может участвовать в формировании нейропатической боли. Симпатические постганглионарные волокна образуют новые связи, благодаря чему происходит обмен информацией между симпатическими и соматосенсорными афферентами, и активация симпатических постганглионарных волокон приводит к возбуждению ноцицепторов.

Рассмотренные выше нейропластические изменения, участвующие в поддержании нейропатической боли, предположительно индуцируются изменениями в нейротрансмиссии. На экспериментальных моделях показано, что имеются редукция количества ГАМК-содержащих нейронов в спинном мозге и повышение глутаматергической нейротрансмиссии. Таким образом, хроническая радикулярная боль включает как ноцицептивный (воспалительный) компонент, так и нейропатический компонент, что требует мультимодального обезболивания, начиная с острого периода.

Патофизиологические механизмы хронизации болевого синдрома включают понятия вторичной гипералгезии, периферической и центральной сенситизации, за которыми стоит целый каскад нейрофизиологических и нейрохимических превращений, обеспечивающих поддержание этого состояния. Следует особенно отметить, что специалисты, занимающиеся проблемой боли, часто сталкиваются с ситуацией, при которой идентификация и устранение повреждения не сопровождаются исчезновением болевого синдрома. В условиях хронической боли, как правило, не прослеживается прямая связь с органической патологией, либо эта связь имеет неясный и, часто, неопределенный характер. Более того, даже в том случае, когда МРТ выявляет повреждение, распространенность таких повреждений в бессимптомной популяции ставит под сомнение их значение в развитии боли.

Все это свидетельствует о том, что психологические (эмоциональные) нарушения вносят значительный вклад в патогенез и клинические проявления хронической боли в поясничной области, и что феномен боли – это всегда многоуровневый психофизиологический процесс.

Патогенетическая классификация боли является в некотором смысле условной, поскольку в клинике нервных болезней мы часто имеем дело с сочетанными болевыми синдромами. Достаточно сложен и пока не изучен патогенез синдрома поясничных болей, в котором тесно переплетаются миогенные, сосудистые, нейрогенные и другие механизмы. Сложность строения и функционирования структур пояснично-крестцовой области, включающих кости, суставы, связки, несколько слоев мышц, периферические нервы, нервные корешки, чувствительные и вегетативные ганглии, а также спинной

мозг, может приводить к затруднению в точном установлении источника болевой импульсации.

Факторы риска болевого синдрома в нижней части спины

Все факторы риска, приводящие к болевому синдрому в пояснично-крестцовой области, можно разделить на корригируемые и некорригируемые. К некорригируемым факторам традиционно относят наследственность, возраст, пол, национальность, конституцию, которые влияют на выраженность болевого синдрома. Наследственная предрасположенность реализуется через особенности соматогенной, психогенной, гормональной, иммунологической, биохимической конституции, в т. ч. соединительной (хрящевой) ткани. Наследуются центральные и периферические механизмы построения двигательного акта. Пациенты европейского происхождения отмечают менее интенсивную боль, чем афро- или латиноамериканцы. Принято считать, что чувствительность к боли среди разных популяций возрастает с севера на юг и с востока на запад. В настоящее время перспективными являются исследования, направленные на поиск локализации и выделения «гена боли» [5].

Болевой синдром в пояснично-крестцовой области чаще всего развивается в возрасте 20–50 лет. При этом наиболее выражена боль в спине, по данным литературы, в возрасте 50–64 года. S. J. Bigos и G. E. Davis провели детальный анализ 4600 публикаций по данной теме и сделали вывод, что функциональная мышечная активность с возрастом уменьшается: в 50–60 лет – на 15%, в 60–70 лет – на 15%, а дальше – на 30% в каждом десятилетии и коррелирует с частотой боли в нижней части спины [5].

Таким образом, к корригируемым факторам относятся:

- производственные статодинамические перегрузки, особенно в неудобных позах, с воздействием вибрации и неблагоприятных метеофакторов;
- отсутствие регулярных занятий физкультурой, умеренной физической активности; резкие изменения физических нагрузок;
- эпизодические значительные физические нагрузки у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни;
- нарушение осанки (сколиоз, кифосколиоз, сутулость);
- частые простудные заболевания, ожирение, болезни желудочно-кишечного тракта и печени. По данным ряда авторов, возникновение хронической дорсалгии увеличивается пропорционально увеличению индекса массы тела ($>25 \text{ кг/м}^2$);
- злоупотребление алкоголем, курение, а также пристрастие к жареной, копченой пище, соленьям, пряностям и к продуктам, богатым пуриновыми основаниями.

Методы диагностики при хронической дорсалгии

Диагностический алгоритм выявления причин хронической боли в спине включает набор клинических, вертебро-неврологических, лабораторных и инструментальных методов обследования.

При этом первоочередная задача диагностики – выявление специфических причин хронической боли в спине. Особое внимание следует уделять исключению заболеваний, имеющих серьезный прогноз, например первичных или вторичных опухолей позвоночника. О

вероятной специфической природе хронического болевого синдрома могут свидетельствовать необычные данные анамнеза, клинические и лабораторные показатели. Наличие признаков специфического заболевания позвоночника требует проведения клинико-лабораторного и радиологического обследования, программа которого вырабатывается индивидуально, в зависимости от предполагаемой причины.

С точки зрения клинического интереса важным является определение источника боли и установление ее причины. Большинство составляющих позвоночного столба человека, за исключением костной ткани, содержит нервные окончания и может быть источником боли в спине. Свободные нервные окончания, выполняющие функцию болевых рецепторов, выявлены в капсулах апофизеальных (фасеточных) суставов, задней продольной, желтой, межостистой связках, твердой мозговой оболочке, эпидуральной жировой клетчатке, периосте позвонков, стенках артериол и вен, сосудах паравerteбральных мышц, наружной трети фиброзного кольца межпозвонковых дисков. Повреждение какой из структур вызывает клиническую картину, определяется природой и направлением воздействующих сил, положением позвоночного столба в момент повреждения и морфологическими вариантами. В патологический процесс может быть вовлечена любая из перечисленных структур соответствующего позвоночного двигательного сегмента.

Таким образом, в клинико-вертеброневрологическое обследование необходимо включать:

- оценку степени нарушения вертебродинамики и степени выраженности болевого синдрома;
- выявление двигательных, чувствительных, вегетативно-трофических расстройств;
- определение типа патобиокинематических расстройств (неоптимальный двигательный стереотип, постуральный дисбаланс мышц, гипермобильность, нестабильность и др.);
- выявление с помощью мануально-мышечного тестирования функционального блокирования ПДС и дополнительных сочленений (реберно-позвоночных, реберно-грудинных) и суставов конечностей, а также мышечно-дистонических и нейродистрофических расстройств;
- определение признаков заинтересованности спинномозговых структур (наличие в анамнезе преходящей слабости в ногах, двусторонних чувствительных, двигательных, мышечно-дистонических, рефлекторных расстройств), наличие патологических знаков и расстройств функции тазовых органов и др.;
- определение экстравертебральных факторов, формирующих клиническую картину комбинированных вертебро-висцеральных синдромов (заболевания внутренних органов);
- выявление экстравертебральных системных процессов с поражением костно-суставного и мышечно-связочного аппарата, влияющих на функциональное состояние позвоночника с формированием патобиомеханических расстройств, миоадаптивных и викарных синдромов.

К инструментальным методам диагностики относятся:

- рентгенография позвоночника с функциональными пробами (выявление степени выраженности листеза,

дегенеративно-дистрофических изменений, сколиотической деформации и др.);

- контрастная миелография (при заинтересованности спинальных структур);
- компьютерная томография позвоночника и спинномозговых структур;
- ядерно-магнитно-резонансная томография позвоночника и спинномозговых структур (деформирующий спондилез, деформирующий спондилоартроз, грыжи межпозвонковых дисков – их локализация, размеры, воздействие на корешковые и спинальные образования);
- ангиография с исследованием позвоночных и спинномозговых артерий (выявление мальформации, патологической извитости);
- реовазография с исследованием кровотока в сосудах конечностей;
- теплогграфия;
- электромиография и электронейромиография (с исследованием М-ответа, Н/Ф-рефлекса и др.).

Для исключения экстравертебрального происхождения выявленных расстройств (опухоли, воспалительные заболевания спинного мозга, оболочек и позвоночника, системные поражения соединительной ткани и костно-суставного аппарата и др.) необходимо проведение полного параклинического лабораторного исследования крови, мочи и спинномозговой жидкости.

Необходимым и немаловажным представляется скрининг психических и эмоциональных нарушений, играющих нередко ключевую роль в хронизации болевого синдрома не только у взрослых, но и у детей [6, 7]. Полезными могут оказаться специфические шкалы для выявления тревожно-депрессивных, ипохондрических расстройств и др.

Сложнее объективизировать интенсивность боли. Ее сложно измерить, потому что у каждого из пациентов свой, персонифицированный порог восприятия боли. Поэтому для комплексной объективизации боли используют анкетирование (визуальная аналоговая шкала, вербальная шкала, комплексный болевой опросник и др.), вызванные потенциалы мозга (соматосенсорные, когнитивные), количественное сенсорное тестирование, ноцицептивный флексорный рефлекс и ряд других методов [8, 9].

Лечение хронической боли

В терапии хронической боли устранение болевого синдрома – только одна из задач. Цели проводимого лечения – это расширение двигательного режима пациента, обеспечение его независимости в повседневном быту и повышение качества жизни. Важная роль принадлежит когнитивной терапии, коррекции эмоциональных нарушений, формированию уверенности пациента в доброкачественном характере заболевания и выздоровлении [10]. Необходимыми условиями также являются вовлечение пациента в лечебный процесс, повышение физической активности, выполнение адекватно подобранных физических упражнений.

При хронической боли без идентификации патофизиологических механизмов невозможно выработать оптимальную стратегию лечения [11]. Такая идентификация, в свою очередь, строится на основе знания клинических проявлений и анализа их связи с различными патофизио-

логическими механизмами, на которые можно воздействовать путем подбора патогенетически обоснованной терапии.

Задачей первого этапа лечения является адекватное обезболивание для предотвращения развития хронизации боли. На этом этапе важна ранняя и активная фармакотерапия для эффективного купирования боли оптимально подобранными лекарственными препаратами. В настоящее время для лечения хронической боли применяется трехступенчатая схема, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в 1986 г., изначально разработанная для лечения боли у онкологических больных.

Первая ступень: препараты, применяемые для лечения слабой боли с интенсивностью, оцениваемой до 3-х баллов по 10-балльной шкале визуальных аналогов.

Вторая ступень: препараты для лечения умеренной боли с интенсивностью 4–6 баллов.

Третья ступень: препараты для лечения сильной боли с интенсивностью более 7 баллов.

Суть этой методики заключается в последовательном применении анальгетиков, начиная с ненаркотических, а затем, при их неэффективности, слабых и сильных опиоидов.

На первой ступени устраняют источник боли – восстанавливают поврежденные ткани, устраняют воспаление и отек. На этом этапе эффективными препаратами являются ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ненаркотические анальгетики. При выборе лекарственного средства следует руководствоваться биодоступностью препарата, его фармакокинетикой, соотношением обезболивающего эффекта и степенью развития нежелательных лекарственных реакций, быстротой наступления, продолжительностью и степенью обезболивающего эффекта. Устранить или значительно облегчить боль необходимо не более чем за 2–3 дня.

На каждом этапе, прежде чем увеличить дозу основного анальгетика, применяют его комбинации с анальгетиками-вегетокорректорами (адьювантами). Например, при лечении невропатического хронического болевого синдрома, устойчивого к опиоидным анальгетикам, применяются в качестве адьювантов антиконвульсанты и антидепрессанты.

Необходимо придерживаться правила, что анальгетики на второй ступени лечения назначаются строго по схеме, а не по требованию. Принцип «по часам» означает, что лекарственные средства должны приниматься регулярно, с учетом времени действия препарата до возникновения боли, а не по необходимости, т. к. дозы, предотвращающие появление боли, гораздо ниже тех, которые необходимы для снятия уже возникшего болевого ощущения [12]. В качестве коанальгетиков применяются неопиоидные анальгетики центрального действия (габапентин, прегабалин, флуипиртин) и миорелаксанты (баклофен, тизанидин, толперизон).

В трудных клинических случаях, при резистентной хронической боли, рекомендуется использовать такие методы лечения, как продленная регионарная анестезия, центральная электронейростимуляция, консервативные (химическая денервация, радиочастотный нейролизис) или хирургические (хордотомия, ризотомия) методы денервации, имеющие свои преимущества и недостатки [13].

Келтикан® КОМПЛЕКС

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ
ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ

Способствует регенерации нервных волокон



Удобный режим дозирования:

1 капсула в день!

Необходим курсовой прием*

* Курс приема - 20 дней, при необходимости повторить.

СГР № RU.77.99.11.003.E.005541.04.15 от 10.04.2015 г.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Gallai V et al. Acta Neurol Scand 1992; 86:3-7; Muller D. Fortschr Med Orig. 2002; 120:131-3; Martiane T. et al. Proteomics 2012 Jan; 12(1): 145-56

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625; www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: декабрь 2016. Информация для специалистов здравоохранения. На правах рекламы



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Наряду с улучшением диагностической помощи пациентам, страдающим дорсалгией, особая актуальность заключается в грамотном подборе эффективных и безопасных лекарственных препаратов, способствующих быстрому восстановлению нарушенных функций организма. За последние десятилетия на фармацевтическом рынке появилось большое количество лекарственных препаратов, применяемых при болях в спине [14, 15]. При этом традиционно используемыми препаратами при дорсалгии остаются НПВП. В то же время около 40% пациентов с болью в спине не получают адекватного обезболивания, страдают от полипрагмазии и высокой частоты развития нежелательных лекарственных реакций при неоправданной терапии. В подобной ситуации возрастает актуальность исследования инновационных лекарственных препаратов, отвечающих высоким требованиям оптимального соотношения эффективности и безопасности, к которым следует отнести препараты для нуклеотидной терапии [16].

Нуклеотиды – это низкомолекулярные структурные элементы. Они играют фундаментальную роль в процессах метаболизма, участвуют в сохранении энергии или переносе определенных групп молекул, а также выступают в качестве внутриклеточных сигнальных белков. Кроме того, нуклеотиды являются важными компонентами нуклеиновых кислот, в частности ДНК и РНК [17].

Основная биохимическая составляющая нуклеотидов – нуклеиновые основания, сформированные кольцевыми структурами, которые, в свою очередь, образованы углеродом, азотом, производными пиримидина или пурина. К наиболее важным для построения нуклеотидов пиримидиновым основаниям относятся урацил, цитозин, тимин, к пуриновым – аденин и гуанин. Нуклеотиды могут синтезироваться некоторыми клетками организма человека, однако нейроны не имеют энергетических ресурсов для синтеза нуклеотидов и, соответственно, зависят от поступления пиримидиновых нуклеотидов извне, в особенности от экзогенного обеспечения уридинмонофосфатом [18].

Существуют два пути обеспечения нервных клеток этим субстратом. Первый – клетки тканей организма высвобождают в кровеносное русло часть образованного ими уридина. Второй – организм поглощает уридинмонофосфат из внешних источников с пищей. В обоих случаях нуклеотид попадает в кровеносное русло и транспортируется с током крови в нервные клетки.

Что касается биохимической функции нуклеотидов, то пиримидиновые нуклеотиды уридин и цитидин являются компонентами информационной, транспортной и рибосомной РНК. Через них регулируется биосинтез белка, в том числе ферментов. Они поддерживают адекватную поставку ферментов в нервные клетки и тем самым способствуют более быстрой репарации поврежденных нервов [19].

Пиримидиновые нуклеотиды выступают в роли коферментов (активаторов ферментных процессов), эффективно стимулируют синтез фосфо- и гликолипидов (или сфинголипидов), а также гликопротеинов. Эти молекулы – незаменимые структурные компоненты клеточных мембран, особенно в клетках нервной ткани. Следует отметить те необходимые для осуществления нейрорегенерации биохимические процессы, в которых нуклеотиды принимают самое активное участие:

- синтез или утилизация липидов и протеинов (возрастающая потребность в регенерации элементов мембран и аксона);
- активация транскрипции и трансляции (синтез ДНК и РНК) для стимуляции деления клеток метаболизма и регенерации периферических нервов;
- активация внутри- и внеклеточных сигналов, которые руководят комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксонам.

Нуклеотид уридинмонофосфат (состоит из урацила, моносахарида и фосфатной группы) – важнейший в метаболизме нервной ткани нуклеотид. Данный нуклеотид играет основную роль в нейрональном синтезе всех необходимых пиримидиновых нуклеотидов. Проникая через мембрану внутрь нейрона, нуклеотид быстро переходит в ди- и трифосфатнуклеотиды, которые обладают более выраженным метаболическим действием в отношении репарации нервной ткани. Таким образом, путем биохимических процессов поступивший извне в организм уридинмонофосфат метаболизируется до дальнейших нуклеотидов, которые также включаются в метаболизм и репаративные процессы.

Уридинмонофосфат (50 мг) – основной компонент препарата Келтикан® комплекс. Помимо нуклеотида в состав препарата входят также витамин B₁₂ (3 мкг) и фолиевая кислота (400 мкг). Витамин B₁₂ – необходимый кофермент различных метаболических реакций. Он вовлечен в этапы синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеиновых оснований, нуклеиновых кислот и белков. Фолиевая кислота выступает в качестве кофермента во многих каталитических реакциях, в особенности в метаболизме белка и нуклеиновых кислот, в частности вовлечена в синтез пурина, ДНК, сборку различных аминокислот. Участвует в биосинтезе нейротрансмиттеров, фосфолипидов и гемоглобина. Таким образом, Келтикан® комплекс – это внешний источник элементов, необходимых для репарации нервной ткани.

Келтикан® комплекс способствует регенерации нерва, восполняя повышенную потребность нервной ткани в синтезе или утилизации липидов и протеинов. Содержащийся в нем уридинмонофосфат активирует процессы транскрипции и трансляции в клетках нервной ткани (синтез ДНК и РНК). В результате этого стимулируются деление клеток, метаболизм и регенерация периферических нервов. Кроме того, уридинмонофосфат играет ключевую роль в процессе активации внутри- и внеклеточных сигналов, руководящих комплексным процессом миграции/адгезии шванновских клеток к аксону.

Воздействие пиримидиновых нуклеотидов, в частности, уридинмонофосфата, изучалось в условиях эксперимента и продемонстрировало достоверное влияние на структуру нервной ткани. В экспериментальном плацебо-контролируемом исследовании показано значительное увеличение площади аксона и миелиновой оболочки после 60-дневного введения нуклеотидов ($p < 0,01$). После 40-дневного введения нуклеотидов значительно возросла средняя скорость проводимости по афферентному нерву ($p < 0,01$) [20].

В другом исследовании было достоверно установлено, что уридинмонофосфат оказывает влияние на протеом линии клеток шванномы посредством P2Y-рецепторов, способствует реорганизации цитоскелета клетки, облегчая ее движение (миграцию).

По результатам ретроспективного анализа, 89% пациентов с травматическим и токсическим повреждением

нерва положительно отреагировали на применение уридина, а 50,6% сократили прием НПВП. В 65,9% случаев зафиксировано быстрое снижение интенсивности боли, а в 53,3% – повышение качества жизни [21].

Анализ научных данных показал, что применение комплекса нуклеотидов и витамина В₁₂ продемонстрировало более выраженный эффект по сравнению с изолированным приемом витамина В₁₂ в отношении выраженности боли и функциональных нарушений у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника и компрессионным синдромом [22].

В многоцентровом открытом исследовании оценивалась эффективность комбинации уридиновых нуклеотидов, фолиевой кислоты и витамина В₁₂ (Келтикан® комплекс) в качестве дополнения к стандартной терапии при периферической невропатии. Исследование охватило 76 центров первичной медицинской помощи, равномерно распределенных по континентальной Португалии и Мадейре. В исследование было включено 227 пациентов с диагнозом «болевая полиневропатия». В дополнение к обычной терапии назначался Келтикан® комплекс по одной капсуле в сутки на протяжении 60 дней. Клиническая оценка проводилась при включении в исследование и спустя 60 дней после начала курса приема. Основным инструментом для оценки динамики состояния больных явился валидированный опросник (Pain Detect Questionnaire – PDQ) [23].

Как показали результаты исследования, через 60 дней после начала приема специфического нутрицевтика Келтикан® комплекс, который дополнял основную терапию заболевания, наблюдалось отчетливое снижение интенсивности боли. Отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) ослабление интенсивности боли в данный момент (6,6–3,7 балла), наиболее интенсивной боли в течение последних недель (7,6–4,7 балла) и средней интенсивности боли в течение последних 4-х нед. (6,5–3,9 балла). Достоверно уменьшилось общее среднее значение выраженности боли, которое на исходном визите составляло $17,5 \pm 5,7$ балла, а через 60 дней – $8,8 \pm 5,2$ балла [23].

Большинство пациентов (75,6%) сократили прием сопутствующих лекарственных средств (НПВП, парацетамол, трамadol, антидепрессанты) к окончанию исследования. Это позволило не только уменьшить расходы на лечение, но и снизить риск развития побочных эффектов. Келтикан® комплекс способствовал статистически значимому уменьшению не только общей оценки по шкале PDQ, но и интенсивности боли, количества пораженных областей. Кроме того, прием данной комбинации позволил снизить дозу сопутствующих лекарственных средств [23].

Таким образом, применение физиологических пиримидиновых нуклеотидов считается одним из перспективных направлений при периферической невропатии. На фоне приема биологически активной добавки Келтикан® комплекс усиливается регенерация нервной ткани, нормализуются процессы проведения нервного импульса, значительно уменьшается выраженность болевого синдрома у больных с периферическими нейропатиями, что позволяет рекомендовать Келтикан® комплекс в качестве адъювантной терапии этой категории пациентов.

Литература

1. Mantyselka P., Kumpusalo E., Ahonen R. et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care // Ibid. 1997. Vol. 89. P 175–180.
2. Рачин А.П., Анисимова С.Ю. Дорсопатия: актуальная проблема практикующего врача // PMJ. 2012. Т. 20. № 19. С. 964–967 [Rachin A.P., Anisimova S.Ju. Dorsopatija:

- aktual'naja problema praktikujushhego vracha // RMZh. 2012. T. 20. № 19. S. 964–967 (in Russian)].
3. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза // Фарматека. 2007. № 19. С. 81 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B. Dokazatel'naja farmakoonalitika terapii osteoartroza // Farmateka. 2007. № 19. S. 81 (in Russian)].
4. Юдельсон Я.Б., Нечаев В.И. Морфофункциональные аспекты вертебронеурологии // Неврологический журнал. 2000. Т. 5. № 6. С. 33 [Judel'son Ja.B., Nechaev V.I. Morfofunkcional'nye aspekty vertebronevrologii // Nevrologicheskij zhurnal. 2000. T. 5. № 6. S. 33 (in Russian)].
5. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром // Сер. Актуальные вопросы медицины. М., 2009. 115 с. [Rachin A.P., Jakunin K.A., Demeshko A.V. Miofascial'nyj bolevoj sindrom // Ser. Aktual'nye voprosy mediciny. M., 2009. 115 s. (in Russian)].
6. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Хроническая ежедневная головная боль у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 83–85 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B. Hronicheskaja ezhdnevnoj golovnoj bol' u detej // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2005. T. 105. № 1. S. 83–85 (in Russian)].
7. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П. Особенности головной боли напряжения у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 51 [Judel'son Ja.B., Rachin A.P. Osobennosti golovnoj boli naprjazhenija u detej i podrostkov // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2003. T. 2. № 5. S. 51 (in Russian)].
8. Rachini A., Pietrella D., Lupo P., Torosantucci A., Chiani P., Bromuro C., Proietti C., Bistoni F., Cassone A., Vecchiarelli A. An antiglucan monoclonal antibody inhibits growth and capsule formation of cryptococcus neoformans in vitro and exerts therapeutic, anticryptococcal activity in vivo // Infection and Immunity. 2007. Vol. 75(11). P. 5085.
9. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Сергеев А.В. Функциональные особенности мозга (по данным динамики потенциала Р300) в процессе хронизации ГБН // Патогенез. 2005. № 1. С. 48 [Rachin A.P., Judel'son Ja.B., Sergeev A.V. Funkcional'nye osobennosti mozga (po dannym dinamiki potenciala R300) v processe hronizacii GBN // Patogenez. 2005. № 1. S. 48 (in Russian)].
10. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А. и др. Анализ антибактериальной терапии острого синусита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового исследования // Вестник оториноларингологии. 2004. № 6. С. 51 [Kozlov S.N., Strachunskij L.S., Rachina S.A. i dr. Analiz antibakterial'noj terapii ostrogo sinusita v ambulatornoj praktike: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija // Vestnik otorinolaringologii. 2004. № 6. S. 51 (in Russian)].
11. Алексеев В.В., Рачин А.П., Подчуфарова Е.В. Флупиртин (катадолон) – нестандартный подход к терапии боли // Consilium Medicum. 2009. № 2. С. 50–53 [Aleksseev V.V., Rachin A.P., Podchufarova E.V. Flupirtin (katadolon) – nestandartnyj podhod k terapii boli // Consilium Medicum. 2009. № 2. S. 50–53 (in Russian)].
12. Рачин А.П. Десять доказательств успешного применения флупиртина (катадолона) при болях в нижней части спины // Лечение нервных болезней. 2007. Т. 8. № 2. С. 21 [Rachin A.P. Desjat' dokazatel'stv uspešnogo primeneniya flupirtina (katadolona) pri boljah v nizhnej chasti spiny // Lechenie nervnyh boleznej. 2007. T. 8. № 2. S. 21 (in Russian)].
13. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П., Белогоорохов О.О. Эффективность и безопасность применения препарата нейродикловит при дорсалгии // Фарматека. 2008. № 20. С. 132–136 [Judel'son Ja.B., Rachin A.P., Belogorohov O.O. Jeffektivnost' i bezopasnost' primeneniya preparata nejrodiklovit pri dorsalgii // Farmateka. 2008. № 20. S. 132–136 (in Russian)].
14. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. 2008. № 8. С. 29–32 [Rachin A.P., Sergeev A.V. Persen: vozmozhnosti primeneniya pri trevozhnyh rasstrojstvah i narushenijah sna // Farmateka. 2008. № 8. S. 29–32 (in Russian)].
15. Рачин А.П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы // Справочник поликлинического врача. 2007. № 6. С. 64–68 [Rachin A.P. Terapija rasstrojstv sna: klassifikacionnyj i analiticheskij podhody // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007. № 6. S. 64–68 (in Russian)].
16. Wurtman R.J., Regan M., Ulus I., Yu L. Effect of oral CDP–choline on plasma choline and uridine levels in humans // Biochem Pharmacol. 2000. Vol. 60(7). P. 989–992.
17. Wattig B., Schalow G., Madauss M., Heydenreich F., Warzok R., Cervos-Navarro J. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electrophysiological and morphometrical investigations // Acta Histochem Suppl. 1992. Vol. 42. P. 333–339.
18. Martinez T., Carrascal M., Lamarca A. et al. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation // Proteomics. 2012. Vol. 12(1). P. 145–156.
19. Martinez T., Lamarca A., Casals N., Gella A. N-cadherin expression is regulated by UTP in schwannoma cells // Purinergic Signal. 2013. Vol. 9(2). P. 259–270.
20. Lamarca A., Gella A., Martinez T., Segura M., Figueiro-Silva J., Grijota-Martinez C., Trullas R., Casals N. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation // PLoS One. 2014. Vol. 9(6). P. e98998.
21. Kretschmar C., Kaumeier S., Haase W. Medical treatment of alcoholic polyneuropathy. A randomised three-armed double-blind study comparing efficacy and tolerability of two vitamin B combinations and a nucleotide combination // Fortschr Med. 1996. Vol. 32. P. 439/53–443/57.
22. Gallai V., Mazzotta G., Montesi S., Sarchielli P., Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study // Acta Neurol Scand. 1999. Vol. 86. P. 3–7.
23. Negro L., Almeida P., Alcino S. et al. Effect of the combination of uridine nucleotides, folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies // Pain Manag. 2014. Vol. 4. P. 191–196.

Острая боль в спине в практике невролога

К.м.н. Е.В. Екушева¹, к.м.н. В.Б. Войтенков²

¹ Научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

² ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Боль в спине является актуальным и широко распространенным состоянием, сопровождающимся выраженной дезадаптацией и снижением качества жизни у лиц трудоспособного возраста, что приводит к значительному социально-экономическому ущербу в большинстве развитых стран мира (до 80% всех затрат здравоохранения приходится на лечение хронической боли в спине). В статье рассмотрены принципы диагностики и ведения пациентов с острой неспецифической болью в спине. Крайне важным этапом ведения этой категории больных является своевременное и эффективное купирование острого эпизода боли в спине (после исключения потенциально опасных заболеваний и/или состояний для возникновения болевого синдрома (БС)), поскольку это позволяет увеличить объем проводимых реабилитационных мероприятий, адекватно расширить двигательный режим, сократить сроки нетрудоспособности и предотвратить хронизацию заболевания. С этой целью наиболее широко используются лекарственные средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), к которым относится селективный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид. Нимесулид (Найз®) является высокоэффективным, безопасным и хорошо переносимым препаратом, тщательно изученным в ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований и обладающим широким спектром разнообразных влияний.

Ключевые слова: боль в спине, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), нимесулид.

Для цитирования: Екушева Е.В., Войтенков В.Б. Острая боль в спине в практике невролога // РМЖ. 2017. № 9. С. 632–636.

ABSTRACT

Acute back pain in neurologist practice

Ekusheva E.V.¹, Voitenkov V.B.²

¹ Scientific Research Centre of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

² "Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases", St. Petersburg

Back pain is an actual and widespread condition, accompanied by a pronounced disadaptation and a decrease in the quality of life of people of the working-age, leading to a significant socioeconomic damage in most of the developed world (up to 80% of all health costs are attributed to the treatment of chronic back pain). The article considers the principles of diagnostics and management of patients with acute nonspecific pain in the back. An extremely important stage in the management of this category of patients is the prompt and effective relief of an acute episode of back pain (after the elimination of potentially dangerous diseases and / or conditions causing the pain syndrome), since this allows to increase the volume of rehabilitation measures, adequately expand the motor regime, shorten the period of incapacity for work and prevent the chronization of the disease. The group of non-steroidal anti-inflammatory drugs is most widely used for this purpose. This group includes the selective COX-2 inhibitor nimesulide. Nimesulide (Nise®) is a highly effective, safe and well tolerated drug, carefully studied in numerous experimental and clinical studies and possessing a wide range of diverse influences.

Key words: back pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), nimesulide

For citation: Ekusheva E.V., Voitenkov V.B. Acute back pain in neurologist practice // RMJ. 2017. № 9. P. 632–636.

Острая боль в спине является одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра данное патологическое состояние обозначается как «дорсопатия», однако в современной научной литературе в последние годы чаще употребляется термин «неспецифическая боль в спине».

Актуальность терапии этого состояния определяется его широкой распространенностью, выраженной дезадаптацией и снижением качества жизни у лиц трудоспособного возраста, что приводит к значительному социально-экономическому ущербу в большинстве развитых стран мира. В частности, боли в нижней части спины отмечаются до 80% в популяции, нарушая качество жизни у пациентов до 45 лет [1]. В США боли в спине являются 5-й по частоте

причиной среди наиболее частых причин госпитализации и 3-й – среди показаний к хирургическому лечению [1, 2].

У 80–90% больных при адекватной и своевременной терапии острая боль в спине регрессирует в течение 2–3 мес. [3, 4]. Хронизация дорсопатии отмечается у 10–20% пациентов трудоспособного возраста, именно эта группа больных характеризуется неблагоприятным прогнозом для выздоровления [4]. Следует отметить, что до 80% всех затрат здравоохранения приходится на лечение хронической боли в спине, что в 3 раза превышает затраты на терапию онкологических больных [5].

Эпидемиология боли в пояснично-крестцовой области изучена значительно лучше, что отчасти связано с меньшей распространенностью БС в шейном и грудном отделах позвоночника. Показано, что изолированная боль в верхней части спины наблюдается лишь у 15% больных [6]. При

этом наиболее часто в клинической практике (до 85% больных с болями в спине) встречаются скелетно-мышечные БС, обусловленные раздражением рецепторов фиброзного кольца, мышечно-суставных структур позвоночника и не связанные с поражением корешков [6]. Однако они могут наблюдаться и в случае рефлекторных БС при поражении корешка.

Вопросы фармакологических воздействий при болях в спине относятся к одним из самых изученных в современной доказательной медицине. Тем не менее непрерывно растущий арсенал средств и увеличение количества пациентов (идущее параллельно с нарастающим старением населения развитых стран) диктуют необходимость анализа имеющихся данных по этой теме. Так, согласно данным недавнего метаанализа литературы, ацетаминофен неэффективен при лечении боли в нижней части спины, эффективность НПВП при терапии этого состояния была меньшей в современных условиях, чем ранее описывалось, а применение бензодиазепинов при острой радикулопатии не давало адекватного клинического результата [7].

Основные принципы ведения пациентов с острой болью в спине

Тактика ведения больных с остро возникшей дорсопатией заключается в следующем: исключение потенциально опасных заболеваний и/или состояний для возникновения БС; своевременное и эффективное купирование БС, способствующее восстановлению активности пациента, адекватное расширение двигательного режима и предотвращение хронизации заболевания.

Важным этапом при обращении пациента с острой болью в спине является исключение специфического или вторичного характера патологического процесса, в основе которого могут лежать серьезные, порой опасные для жизни заболевания (табл. 1).

При анализе имеющегося БС необходимо помнить о том, что боли в спине могут быть полностью психогенными по своей природе, приводя при этом к значимому нарушению социальной адаптации, затруднению профессиональной деятельности. Среди возможных критериев, указывающих на отсутствие органической причины боли в спине и/или ее психогенный характер, рассматриваются: боль на вершине копчика; боль и онемение «во всей ноге», ощущение, что «подкашиваются ноги», а также уменьшение выраженности симптома Ласега при отвлечении внимания пациента [8].

Следует отметить отсутствие строгого параллелизма между наличием боли в спине и результатами параклинического исследования позвоночника. Диагностическая значимость результатов рентгенографии и методов нейровизуализации при болях в спине сомнений не вызывает, однако эти методы позволяют в основном оценивать анатомические, а не патофизиологические изменения [9]. В частности, методы визуализации с высокой частотой выявляют дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике даже у больных без боли в спине и наличия какой-либо неврологической симптоматики, например, по данным МРТ поясничного отдела позвоночника, асимптоматические грыжи межпозвонковых дисков выявляются у лиц до 40 лет в 30–40% случаев, а у лиц старше 60 лет – в 100% [9]. С другой стороны, наличие у пациентов с неспецифической болью в спине признаков дегенеративно-дистрофического поражения тканей позвоночника не коррелирует ни с характером боли, ни с ее интенсивностью, поэтому, несмотря

на соблазн отнести рентгенологически выявляемые признаки остеохондроза позвоночника к причине возникновения боли, до сих пор не было получено убедительных доказательств такой связи [6]. В связи с этим в современных отечественных и зарубежных методических рекомендациях по диагностике боли в спине рентгенологическое исследование не является необходимым звеном первичного обследования [6, 7, 10]. Таким образом, сами по себе, без учета клинической картины, нейровизуализационные данные редко позволяют поставить правильный диагноз, при этом рассказ больного о своем заболевании зачастую имеет не менее важное значение, чем результаты нейровизуализационного исследования [11].

Часто назначаемые неврологами при первичном обследовании пациентов с болями в спине методы нейрофизиологической диагностики, в первую очередь электромиография, имеют большую ценность в выявлении органических нарушений со стороны периферической нервной системы, в то время как их эффективность в выявлении функциональных нарушений ограничена [12]. С помощью диагностической транскраниальной магнитной стимуляции возможно исследование времени прохождения сигнала по корешку или показателя «корешковой задержки», изменение которого позволяет выявить радикулопатию или повреждение спинномозговых корешков [13].

Таблица 1. Основные признаки специфического характера боли в спине

Признаки	Особенности
Возраст дебюта болевого синдрома	До 20 и после 50 лет
Особенности болевого синдрома	– Независимость интенсивности боли от положения тела и движений (боли не уменьшаются в покое и ночью, в положении лежа, в определенных позах); – отсутствие улучшения через месяц адекватно проводимого лечения; – постепенное усиление болей; – боли сопровождаются длительной скованностью по утрам
Данные неврологического осмотра	– Болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков; – выраженная деформация позвоночника; – симптомы поражения спинного мозга (двигательные, чувствительные нарушения в проекции туловища и конечностей, тазовые расстройства); – иррадиация боли в руку или ногу вместе со снижением силы и нарушением чувствительности в зоне иннервации шейного, поясничного и крестцового корешка соответственно; – нарушение походки
Анамнез	– Травма, связь боли с травмой; – онкологическое заболевание; – употребление наркотических веществ, лечение иммуносупрессантами (в т. ч. кортикостероидами); – возникновение боли на фоне лихорадки, потливости, снижения массы тела, длительного недомогания; – выраженный остеопороз; – хронические рецидивирующие инфекционные заболевания (ВИЧ, туберкулез, герпетическая инфекция, урогенитальная инфекция и др.)
Данные параклинических методов исследования	Изменения в анализах крови, мочи

Методы визуализации и другие инструментальные и параклинические обследования, как и консультации соответствующих специалистов, рекомендуется назначать пациентам с болями в спине в неясных случаях, когда возникают подозрения на специфический характер боли, который может быть следствием опухолевого, воспалительного или травматического поражения позвоночника, инфекционных процессов, метаболических нарушений, заболеваний внутренних органов, повреждения мышц, поражения нервной системы и т. д.

Ведущее значение для постановки правильного диагноза и подбора терапии при неспецифической боли в спине имеет тщательная клиническая оценка статуса больного, в т. ч. состояния его костно-мышечной системы. В частности, при неврологическом обследовании желательно не ограничиваться осмотром только спины, следует попросить больного раздеться, обращая внимание на наличие и выраженность сколиоза; на положение таза и длину ног; на наличие сглаженности физиологического лордоза на поясничном уровне [14]. Последний симптом свидетельствует о спазмировании паравертебральных мышц на этом уровне, что подтверждается при пальпаторном исследовании. Также при осмотре пациента важно обращать внимание на возможные выпячивания на кожных покровах; изменение позы, осанки, походки, объема движений в позвоночнике, тазобедренных суставах; на степень напряжения и болезненность мышц, локализацию миофасциальных триггерных точек. При этом слабовыраженная ортопедическая симптоматика при сильных болях может служить признаком серьезной сопутствующей патологии [6]. Неврологическое обследование позволяет предположить повреждение корешков и структур спинного мозга.

Кроме того, для установления правильного диагноза существенную роль играют анамнестические сведения (включая информацию об условиях труда больного и наличии постоянного стресса), результаты физикального и параклинического обследования, а также оценка психологического состояния.

Купирование острой неспецифической боли в спине

Своевременное и эффективное купирование острого эпизода боли в спине является крайне важным этапом ведения этой категории больных, поскольку позволяет увеличить объем проводимых реабилитационных мероприятий, адекватно расширить двигательный режим и сократить сроки нетрудоспособности.

Показано, что ограничительное поведение (как интуитивно выбираемое самим больным, так и рекомендуемое врачом), как и соблюдение длительного постельного режима (более 7 сут) связано с высоким риском увеличения длительности обострения, трансформацией острой боли в хроническую и высокой вероятностью формирования депрессивных расстройств [15]. С другой стороны, существует очевидная связь между эффективностью противоболевой терапии и длительностью восстановления адекватного двигательного режима [16]. В связи с этим необходимо ориентировать пациента на максимально раннее включение в программу восстановительно-реабилитационных мероприятий, рекомендовать больному активное поведение в рамках курса восстановительного лечения, формировать позитивную мотивацию, обеспечивающую настрой

на достижение реконвалесценции и компенсацию существующего неврологического и ортопедического дефекта [16, 17].

С целью купирования БС наиболее широко используются лекарственные средства из группы НПВП. НПВП представляют собой патогенетическое средство лечения боли, связанной с патологическими состояниями, обусловленными локальными и генерализованными воспалительными реакциями, что определяет основные показания для назначения этой группы лекарственных средств в различных областях медицины – воспалительные процессы различного генеза, боль и лихорадка [13].

Возникновение и внедрение используемых сегодня препаратов из группы НПВП имеет свою историю. Более 5 тыс. лет назад в качестве обезболивающего средства при заболеваниях опорно-двигательного аппарата использовалась кора ивы [18], из которой в 1828 г. был выделен салицилин [19]. Парацетамол был синтезирован Х. Морзе в 1877 г., спустя 10 лет применен на практике Д. Мерингом, однако широкое распространение получил лишь в середине XX в. из-за ошибочно сложившегося представления о его токсичности [20]. Прототипом современных НПВП была ацетилсалициловая кислота, синтезированная Ф. Хоффманом в конце XIX в. Токсичность высоких доз препарата явилась мощным стимулом для разработки новых, «несалицилатных» НПВП, в частности диклофенака натрия в исследовательской лаборатории фирмы «Гейги» (1966) [20]. В течение последующих 10 лет были разработаны и стали использоваться применяемые сегодня индометацин, ибупрофен и напроксен [19].

В настоящее время НПВП представляют собой весьма многочисленную и неоднородную группу лекарственных средств, в основе противовоспалительного и анальгетического действия которых лежит подавление активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) и биосинтеза простагландинов. Клиническая эффективность НПВП, а также характер сопровождающих их применение побочных эффектов в значительной степени определяются основными точками приложения – способностью угнетать активность ЦОГ 1-го или 2-го типа [16]. Определенное значение имеют также особенности химической структуры препаратов, пути их метаболизма в организме, способность взаимодействовать с другими поступающими в организм химическими соединениями.

Две изоформы ЦОГ отличаются особенностями экспрессии в зависимости от состояния организма человека. В нормальных условиях ЦОГ-1 вырабатывается в большинстве тканей и принимает участие в широком разнообразии адаптационно-приспособительных реакций [16]. Противовоспалительный эффект НПВП обусловлен способностью ингибировать процессы синтеза ЦОГ-2, поскольку повышенная экспрессия именно этой изоформы наблюдается при развитии воспалительного процесса. Разработка препаратов с избирательной селективностью в отношении ЦОГ-2 обусловлена развитием побочных реакций из-за подавления физиологического фермента – ЦОГ-1, тогда как неселективные НПВП ингибируют обе изоформы ЦОГ.

Хотя на популяционном уровне все лекарственные средства из группы НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной эффективностью и токсичностью, клинический опыт свидетельствует о существенных различиях в ответе на препараты этой группы у отдельно взятых пациентов

[21]. У некоторых из них один препарат значительно эффективнее подавляет боль и воспаление или, напротив, чаще вызывает токсические реакции, чем другой. Причины этого явления до конца не ясны. Обсуждается значение индивидуальных особенностей абсорбции, распределения и метаболизма препаратов, относительное преобладание зависимых и не зависимых от блокады ЦОГ механизмов действия [21].

Одним из селективных ингибиторов ЦОГ-2 является нимесулид (Найз®), представляющий собой производное сульфонамидов. Нимесулид является высокоэффективным и хорошо изученным в ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований препаратом, обладающим широким спектром разнообразных влияний. В частности, было показано, что под действием нимесулида уменьшается продукция короткоживущего простагландина H2 с последующим значительным снижением концентрации в крови продукта его метаболизма – простагландина E2, являющегося одним из ключевых медиаторов воспаления [16]. Указанный эффект приводит к снижению активации простаноидных рецепторов EP-типа, следствием чего является наступление обезболивающего и противовоспалительного эффектов, поскольку простагландины с помощью различных механизмов повышают чувствительность первичных сенсорных нейронов к боли. Нимесулид, как и ряд других селективных ингибиторов ЦОГ-2, оказывает воздействие на различные системы организма, участвующие в инициации и/или поддержании процессов воспаления, в первую очередь предупреждении активации фибробластов.

Следует отметить, что нимесулид (Найз®) обладает рядом фармакологических эффектов, независимых от классического воздействия на ЦОГ-2. В частности, он подавляет гиперпродукцию главных провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа), снижает активность металлопротеиназ, ответственных в т. ч. за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе, оказывает антигистаминное действие [21]. Отсутствие повреждающего действия нимесулида на протеогликаны и коллаген хрящевой ткани выгодно отличает этот препарат от значительного числа НПВП и, вероятно, объясняет сохранность хрящевой ткани даже при длительном применении нимесулида [16].

Среди не-ЦОГ-2-ассоциированных эффектов нимесулида следует особо отметить способность подавлять фермент фосфодиэстеразу 4 и тем самым снижать активность макрофагов и нейтрофилов, играющих важную роль в патогенезе острой воспалительной реакции [21]. Показано, что нимесулид обладает способностью не только угнетать выработку медиаторов воспаления непосредственно в очаге поражения, но и обратимо ингибировать образование простагландина E2 в восходящих путях, проводящих болевые сигналы, в частности в спинном мозге. Благодаря оказываемым фармакологическим эффектам нимесулид угнетает образование и проведение болевой импульсации на разных уровнях ноцицептивной системы, тем самым не только купируя острую боль, но и предупреждая формирование хронического БС [21], что важно для пациентов с неспецифической болью в спине.

Показано, что неселективные представители НПВП обладают большей гастро- и гепатотоксичностью, а высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (прежде всего коксибы) чаще способствуют тромбообразованию, что может при-

Найз®



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



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

вести к кардиоваскулярным заболеваниям, например инсультам и инфарктам [22]. На протяжении последних лет накоплен значительный опыт не только эффективного применения нимесулида (Найза®) для лечения разнообразных БС, но и его высокой безопасности и хорошей переносимости пациентами даже при длительном использовании.

Так, проведенное А.Е. Каратеевым в 2009 г. исследование, посвященное ретроспективному анализу развития побочных эффектов и осложнений со стороны ЖКТ, кардиоваскулярной системы и функции печени при длительном использовании нимесулида (не менее 1 года) у 322 пациентов с ревматическими заболеваниями, не показало клинически выраженной патологии исследуемых систем по данным дополнительных лабораторных и инструментальных обследований [23]. Нимесулид (Найза®) может применяться у достаточно широкого круга пациентов, отличаясь от многих других НПВП низким риском развития осложнений со стороны ЖКТ и кардиоваскулярной системы [17, 22, 23]. К очевидным и существенным достоинствам нимесулида (Найза®) относится сочетание быстрого анальгетического эффекта (через 15–20 мин после перорального приема препарата), противовоспалительного действия, безопасности применения, хорошей переносимости и доступной цены [17].

Немедикаментозные методы лечения острой неспецифической боли в спине

Среди нелекарственных методов лечения острой боли в спине используются мануальная терапия, лечебная физкультура, иглорефлексотерапия, физиотерапия, методы социальной поддержки [3], специальные приспособления для опорно-двигательной системы или костно-мышечного аппарата [11] – ортезы; следует помнить о необходимости удобной мебели, правильной позы при сидячей работе и т. д.

Ортезы или корсеты представляют собой внешние приспособления, предназначенные для воздействия на структурные и функциональные характеристики скелетно-мышечной и опорно-двигательной системы: разгрузки, фиксации, активизации и коррекции функций поврежденного сустава или конечности. Поскольку частыми причинами для развития дорсопатии являются мышечно-тонические БС пояснично-крестцовой локализации, противоболевой эффект от использования люмбосакральных ортезов (ЛСО) вполне ожидаем. ЛСО являются одними из наиболее используемых разновидностей медицинских корсетов и применяются в комплексном лечении боли в нижней части спины или с ортопедической целью – для коррекции осанки [24]. Терапия с применением ортезов является не только эффективной, но и экономически более выгодной, нежели стандартные методы воздействия [25]. В частности, крупный метаанализ 2008 г. продемонстрировал больший эффект лечения неспецифической боли в спине с помощью ЛСО, чем сугубо медикаментозные воздействия [26]. При обращении в медицинские учреждения других стран по поводу боли преимущественно в поясничном отделе позвоночника ношение ЛСО рекомендуется в большинстве случаев (73%), причем это назначение осуществляется терапевтами первичного звена [27]. Вместе с тем использование корсета помогает уменьшить выраженность боли, однако на вероятность рецидива подобного эпизода в будущем не влияет [11].

Несмотря на очевидный клинический эффект при использовании корсетов в виде уменьшения выраженности

БС, существует устоявшееся представление об опасности развития мышечной слабости и атрофии при его длительном применении [28, 29]. В качестве возможных причин рассматриваются непосредственное механическое воздействие ортеза на прилежащие мышцы [30]. Однако крупный метаанализ (36 источников литературы), где проводилось исследование данного вопроса, не обнаружил подобной взаимосвязи [31], как и другой метаанализ, изучавший возможность негативного воздействия длительного ношения ЛСО (до полугода) на мышцы-разгибатели спины с помощью инструментальных методов обследования (УЗИ и МРТ) [30].

В последние годы при возникновении острого эпизода боли в спине достаточно широко используется метод кинезиотейпирования, позволяющий с разной степенью устранить локальную боль и мышечное напряжение [4, 7]. Также при острой неспецифической боли в спине все чаще используется терапевтическая транскраниальная магнитная стимуляция; при этом в основном применяются высокочастотные протоколы [13].

Несмотря на полное и своевременное купирование острого БС, дальнейший прогноз течения неспецифической боли в спине не всегда однозначен, поскольку даже при полном регрессе боли более чем в 50% случаев у больных отмечаются ее рецидивы [9]. Именно поэтому особое значение для предотвращения повторных болевых эпизодов придается соблюдению поведенческих рекомендаций и необходимому изменению образа жизни у пациентов с болью в спине. При этом при возникновении повторных рецидивов неспецифической боли в спине своевременный прием эффективного, безопасного и хорошо переносимого обезболивающего и противовоспалительного препарата нимесулида (Найза®) для купирования острой боли и предотвращения дальнейшей хронизации патологического процесса является патогенетически оправданным.

Литература

- Shmagel A., Foley R., Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016. Vol. 68(11). P. 1688–1694.
- Tavee J.O., Levin K.H. Low Back Pain // *Continuum (Minneapolis)*. Selected Topics in Outpatient Neurology. 2017. Vol. 23(2). P. 467–486.
- Chapman J.R., Norvell D.C., Hermes J.T. et al. Evaluating common outcomes for measuring treatment success for chronic low back pain // *Spine*. 2011. Vol. 36 (21 Suppl). P. S54–68.
- Juniper M., Le T.K., Mladi D. The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review // *Expert Opin. Pharmacother.* 2009. Vol. 10(16). P. 2581–2592.
- Buchner M., Neubauer E., Zahlten-Hinguranage A., Schiltenswolf M. Age as a predicting factor in the therapy outcome of multidisciplinary treatment of patients with chronic low back pain – a prospective longitudinal clinical study in 405 patients // *Clin. Rheumatol.* 2007. Vol. 26. P. 385–392.
- Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение. Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. 68 с. [Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. Bolevoj sindrom: patofiziologija, klinika, lechenie. Klinicheskie rekomendacii. 2-e izd., ispr. i dop. M.: IMA-PRESS, 2014. 68 s. (in Russian)].
- Chou R., Deyo R., Friedly J., et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline // *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 166(7). P. 480–492.
- Waddell G. The back pain revolution. London: Churchill Livingstone, 2004. 475 p.
- Дамулин И.В. Боль в нижней части спины: клинические особенности и обследование больных // *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2015. № 6(1). С. 9–15 [Damulin I.V. Bol' v nizhnei chasti spiny: klinicheskie osobennosti i obsledovanie bol'nyh // *Nevrologija, nejropsihiatrija i psihosomatika*. 2015. № 6(1). S. 9–15 (in Russian)].
- Chou R., Huffman L.H. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society. American College of Physicians Clinical Practice Guideline // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 147. P. 505–514.

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

Метаанализ применения ацетил-L-карнитина при диабетической периферической нейропатии

РЕЗЮМЕ

Роль дефицита ацетил-L-карнитина (АЛК) и L-карнитина (ЛК) в развитии периферической диабетической нейропатии обсуждается в литературе, но клинических подтверждений этому имеется мало.

В проведенный метаанализ включено 6 статей, в которых суммарное число больных диабетом составило 711. Данные 3-х РКИ, в которых 340 больных лечились АЛК и сравнивались с 203, получавшими плацебо, и со 115 пациентами, получавшими метилкобаламин, показали, что АЛК уменьшает болевые ощущения (СРС = -0,45; 95% ДИ: от -0,86 до -0,04; $P=0,03$; $I^2=85\%$). По сравнению с контролем добавление АЛК увеличивало как скорость прохождения импульса, так и амплитуду реакции, что было показано на примере сенсорной и моторной составляющих локтевого нерва. По сравнению с исходными показателями добавление АЛК/ЛК увеличивало скорость проведения нервных импульсов по всем исследованным чувствительным и моторным волокнам (за исключением локтевого и малоберцового нервов), а также амплитуду реакции для каждого из нервов. Неблагоприятные явления обычно ограничивались минимальными побочными эффектами.

Было доказано, что АЛК уменьшает боли, обусловленные диабетической полинейропатией, по сравнению с активным и плацебо-контролем, кроме того, при той же патологии АЛК улучшал электромиографические показатели.

Ключевые слова: ацетил-L-карнитин, нейропатия, диабет, метаанализ.

Для цитирования: Метаанализ применения ацетил-L-карнитина при диабетической периферической нейропатии (реферат) // РМЖ. 2017. № 9. С. 637–641.

ABSTRACT

Meta-analysis of the use of acetyl-L-carnitine with diabetic peripheral neuropathy

The role of deficiency of acetyl-L-carnitine (ALC) and L-carnitine (LC) in the development of peripheral diabetic neuropathy is discussed in the literature, but there is little clinical evidence for this.

The meta-analysis includes six articles, with the total number of 711 diabetic patients. Three RCTs (340 patients were treated with ALC vs. 203 placebo and 115 patients received methylcobalamine) showed that ALC reduces pain perception (SMD = 0.45; 95% CI: 0.86 to 0.04; $P = 0.03$; $I^2 = 85\%$). Compared to control, the addition of ALC increased both nerve conduction velocity and amplitude response for ulnar nerve (both sensory and motor component). Compared to baseline values, the addition of ALC/LC improved the nerve conduction velocity for all the sensory and motor nerves (except ulnar and peroneal) and the response amplitude for each of the nerves. Adverse events were usually limited to minimal side effects.

It has been proved that ALC reduces the pain caused by diabetic polyneuropathy, compared with active and placebo-controls, and improves electromyographic parameters in these patients.

Key words: Acetyl-L-carnitine, neuropathy, diabetes, meta-analysis.

For citation: Meta-analysis of the use of acetyl-L-carnitine with diabetic peripheral neuropathy // RMJ. 2017. № 9. P. 637–641.

Введение

Периферическая нейропатия — одно из частых осложнений сахарного диабета (СД), распространенность его колеблется от 12 до 50% [1]. Самой частой формой периферической нейропатии при диабете является дистальная периферическая полинейропатия, при этой форме поражаются как чувствительные, так и моторные нервные волокна [1].

Осложнения диабетической нейропатии весьма многочисленны (например, слабость и парестезия на начальных этапах, а на позднейших этапах — язвы и деформация нижних конечностей). Нередко они имеют результатом инвалидизацию и плохое качество жизни [2], что связано прежде всего с болью — типичной жалобой при диабетической нейропатии [1].

Облегчение симптоматики диабетической сенсорной нейропатии представляет собой непростую задачу для врачей, причем терапевтический арсенал ограничивается обычно оптимизацией контроля над уровнем глюкозы и применением обезболивающих препаратов [3, 4]. Справиться с симптомами такими методами зачастую не удается, ведь они не связаны с патогенезом диабетической нейропатии. Хотя этот патогенез полностью не изучен, но, как представляется, один из главных механизмов заключается в сниженной доступности ацетильных остатков, необходимых для синтеза холина [5]. Фактором, запускаю-

щим этот механизм, считается дефицит ацетил-L-карнитина (АЛК) и L-карнитина (ЛК) [6], причем было показано, что недостаточное количество АЛК приводит к повреждению миелиновой оболочки [7]. В моделировании на животных обнаружено, что экзогенно вводимый АЛК повышает содержание артемина и усиливает экспрессию фактора роста нервов (ФРН) [8, 9], способствует антиоксидантной активности [10] и проницаемости мелких сосудов для белков [11], индуцирует долговременную увеличивающую регуляцию пресинаптических рецепторов mGlu2 [12]. Таким образом, добавочное количество АЛК оказывает нейропротективное, нейротрофическое и анальгезирующее воздействие на периферическую нервную систему [12, 13].

Что касается людей, то в методических разработках клиники «Мейо» АЛК рассматривается как средство первого уровня при лечении нейропатической боли [14], и недавний метаанализ подтвердил, что прием АЛК смог облегчить болевые ощущения у людей, страдающих периферической нейропатией [15]. Хотя эта работа позволила пополнить наши знания по данной важной теме, но оставались существенные недоработки. Так, авторы рассматривали все виды нейропатии вместе (хотя патогенез у них разный), кроме того, они не исследовали влияние АЛК на показатели электромиографии (ЭМГ), самого распростра-

ненного метода для распознавания и оценки выраженности периферической полинейропатии [1].

Формирование метаанализа

Систематический обзор был проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA [16] и MOOSE [17] и следовал структурированному, но неопубликованному протоколу. Критериями включения в данный метаанализ были:

- РКИ или исследования с оценками до и после воздействия;
 - у больных диабетом, включенных в исследование, нейропатия должна была быть подтверждена ЭМГ;
 - изучалось влияние, оказываемое применением карнитина (независимо от пути введения);
 - фиксировались характеристики боли (обусловленной нейропатией) и/или параметры ЭМГ.
- Исследования исключались, если:
- в них не изучались люди;
 - оценивалось влияние карнитина на другие причины нейропатической боли (например, боль в результате химиотерапии);
 - среди субъектов исследования были больные диабетом, у которых отсутствовала нейропатия.

Итоговые показатели

Первым результатом, который выявлялся, было изменение в восприятии боли, что оценивалось в динамике с применением общепринятых шкал (таких как визуальная аналоговая шкала (ВАШ)) как у субъектов, получавших АЛК, так и в группе контроля.

Параметры ЭМГ мы обозначили как результаты второго ряда. К ним относились скорость проведения и амплитуда реакции, что конкретно отображалось в виде отличий исходного и итогового показателя (до и после воздействия АЛК) от таких же параметров в группе контроля; в исследованиях, где больным давались только АЛК/ЛК, итоговые данные сравнивались с начальными.

Количественная оценка качества включала адекватность рандомизации (2 балла), обеспечение слепоты исследования (2 балла), описание случаев выхода из исследования (1 балл). Итоговое значение менее 3-х (при максимально возможных 5 баллах) обычно означает низкое качество работы с высоким риском системных ошибок [18]. Качество, оцененное по шкале Jadad [19], указывает на низкий риск систематических ошибок.

Синтез данных и статистический анализ

Все вычисления выполнялись с применением всестороннего метаанализа (СМА) и методики Revman 5.3. Если были известны итоговые показатели хотя бы 2-х исследований, они подвергались метаанализу, если же исследование было единичным, то его данные мы включали в описательную часть результатов. Когда в какой-либо работе проводилось несколько измерений в динамике, то для анализа бралось последнее из них.

При первом анализе пациенты, получавшие АЛК, сравнивались с группой контроля по параметрам шкал боли. Проводилось сравнение группы АЛК и плацебо по разнице средних значений, полученных при наблюдении в динамике, при этом использовалась стандартная разница средних (СРС) с 95% доверительными интервалами (ДИ), применялась модель «случайность – эффект» [20].

Второй анализ (в отношении ЭМГ) проводился по тем же принципам при рассмотрении пациентов, получавших АЛК при РКИ. Что касается исследований, в которых все больные получали АЛК/ЛК, то оценка ЭМГ ограничивалась сравнением итоговых значений с исходными. Для количественной оценки ЭМГ привлекались как РКИ, так и описательные исследования.

Гетерогенность исследований определялась статистическими методами через I^2 и Chi^2 . На случай существенной гетерогенности ($I^2 \geq 50\%$, $p < 0,05$) и для итоговых показателей из 5 или более исследований мы планировали провести анализ метарегрессии. Но для всех итоговых показателей не удалось собрать соответствующего числа работ.

Систематические ошибки публикаций оценивались путем вычисления по формуле тенденциозности Эггер и визуальной оценки воронкообразных распределений [21]. Чтобы сделать вывод о систематических ошибках публикации, мы пользовались принципом «стричь и наполнять», согласно которому уровни результатов разных исследований должны распределяться на графике близко к оси воронки. Если же выявляется асимметрия, то проводится проверка на потенциальную значимость неопубликованных данных [21]. Для всех оценок статистически существенным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты поиска источников

Суммарное число статей, выданных поисковыми системами, составило 230 (после исключения дубликатов). После дальнейшего исключения 218 из них на основании данных в названии или в резюме (главным образом из-за того, что в них не изучались субъекты с диабетической нейропатией) 12 статей были отобраны для ознакомления с полным текстом. В конце концов 6 статей [22–27] были включены в общие оценки по качеству, а 5 [23–27] – в количественный анализ. Из включенных статей 3 содержали описание РКИ [23–25] (рис. 1).

Все исследования включали 711 больных с диабетом, страдавших периферической нейропатией.

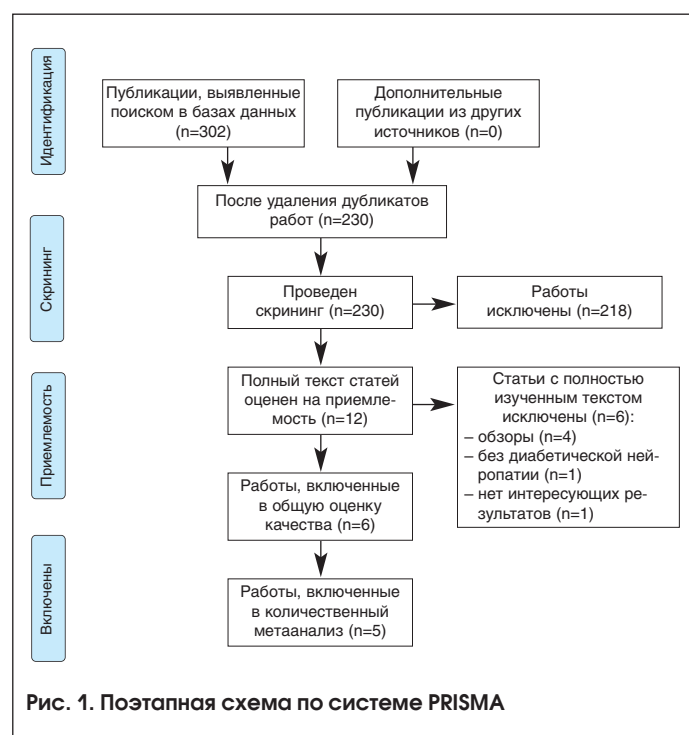


Рис. 1. Поэтапная схема по системе PRISMA

Число больных в 3-х РКИ метаанализа составило 658. Из пациентов 3-х РКИ 340 лечились АЛК (средний возраст – 57,8 года), а 318 больных группы контроля (средний возраст – 57,8 года) получали плацебо (n=203) или метилкобаламин (n=115). Все 3 исследования включали больных как с 1-м, так и со 2-м типом СД, которым параллельно проводилось лечение пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Средний срок отслеживания в динамике составил 48 нед. (разброс – 24–52).

Метаанализ влияния АЛК на боль

В таблице 1 приведены данные о влиянии АЛК на боль у пациентов с диабетической нейропатией. В 2-х исследованиях [23, 25] болевые ощущения оценивались с помощью ВАШ, а во 2-м исследовании [24] применена балльная оценка симптомов нейропатии. В целом АЛК существенно уменьшил болевые ощущения у 340 пациентов, в сравнении с 318 контрольными субъектами, 203 из которых получали плацебо, а 115 — метилкобаламин (всего 4 когорты в 3-х РКИ [23–25]; СРС = -0,45; 95% ДИ: от -0,86 до -0,04; $p = 0,03$; $I^2 = 85\%$).

Хотя данные были гетерогенными, метарегрессивный анализ не представлялся возможным из-за ограниченного числа доступных исследований, в то время как уровень систематических ошибок публикаций был низким (показатель таких ошибок по Эггеру = 0,78; $p = 0,48$).

Метаанализ действия АЛК и АЛК/ЛК на электромиографические параметры

Во всех работах (кроме одной [22]) сообщалось о влиянии АЛК/ЛК на показатели ЭМГ.

В таблице 2 приводится метаанализ параметров ЭМГ в 2-х исследованиях, результаты представлены в виде сравнения больных, которые получали АЛК, с группами контроля. Применение АЛК улучшило нервную проводимость по волокнам локтевого нерва – как по чувствительным (СРС = 0,60; 95% ДИ: 0,35 – 0,86, $p < 0,0001$; $I^2 = 94\%$), так и по моторным (СРС = 0,67; 95% ДИ: 0,43 – 0,91, $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$). Были отмечены такие же положительные сдвиги как для чувствительной, так и для моторной части локтевого нерва после проведения анализа амплитуды реакции как итогового показателя. Кроме того, АЛК увеличил амплитуду реакции моторной части срединного нерва, что отражено в таблице 2. За исключением отдельных случаев, гетерогенность была высокой. Анализ в отношении систематических ошибок публикаций был невозможен по причине малого количества наблюдений для каждого итогового показателя.

В таблице 3 представлены результаты метаанализа параметров ЭМГ, рассчитанных как разница между исходными значениями и данными наблюдения в динамике после применения АЛК/ЛК. По показателю скорости проведения импульса АЛК/ЛК оказал существенное благотворное влияние

Таблица 1. Действие ацетил-L-карнитина (АЛК) на нейропатическую боль в рандомизированных контролируемых исследованиях

Исследование или подгруппа	Группа АЛК			Контроль			Относительная величина	Стандартная разница средних ОД, случайность, 95% ДИ
	В среднем	СР	Всего	В среднем	СР	Всего		
De Grandis, 2002	-1,93	2,09	95	-0,35	1,1	104	25,8%	-0,95 [-1,25, -0,66]
Li, 2016	-2,35	2,23	117	-2,11	2,48	115	26,6%	-0,10 [-0,36, 0,16]
Sima, UC, 2005	-2,53	2,875	70	-0,972	3,112	48	23,9%	-0,52 [-0,89, -0,15]
Sima, UCE, 2005	-2,175	3,458	58	-1,451	2,749	51	23,8%	-0,23 [-0,61, -0,15]
Всего (95% ДИ)			340			318	100,0%	-0,45 [-0,86, -0,04]
Гетерогенность: $\text{Tau}^2 = 0,15$; $\text{Chi}^2 = 19,82$, $\text{df} = 3$ ($p = 0,0002$); $I^2 = 85\%$ Тест на общий эффект: $Z = 2,15$ ($p = 0,03$)								

ДИ — доверительные интервалы, ОД — обратная дисперсия, СР — стандартная разница.

Таблица 2. Данные электромиографии в исследованиях, изучавших роль ацетил-L-карнитина, в сравнении с контролем

Показатели	Метаанализ				Гетерогенность I²
	СРС	95% ДИ		p	
Скорость проводимости по нерву (м/с)					
ЧВ срединного нерва	0,26	-0,58	1,09	0,55	80
ЧВ локтевого нерва	0,60	0,35	0,86	<0,0001	94
ЧВ икроножного нерва	0,56	-0,09	1,21	0,09	75
МВ срединного нерва	0,45	-0,20	1,10	0,18	63
МВ локтевого нерва	0,67	0,43	0,91	<0,0001	0
МВ малоберцового нерва	0,83	-0,20	1,85	0,11	94
Амплитуда реакции (для ЧВ — мкВ, для МВ — мВ)					
ЧВ срединного нерва	0,67	-0,89	2,23	0,40	93
ЧВ локтевого нерва	0,99	0,72	1,26	<0,0001	93
ЧВ икроножного нерва	0,71	-0,66	2,07	0,31	93
МВ срединного нерва	0,89	0,42	1,36	<0,0001	0
МВ локтевого нерва	0,74	0,46	1,03	<0,0001	0
МВ малоберцового нерва	0,49	-0,57	1,54	0,37	85

ДИ — доверительный интервал, ЧВ — чувствительные волокна, МВ — моторные волокна. Жирный шрифт указывает на статистически значимые результаты (значения $p < 0,05$). Все данные взяты из двух исследований [21, 22].

на чувствительные волокна всех 3-х изученных нервных стволов, при этом разброс СРС составлял от 0,76 м/с для срединного нерва (95% ДИ: 0,50–1,02; 3 исследования, 122 участника) до 1,01 м/с для икроножного нерва (95% ДИ: 0,74–1,29; 3 исследования; 124 участника). Аналогичные данные получены для моторных волокон срединного нерва (СРС = 0,54 м/с; 95% ДИ: 0,25–0,83; 4 исследования, 124 участника) и большеберцового нерва (СРС = 0,49 м/с; 95% ДИ: 0,18–0,79; 3 исследования, 86 участников) (табл. 3).

Для всех этих результатов гетерогенность была низкой (что видно по $I^2 < 50\%$), а системная ошибка публикаций была маловероятной, кроме моторной составляющей локтевого нерва, но процедура «стричь и наполнять» не изменила наши результаты.

Представляется, что действие АЛК/ЛК на амплитуду реакции сравнимо с эффектами в отношении скорости нервной проводимости. АЛК и ЛК оказались способны увеличить амплитуду реакции для всех изученных чувствительных нервов (с разбросом СРС от 0,79 мкВ для икроножного нерва до 1,04 мкВ для срединного нерва) и для всех моторных нервов (СРС от 0,60 мВ для малоберцового до 0,74 мВ для большеберцового нерва), за исключением срединного нерва. Однако после «состригания» результатов одного из исследований слева от средней этот результат также становится статистически существенным (СРС = 1,46 мВ; 95% ДИ: 0,24–2,69) (табл. 3).

По контрасту с данными о скорости проводимости гетерогенность для амплитуды реакции была в целом высокой ($I^2 > 70\%$) для всех анализируемых результатов.

Наконец, Sima et al. в своем исследовании [25] показали несущественное влияние АЛК на показатели ЭМГ при сравнении с плацебо, но они не представили изменения показателей после применения АЛК в сравнении с исходными. Тем не менее в этом исследовании [25] были обнаружены

существенное увеличение числа волокон икроножного нерва наряду с кластерами восстанавливающихся нервных волокон, а также улучшение восприятия вибрации.

Неблагоприятные эффекты

Как показывает дополнительная таблица 3, в РКИ не было отмечено серьезных неблагоприятных явлений (таких как смерть, сердечно-сосудистые нарушения) после лечения АЛК/ЛК. В одном исследовании [25] в группе плацебо чаще, чем в группе АЛК/ЛК, возникали некоторые неврологические симптомы (боль, гиперестезия и парестезия). При этом во всех работах констатировалось, что у пациентов, принимавших АЛК/ЛК, отмечались некоторые незначительные желудочно-кишечные побочные явления, например, рвота или тошнота.

Обсуждение

Проведенный систематический анализ включал 3 РКИ, 3 описательных исследования по боли и 2 исследования по ЭМГ. Общее число больных диабетом, охваченных этими работами, составило 711. Было показано, что АЛК может снижать болевые ощущения и улучшать ЭМГ-параметры у больных диабетом, страдающих периферической нейропатией, по сравнению с контролем. Если проводить сравнение с исходным уровнем, то применение АЛК/ЛК способно улучшить параметры ЭМГ.

Относительно данных групп контроля следует отметить, что применение АЛК приводит к существенному снижению болевых ощущений у пациентов с диабетической нейропатией. Считается, что механизм этого обезболивающего эффекта связан с ацетилированием и активацией транскрипции NF- κ B. Промотором данного процесса выступает АЛК, который является донором ацетильных групп [12, 28]. Эта активация имеет отношение к активации экспрессии рецепторов mGlu-2, которые связывают глутамат в синапсах дорсальных рогов,

Таблица 3. Данные электромиографии из исследований, изучавших изменения под действием ацетил-L-карнитина и L-карнитина относительно исходных значений

Показатели	Число исследований (ссылки)	Число больных	Метаанализ			Гетерогенность	Системная ошибка публикации			КИБ (n)
			СРС	95% ДИ	p		I²	Ошибка по Эггеру и значение p	«Стричь и наполнять» (95% ДИ) («сострижено»)	
Скорость проводимости по нервам (м/с)										
ЧВ срединного нерва	3 [21, 22, 24]	122	0,76	0,50	1,02	< 0,0001	0	1,90; 0,12	0,66 (0,44–0,89) [2]	24
ЧВ локтевого нерва	3 [21, 22, 24]	119	0,89	0,53	1,26	< 0,0001	44	3,22; 0,79	Без изменения	31
ЧВ икроножного нерва	3 [21, 22, 24]	118	1,01	0,74	1,29	< 0,0001	0	-3,10; 0,72	Без изменения	38
МВ срединного нерва	4 [21, 22, 24, 25]	124	0,54	0,25	0,83	< 0,0001	18	-1,58; 0,55	0,45 (0,17–0,73) [1]	12
МВ локтевого нерва	4 [21, 22, 24, 25]	189	0,48	-0,11	1,07	0,10	85	-7,80; 0,03	Без изменения	25
МВ большеберцового нерва	3 [22, 24, 25]	86	0,49	0,18	0,79	0,002	0	1,70; 0,05	0,42 (0,17–0,66) [2]	5
МВ малоберцового нерва	4 [21, 22, 24, 25]	192	0,62	-0,27	1,50	0,17	94	-9,81; 0,29	Без изменения	42
Амплитуда реакции (для ЧВ — мкВ, для МВ — мВ)										
ЧВ срединного нерва	3 [21, 22, 24]	102	1,04	0,12	1,95	0,03	86	-2,37; 0,76	Без изменения	32
ЧВ локтевого нерва	3 [21, 22, 24]	149	0,85	0,04	1,65	0,04	89	-7,98; 0,33	Без изменения	40
ЧВ икроножного нерва	4 [21, 22, 24, 25]	129	0,79	0,19	1,40	0,01	81	-11,8; 0,11	Без изменения	37
МВ срединного нерва	4 [21, 22, 24, 25]	90	1,09	-0,16	2,33	0,09	93	5,01; 0,72	1,46 (0,24–2,69) [1]	36
МВ локтевого нерва	4 [21, 22, 24, 25]	156	0,72	0,26	1,19	0,002	71	-5,12; 0,14	Без изменения	36
МВ большеберцового нерва	3 [22, 24, 25]	91	0,74	0,11	1,34	0,02	74	-8,59; 0,23	Без изменения	16
МВ малоберцового нерва	4 [21, 22, 24, 25]	125	0,60	0,04	1,16	0,04	76	1,50; 0,76	Без изменения	15

ДИ — доверительный интервал, ЧВ — чувствительные волокна, МВ — моторные волокна; КИБ — классический показатель бесперебойности (число необходимых статей для опровержения систематической ошибки). Жирный шрифт указывает на статистически значимые результаты (значения $p < 0,05$).

что ведет к снижению болевой гиперчувствительности [12, 28]. Как ранее сообщалось в метаанализе Li et al. [15], влияние АЛК на нейропатическую боль сильнее при диабете, чем при других патологических процессах. Согласно одной из гипотез, влияние глутамата при диабете более выражено, чем при нейропатиях иного происхождения [29, 30]. Этим и объясняется усиленный эффект АЛК.

Описательные исследования показали, что ЛК может улучшить показатели ЭМГ, это подтверждает нейротропный эффект карнитина, который дополняет роль АЛК как донора ацетильных групп. Неясно, почему в отношении одних нервов наблюдается эффект от применения ЛК, в отношении других – нет, и нужны дальнейшие исследования, чтобы разрешить эту проблему.

Метаанализ продемонстрировал также способность АЛК/ЛК существенно повышать скорость нервной проводимости и амплитуду сигнала в нервах верхних и нижних конечностей. При ЭМГ выявляется латентность – время, необходимое для того, чтобы после действия раздражителя возник вызванный потенциал. Это время отражает проводимость по самым быстрым волокнам. Пиковая латентность отражает латентное время для большинства аксонов и измеряется по моменту пиковой активности. Показатели латентности и пиковой латентности зависят от миелинизации нерва [31]. Уменьшение амплитуды реакции обычно отражает потерю аксонов [31]. Скорость проводимости также зависит от состояния миелинизации, и она часто бывает сниженной при болезнях, затрагивающих миелинизацию нервов, хотя некоторое количество миелинизированных аксонов зачастую остается интактным [31]. С молекулярной точки зрения, есть данные, что АЛК усиливает экспрессию ФРН и его рецепторов, способствует восстановлению нервов, уменьшает дегенерацию миелина и в конечном счете улучшает структуру и функцию нерва [8, 14, 32]. Все эти факторы, вероятно, способствуют влиянию АЛК на параметры ЭМГ.

В литературе описано очень мало случаев побочных эффектов от применения АЛК. Во всех 3-х РКИ [23–25] зафиксирована одинаковая частота побочных эффектов в группах АЛК и в контроле, а в единственном описательном исследовании, касавшемся побочных эффектов, только у 2-х участников отмечены такие эффекты, но они не привели к прекращению приема этого дополнительного средства.

Итак, исследование продемонстрировало, что АЛК эффективно снижает боль, обусловленную диабетической нейропатией, по сравнению с группами активного или плацебо-контроля. Более того, получены данные в пользу улучшения параметров ЭМГ под действием АЛК, и это относится как к чувствительным, так и к двигательным волокнам и выявляется при сравнении с группой контроля. Аналогичная зависимость обнаружена для ЛК по сравнению с исходными показателями. Требуются дальнейшие РКИ для подтверждения этих данных, в частности, это касается параметров ЭМГ в сравнении с группами плацебо.

Реферат подготовлен редакцией «РМЖ» по материалам статьи N. Veronese et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis // Eur Geriatr Med. 2017. Vol. 8(2). P. 117–122.

Карницетин®

ацетилкарнитин



- Улучшает утилизацию глюкозы и энергообмен в нейронах
- Увеличивает скорость проведения и амплитуду нервного импульса
- Оказывает анальгезирующее действие при нейропатиях
- Защищает миелиновую оболочку, активизирует фактор роста нерва



Per. № ЛСР-000167/08

Приоритетные направления в формировании болезнь-модифицирующей комплексной терапии хронических болевых синдромов в неврологии

Профессор Е.Р. Баранцевич, профессор С.А. Живолупов, к.м.н. И.Н. Самарцев

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Хронические болевые синдромы (ХБС) занимают одно из центральных мест в структуре клинического симптомокомплекса различных заболеваний и травм нервной системы. Современная доктрина обезболивающей терапии построена на данных фундаментальных исследований, посвященных нейрофизиологическим механизмам боли, и направлена на необходимость формирования болезнь-модифицирующих лечебных комплексов. В связи с этим оптимизация медицинской помощи больным с ХБС подразумевает углубленный топико-нозологический анализ боли с использованием новейших диагностических комплексов. Значительную долю среди медицинских препаратов, предназначенных для фармакотерапии ХБС, занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). НПВС отличаются друг от друга прежде всего степенью безопасности, например, способностью вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и кардиоваскулярные осложнения. Ацеклофенак – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, что делает его использование целесообразным в неврологической практике. В статье подробно рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики боли в спине, статистические данные относительно этиологии ХБС, патогенеза болевого синдрома и связи клинических симптомов с предполагаемыми механизмами возникновения невропатической боли. В настоящем обзоре приведены основные данные, касающиеся механизмов хронизации боли и предпосылок для рационального комбинирования лекарственных средств из различных фармакологических групп.

Ключевые слова: хроническая боль, ноцицептивная афферентация, нестероидные противовоспалительные средства, ацеклофенак (Аленталь®).
Для цитирования: Баранцевич Е.Р., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Приоритетные направления в формировании болезнь-модифицирующей комплексной терапии хронических болевых синдромов в неврологии // PMJ. 2017. № 9. С. 642–647.

ABSTRACT

The priorities in the formation of disease-modifying complex therapy of chronic pain syndromes in neurology
Barantsevich E.R., Zhivolupov S.A., Samartsev I.N.

The First St. Petersburg State medical University named after acad. I.P. Pavlov
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

Chronic pain syndromes (HPS) take one of the central places in the structure of the clinical symptom complex of various diseases and traumas of the nervous system. The modern doctrine of analgesic therapy is based on the data of fundamental research on the neurophysiological mechanisms of pain, and is aimed at the need to form disease-modifying therapeutic complexes. In this regard, optimization of medical care for patients with HPS implies an in-depth topical-nosological analysis of pain using the newest diagnostic complexes. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) form a significant part of the medicines intended for pharmacotherapy of HBS. The main difference between NSAIDs is their safety (complications from the gastrointestinal tract and cardiovascular complications). Aceclofenac is a drug with a moderate selectivity for COX2, which makes its applicable in neurological practice. The article discusses in detail the issues of differential diagnosis of back pain, statistical data on the etiology of HPS, the pathogenesis of pain syndrome and the connection of clinical symptoms with the alleged mechanisms of neuropathic pain. This review provides basic data on the mechanisms of chronic pain and the prerequisites for the rational combination of drugs from different pharmacological groups.

Key words: chronic pain, nociceptive afferentation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac (Alental®).

For citation: Barantsevich E.R., Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. The priorities in the formation of disease-modifying complex therapy of chronic pain syndromes in neurology // PMJ. 2017. № 9. P. 642–647.

Боль – один из самых трудно интерпретируемых клинических феноменов, встречающихся в медицинской практике. Даже определение боли – «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1], предложенное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 1994 г., не может быть основополагающим для практикующего врача потому, что оно не дает ему ключ к правильному истолкованию болевого ощущения в рамках конкретных нозологических форм, ко-

торые являются обязательным ориентиром для эффективной помощи пострадавшим; поскольку лечить целесообразно по принципу причинно-следственной обусловленности не боль, а заболевание, приведшее к ее возникновению.

На кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 2009 г. в научной и практической деятельности используется следующее определение: «боль – мультисистемная реакция организма, протекающая в рамках физиологических (защитный рефлекс) или патофизиологических (один из синдромов какого-либо заболевания) процессов и направленная на восстановление

гомеостаза или реализацию патологической доминанты». Как следует из него, необходимо различать физиологическую (сигнальную – «спасительную» от жизненно опасных повреждений организма; это, как правило, острая боль) и патологическую (это преимущественно хроническая боль, дестабилизирующая организм) [2].

В связи с этим у врача, анализирующего конкретную клиническую ситуацию, в которой присутствует или доминирует болевой синдром, возникает необходимость в проведении дифференциально-диагностических исследований, что позволит избежать врачебных ошибок.

Именно поэтому особую актуальность приобретает проблема систематизации болевых синдромов для формирования их универсальной классификации на основе нейрофизиологического анализа болевого трафика, в то время как разделение болевых синдромов на ноцицептивные, невропатические, психогенные и смешанные упрощает диагностический алгоритм и уводит клинициста от необходимости топической диагностики заболевания, вызвавшего возникновение болевого феномена. Поэтому в соответствии с требованиями классической неврологии хронические болевые синдромы (ХБС) подлежат стандартному клиническому анализу, который позволяет осуществлять топическую и нозологическую диагностику так же, как и для других болевых синдромов (табл. 1).

В структуре ХБС преобладают дорсопатии (78%); на 2-м месте по частоте встречаемости находятся дисметаболические полиневропатии (алкогольные, диабетические, др.) – 10%; на 3-м – моно- и мультиневропатии, вызванные инфекционными заболеваниями (постгерпетическая невропатия и др.) и травмами периферической нервной системы – 8%; на 4-м – боли, обусловленные заболеваниями ЦНС (последствия острых нарушений мозгового кровообращения, сирингомиелия и др.) и травмами головного и спинного мозга – 4%.

Преобладание болей периферического генеза в структуре ХБС косвенно указывает на ведущую роль сегментарного аппарата спинного мозга в патогенезе болевых синдромов. Тем

не менее идентификация патофизиологических механизмов боли в каждом конкретном случае крайне затруднительна. Поэтому во врачебной практике целесообразно использовать клинико-функциональные критерии (локализация, характер, продолжительность, сопутствующие симптомы) для дифференциации БС с целью совершенствования тактики патогенетической терапии (табл. 2) [3].

Первичный анализ болевой импульсации происходит в спинном мозге (рис. 1). Нейроны спинного мозга представляют собой «модуль первичного рефлекторного анализа» ноцицептивной импульсации, где, с одной стороны, возникает двигательная, висцеральная и вазомоторная реакции на боль, а с другой стороны, формируются восходящие пути болевой импульсации. Ноцицептивные С-волокна (красного цвета на рис. 1) заканчиваются на нейронах верхних пластинок (нейрон оранжевого цвета), имеющих связи с таламусом, в то время как немиелинизированные А-волокна (синего цвета) доходят до глубже лежащих пластинок. Нейроны второго порядка имеют непосредственную синаптическую связь как с ноцицептивными терминалями, так и с миелинизированными А-волокнами (неноци-

Таблица 2. Связь клинических симптомов и предполагаемых механизмов их возникновения у пациентов с невропатическими болями (3)

Клинические симптомы	Патофизиологические механизмы
Длительная жгучая боль	Нарушение центрального тормозного контроля, центральная сенситизация, эктопические разряды
Стреляющая, пронзающая боль	Эктопические разряды
Парестезия	Эктопические разряды, центральная сенситизация
Гипералгезия	Центральная сенситизация, вызванная усилением ноцицептивной афферентации
Аллодиния	Нарушения центрального торможения, центральная сенситизация, сенситизация ноцицепторов

Таблица 1. Дифференциальная диагностика болей в спине

Заболевания	Особенности
Неспецифическая боль, вызванная механическими причинами: заболевания и повреждения костно-суставного и мышечно-связочного аппаратов	Боль локализуется в лумбосакральной области, нет корешковых симптомов
Ишиалгия (чаще грыжа диска L4-L5 и L5-S1)	Корешковые симптомы со стороны нижних конечностей, положительный тест с поднятием выпрямленной ноги (прием Ласега)
Перелом позвоночника (компрессионный перелом)	Предшествующая травма, остеопороз
Спондилолистез (соскальзывание тела вышележащего позвонка, чаще на уровне L5-S1)	Физическая нагрузка и занятия спортом – частые провоцирующие факторы; боли усиливаются при разгибании спины; рентгенография в косой проекции выявляет дефект межсуставной части дужек позвонка
Злокачественные заболевания (миеломная болезнь), метастазы	Необъяснимая потеря массы тела, лихорадка, изменения при электрофорезе белков сыворотки, злокачественные заболевания в анамнезе
Заболевания соединительной ткани	Лихорадка, увеличение СОЭ, антинуклеарные антитела, склеродерма, ревматоидный артрит
Инфекции (дисцит, туберкулез и остеомиелит позвоночника, эпидуральный абсцесс)	Лихорадка, введение препаратов парентерально, туберкулез в анамнезе или положительная туберкулиновая проба
Аневризма брюшного отдела аорты	Больной мечется, боли не уменьшаются в покое, пульсирующая масса в животе
Синдром «конского хвоста» (опухоль, срединная грыжа диска, кровоизлияние, абсцесс)	Задержка мочи, недержание мочи или кала, седловидная анестезия, выраженная и прогрессирующая слабость нижних конечностей
Гиперпаратиреоз	Постепенное начало, гиперкальциемия, камни в почках, запоры
Анкилозирующий спондилит	В большинстве случаев мужчины 3-го десятилетия жизни, утренняя скованность, положительный HLA-B27 антиген, увеличение СОЭ
Нефролитиаз	Коликообразные боли в боковых отделах с иррадиацией в пах, гематурия, невозможность найти удобное положение тела

цептивными) (нейрон голубого цвета). В норме ингибирующее влияние на нейроны второго порядка оказывается через ГАМК-эргические вставочные нейроны (зеленого цвета) и систему нисходящего модулирующего контроля (аксоны зеленого цвета). Глиальные клетки спинного мозга (коричневого цвета) также участвуют в регуляции их активности.

Далее ноцицептивная афферентация проецируется в головной мозг по функционально различным системам. Одна из них является традиционным боковым спиноталамическим трактом, состоящим из миелинизированных быстропроводящих толстых волокон, активация которых обеспечивает ощущение острой боли. Эта система позволяет точно различать, где и в какой момент времени произошло повреждение, насколько оно опасно для организма. Другая система формирует «медленный» путь болевой импульсации и называется мультисинаптической восходящей или спиноретикулодизэнцефальной и состоит из безмиелиновых медленно проводящих волокон, при возбуждении которых возникает разлитая ноющая боль [1, 2, 4].

При заболеваниях периферических и центральных образований нервной системы происходят следующие типовые патофизиологические изменения: активация «молчащих» ноци-

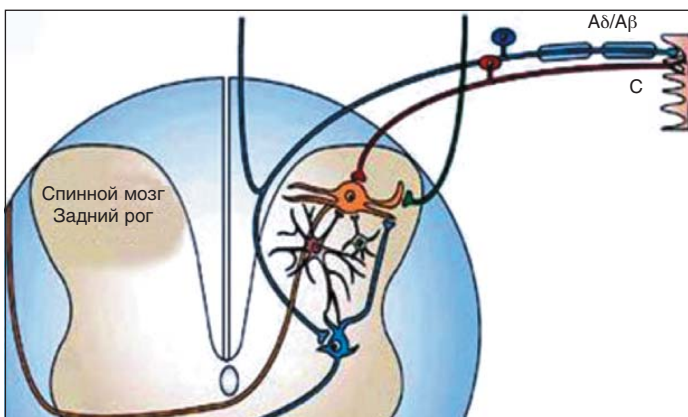


Рис. 1. «Модуль первичного рефлекторного анализа» ноцицептивной импульсации (описание в тексте)

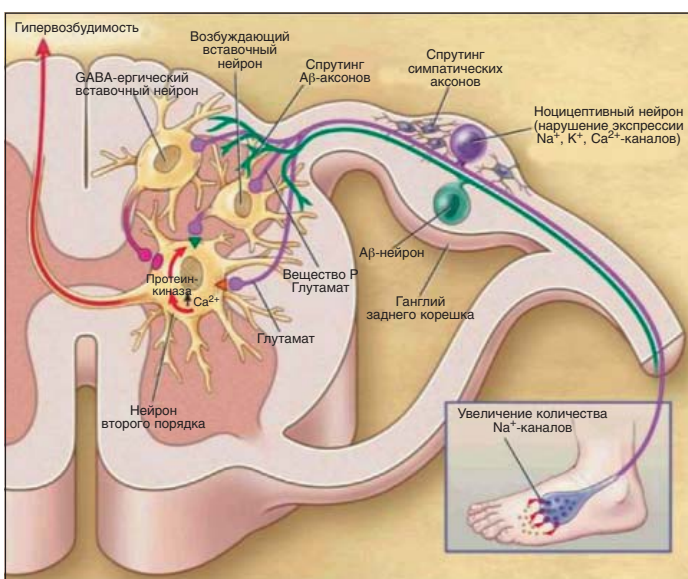


Рис. 2. Патогенетические механизмы формирования болевого синдрома при невропатической боли (описание в тексте)

цепторов; ускорение синтеза мембранных каналов в ноцицептивных нейронах, расположенных в ганглиях заднего корешка; увеличение количества внутримембранных Na^+ -каналов на протяжении поврежденного нервного волокна, что способствует развитию центральной сенситизации вследствие усиления афферентной периферической импульсации и спрутинга симпатических эфферентов, которые формируют синаптическую сеть вокруг тел нейронов, увеличивая свое влияние на ноцицепторы, тем самым вызывая развитие нейрогенного воспаления и усиление болевого импульса. В свою очередь, спрутинг центральных терминалей неноцицептивных нейронов (Аβ-аксоны), локализованных в ганглиях заднего корешка, способствует высвобождению аллогенных веществ в заднем роге спинного мозга, что проявляется гипералгезией и аллодинией (рис. 2). Ноцицептивные нейроны, расположенные в ганглиях заднего корешка и синаптически связанные со вставочными нейронами спинного мозга, активизируют последние посредством выброса субстанции Р и глутамата. Спинномозговые нейроны второго порядка, в норме активизируемые глутаматом через AMPA-рецепторы (оранжевый треугольник на рис. 2) в случае повреждения периферического нерва стимулируются посредством NMDA-рецепторов (зеленый треугольник), что в итоге формирует их спонтанную активность (центральная сенситизация). Возбуждение нейронов второго порядка приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция и активизации протеинкиназы, фосфорилирующей такие внутриклеточные протеины, как NMDA-рецепторы. Активизация нейронов второго порядка происходит также за счет ослабления тормозного влияния со стороны ГАМК-рецепторов (розовый овал).

Главной теорией механизма регуляции болевой чувствительности является теория «воротного контроля», предложенная R. Melzack, P.D. Wall (1965, 1980), смысл которой заключается в том, что на уровне нейронов заднего рога спинного мозга болевая импульсация, идущая по первичным афферентам, может тормозиться или амплифицироваться на основе механизма пресинаптического торможения или облегчения. В 1998 г. Р. Мелзак предложил нейроматриксную теорию боли, согласно которой болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейрональных цепях ЦНС (преимущественно в лимбической системе). Нейроматрикс представляет собой обширную сеть нейронов, образующих функциональные ассоциации таламуса и коры, коры и лимбической системы [2].

Деятельность антиноцицептивной системы опосредуется различными нейрохимическими механизмами. Среди них ведущую роль играет опиоидная регуляция болевой чувствительности. Совокупность влияний антиноцицептивных механизмов определяется сложной их интеграцией, как синергичной, так и антагонистичной, на различных уровнях ЦНС. Опиоидный и серотонинергический механизмы находятся в синергических отношениях, свидетельствующих о тесных взаимосвязях между гипоталамусом, центральным серым околотоводопроводным веществом и ядрами шва. Более сложные взаимосвязи обнаружены между опиоидным, серотонинергическим и катехоламинным механизмами, т. к. действие последнего на болевую импульсацию может быть разнонаправленным (рис. 3). Спонтанная активность С-ноцицепторов провоцирует развитие вторичных изменений в процессе обработки сенсорной информации на центральном уровне; развивается гипервозбудимость спинного мозга (сенситизация нейронов обозначена в виде звездочки внутри нейрона оранжевого

цвета на рис. 3). Это приводит к тому, что импульсы, проходящие через механорецептивные А-волокна (легкое прикосновение, укол; нейрональная система синего цвета) распознаются как болевые стимулы (аллодиния). В процессе центральной сенситизации участвуют часть пресинаптических (опиоидные рецепторы, кальциевые каналы) и постсинаптических (глутаматные, NE-(норэпинефриновые), 5-НТ-, GABA-рецепторы, натриевые каналы) молекулярных структур. Ослабление тормозного влияния со стороны вставочных нейронов и системы нисходящего модулирующего контроля (аксон зеленого цвета), которое происходит при повреждении нервных волокон, приводит к активации нейронов заднего рога спинного мозга и, в дальнейшем, к усилению центральной сенситизации.

В связи с этим большинство БС, независимо от причины возникновения, имеет ряд общих признаков, которые включают: усиление боли при действии слабых раздражителей, распространение боли за пределы «пострадавшей территории» («болевое облако»), сохранение боли после прекращения действия раздражителя и увеличение интенсивности боли при повторяющихся раздражениях (феномен взвинчивания). Вышеуказанные клинико-патологические проявления БС отражают периферическую и центральную сенситизацию, основанную на повышении нейрональной активности. Несмотря на то, что центральная сенситизация зависит от периферической ноцицептивной афферентации, она может стать самостоятельной после формирования застойных очагов возбуждения в ЦНС (маладаптивная нейропластичность) [2].

В настоящее время линейка обезболивающих средств представлена следующими группами препаратов.

Наркотические анальгетики оказывают угнетающее действие на ЦНС, не сопровождающееся нарушением сознания или расстройством чувствительности. Типичным представителем данной группы является морфин, анальгезирующее действие которого обусловлено активацией энкефалинергических нейронов на уровне желатинозной субстанции нисходящего корешка тройничного нерва, задних рогов спинного мозга, в антиноцицептивной системе ствола

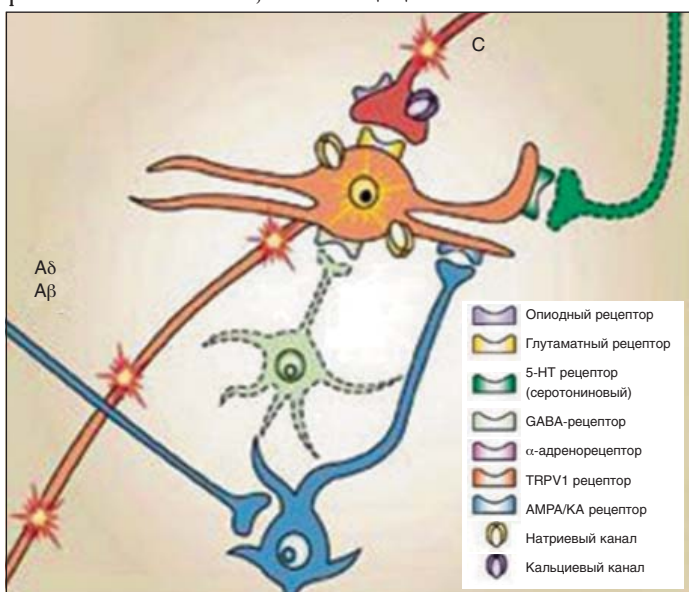


Рис. 3. Формирование центральной сенситизации при невропатической боли и его медиаторная основа (описание в тексте)

головного мозга и гипоталамических образований. Одно из главных осложнений при применении наркотических анальгетиков — развитие толерантности (снижение эффекта) и зависимости (привыкания), которые могут появиться уже в первые дни при повторном введении препаратов [5, 6].

Нестероидные противовоспалительные средства представляют собой обширную и разнообразную по химическому строению группу лекарственных препаратов, широко применяющихся в неврологической практике для лечения БС. Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40% этих пациентов — в возрасте старше 60 лет; по данным ВОЗ, по массовости применения они занимают 2-е место после антибиотиков [5].

НПВС разделяют на 4 группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ингибиторы ЦОГ-2 является условным):

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы аспирина);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВС);
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, ацеклофенак);
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) [7].

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению БС НПВС обладают сопоставимым обезболивающим действием, независимо от принадлежности к той или иной группе, а выбор препарата определяется рисками его побочного действия (у неселективных — это в основном поражение ЖКТ и печени, а у селективных — сердечно-сосудистые осложнения).

Однако, с одной стороны, вследствие недавнего «кризиса коксибов» медицинская общественность с большой настороженностью относится к высокоселективным ЦОГ-2-ингибиторам. С другой стороны, диклофенак — в прошлом «золотой стандарт» анальгетической терапии (так его называли в 1980-х — начале 1990-х гг.), к сожалению, уже не соответствует современным требованиям по безопасному использованию НПВС.

В связи с этим более привлекательным выглядит ближайший «родственник» диклофенака — ацеклофенак, производное фенилацетиловой кислоты. По данным S. Saraf [7], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 для ацеклофенака составляет 26, поэтому он может считаться более селективным в отношении ЦОГ-2, чем целекоксиб и нимесулид, у которых это соотношение составляет 7. Кроме этого, ацеклофенак оказывает влияние на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли α (ФНО-α); подавляет процесс ИЛ-1-ассоциированной активации металлопротеиназы, что является одной из причин положительного воздействия ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Данное свойство относится к числу преимуществ ацеклофенака перед другими НПВС и является веским доводом в пользу его применения у больных с дорсопатиями. Неслучайно, по данным на 2004 г., во всем мире лечение этим препаратом получили более 75 млн пациентов. В нашей стране широко используется ацеклофенак, известный под торговой маркой Аленталь®.

В частности, M. Schattenkirchner и K. Milachowski [7] сравнивали действие ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 227 больных с острой люмбагией и выявили, что через 10 дней терапии уровень боли снизился примерно

одинаково: -61,6 и -57,3 мм (по шкале ВАШ), в то время как полное купирование боли отмечалось у 6 пациентов, принимавших ацеклофенак, и лишь у 1 больного, получавшего диклофенак. Побочные эффекты встречались чаще у больных, принимавших диклофенак (14,9 и 15,9% соответственно).

В масштабном 12-месячном исследовании SAMM ацеклофенак в дозе 200 мг/сут (7890 пациентов с различными ревматоидными поражениями суставов) сравнивался с диклофенаком в дозе 150 мг/сут (2252 пациента с аналогичной патологией); средняя длительность приема НПВС составила около полугода. Исследование завершили 27,9 и 27,0% больных, которые показали преимущество ацеклофенака: суммарное число осложнений составило 22,4 и 27,1% ($p < 0,001$). Отмена терапии из-за нежелательных побочных эффектов достоверно реже наблюдалась на фоне приема ацеклофенака – 14,1 и 18,7% соответственно ($p < 0,001$) [7].

Метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненный J. Castellsague et al. [7], по оценке относительного риска развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВС выявил, что ацеклофенак продемонстрировал наименьший относительный риск: ОШ 1,43 (0,65–3,15), такой же, как

селективный ЦОГ-2-ингибитор целекоксиб – 1,45 (1,17–1,81). Риск развития ЖКТ-осложнений был отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 1,54–2,20), диклофенака (3,34; 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 2,70–5,69), напроксена (4,1; 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 2,19–5,90). В работе A. Helin-Salmivaara, A. Virtanen, R. Vesalainen et al. [8] оценивался относительный риск кардиоваскулярных катастроф на фоне использования различных НПВС в 33 309 случаях развития инфаркта миокарда (соответствующий по полу и возрасту контроль составили 138 949 лиц). Авторы выявили, что ацеклофенак продемонстрировал более низкий относительный риск развития инфаркта миокарда – 1,23 (0,97–1,62), чем индометацин – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофен – 1,41 (1,28–1,55) и диклофенак – 1,35 (1,18–1,54).

Таким образом, ацеклофенак (Аленталь®) является универсальным анальгетиком, обладающим сбалансированным сочетанием анальгетического и противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости, что позволяет применять его как для быстрого обезболивания в ургентных ситуациях, так и для длительного контроля боли при ХБС.

Психотропные препараты прочно занимают ведущее место в комбинированной терапии ХБС, что обусловлено их анальгезирующей активностью и способностью потенцировать действие обезболивающих средств. Сочетая психотропные средства с анальгетиками, можно добиться адекватного обезболивания у 80% больных. Анальгетическое действие нейролептиков обусловлено сродством к серотониновым 5-HT_2 -рецепторам. Наиболее выраженным обезболивающим эффектом обладают левомепромазин (тизерцин), галоперидол и, в меньшей степени, аминазин (хлорпромазин) [6].

Антидепрессанты оказывают обезболивающее действие по 3-м основным механизмам:

- купирование тревоги, страха и психовегетативных компонентов БС;
- потенцирование действия анальгетиков или эндогенных опиатных пептидов;
- пролонгация синаптической активности норадреналина и серотонина.

Для лечения БС в неврологии чаще всего применяются ингибиторы нейронального захвата нейромедиаторов: неселективные и селективные. К первой группе относятся трициклические и четырехциклические антидепрессанты. Основным представителем трициклических антидепрессантов является амитриптилин. Он отличается преимущественным действием на норадренергическую трансмиссивную систему.

Антиконвульсанты в зависимости от механизма действия разделяются на 3 класса:

- блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин);
- препараты, усиливающие ГАМК-эргическую нейромедиацию (бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, оксидибутрат натрия);
- препараты, блокирующие выделение возбуждающих аминокислот (ламотриджин).

Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов, достигается за счет торможения эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижения возбудимости центральных нейронов.

Обобщая информацию о фармакотерапии ХБС, следует отметить, что эффективность отдельных препаратов ограничена (менее чем у 1/3 пациентов отмечается лишь умеренное

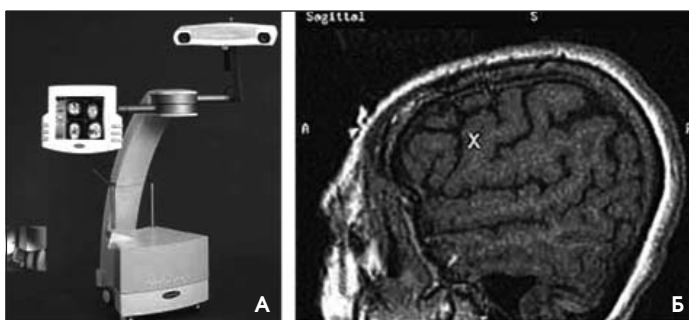
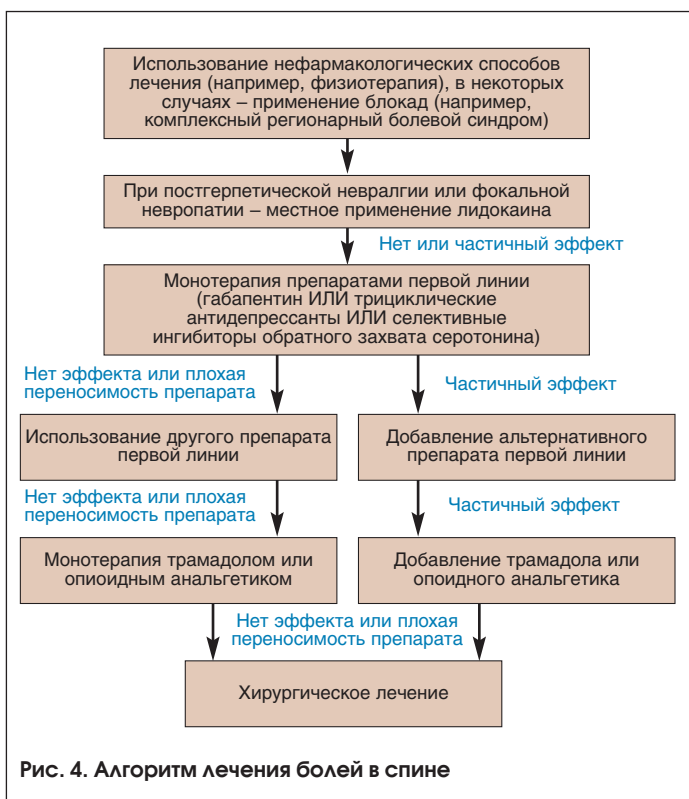


Рис. 5. А – аппарат для нейростимуляции головного мозга. Б – сагиттальный срез МРТ с участком цели (X), расположенной впереди от центральной извилины и вблизи нижней лобной извилины, у пациента с нейропатической лицевой болью

облегчение боли). В связи с этим существует необходимость либо разработать новые и более эффективные лекарственные средства, либо оптимизировать комбинации уже имеющихся.

Современные исследования, обобщенные в Кохрейновском обзоре в 2012 г., показывают, что более чем половина пациентов с ХБС получает два или более различных анальгетиков одновременно потому, что комбинации лекарственных средств эффективнее монотерапии [4]. Однако некоторые комбинации не дают дополнительных преимуществ или, что еще хуже, увеличивают побочные эффекты.

Однако существуют ХБС, нуждающиеся в специфической терапии. Например, постгерпетическая невралгия, как правило, не поддается обычной обезболивающей терапии, если своевременно не назначено противовирусное лечение (фамцикловир, валацикловир), поскольку клинические проявления постгерпетической невралгии обусловлены повреждениями, вызываемыми иммунными реакциями в периферических нервных волокнах, нейронах дорзальных ганглиев и дорзальных корешках из-за способности вируса *Varicella Zoster* к репликации даже в латентную фазу опоясывающего лишая с последующей продукцией особых гликопротеинов.

С учетом огромного количества препаратов, оказывающих обезболивающее действие, наибольшие трудности при лечении пострадавших с БС представляет выбор стратегии или алгоритма терапии. Поэтому разработка стандартизированных схем для лечения различных БС имеет огромное значение не только для неврологии, но и для других специальностей (рис. 4).

Существенную роль при лечении БС играют физиотерапевтические методы и блокады [2].

Одним из качественно новых перспективных подходов к решению проблемы ХБС в настоящее время является применение методов нейромодуляции — малоинвазивных методов оперативных вмешательств, связанных с электрической или медиаторной стимуляцией различных отделов нервной системы (рис. 5).

Таким образом, лечение больных с ХБС должно быть, во-первых, максимально индивидуализированным, во-вторых, комплексным, в-третьих, патогенетическим.

Литература

1. Кукушкин М.Л. Патопфизиологические механизмы болевых синдромов // Боль. 2003. № 1. С. 5–12 [Kukushkin M.L. Patofiziologicheskie mehanizmy bolevykh sindromov // Bol'. 2003. № 1. S. 5–12 (in Russian)].
2. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 120 с. [Zhivolupov S.A., Samarcev I.N. Maloinvazivnaja terapija (blokady) v nevrologii. M.: MEDpress-inform, 2016. 120 s. (in Russian)].
3. Smith H.S., Sang C.N. The evolving nature of neuropathic pain: individualizing treatment // European journal of Pain. 2002. Vol. 6. P. 13–18.
4. Gilron I., Jensen T., Dickenson A. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside // Lancet Neurol. 2013. Vol. 12. P. 1084–1095.
5. Foley K.M. Opioids and chronic neuropathic pain // N Engl J Med. 2003. Vol. 348. P. 1279–1281.
6. Gilron I., Bailey J.M., Tu D. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain // N Engl J Med. 2005. Vol. 352. P. 1324–1334.
7. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина» // Современная ревматология. 2013. № 2. С. 88–94 [Karateev A.E. Aceclofenak v revmatologii: «zolataja seredina» // Sovremennaja revmatologija. 2013. № 2. S. 88–94 (in Russian)].
8. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // Eur Heart J. 2006. Vol. 27(14). P. 1657–1663.

Аленталь®

ацеклофенак

ИННОВАЦИИ
ПРОТИВ БОЛИ

Нестероидный
противовоспалительный
препарат нового поколения
для лечения заболеваний
опорно-двигательной системы
и купирования болевого синдрома



- ✓ Возможность длительного применения благодаря хорошей ЖКТ-переносимости из-за незначительного угнетения синтеза простагландинов в слизистой желудка*
- ✓ Хондропротективное действие благодаря ингибированию синтеза интерлейкина-1 α , вызывающего деградацию хрящевого матрикса, и стимуляции выработки глюкозаминогликанов**
- ✓ Многофакторный механизм действия на ряд медиаторов воспаления***



Реклама.

*Llorente MJ, et al. A comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig 2002; 94(1): 13-18.
**Blanco FJ et al. Effects of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1 Ra) by human articular chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage. 2000.
***Насонова В.А. Ацеклофенак — эффективность и безопасность. РМЖ, том 11, №5, 2003.

Региональные болевые синдромы мягких тканей в практике терапевта

Профессор Н.А. Шостак, к.м.н. Н.Г. Правдюк, д.м.н. В.Т. Тимофеев, к.м.н. Д.В. Абельдяев

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Болевые синдромы мягких тканей – наиболее частая причина обращения к врачу общей практики. Согласно современным представлениям, болевые синдромы мягких тканей подразделяют на локальные, региональные и генерализованные. Региональные болевые синдромы включают миофасциальный синдром и комплексный региональный болевой синдром, отличающиеся выраженным характером боли и трудностью диагностики. В статье представлены основные подходы к диагностике и лечению миофасциального синдрома – разновидности регионального болевого синдрома мягких тканей в общетерапевтической практике. Миофасциальный синдром характеризуется мышечной дисфункцией и формированием локальных мышечных уплотнений в пораженных мышцах. Выделяют первичный и вторичный миофасциальный синдром. В основе формирования первичного миофасциального синдрома лежит перегрузка и/или повреждение мышцы. Чаще всего болезненным изменениям подвергаются мышцы, относящиеся к категории преимущественно тонических, регулирующих статокинетическую функцию: мышца, поднимающая лопатку, трапецевидная мышца, квадратная мышца поясницы, грушевидная мышца. Вторичный миофасциальный синдром развивается на фоне ревматических, эндокринных заболеваний, патологии позвоночника, при висцеросоматических болевых синдромах. В статье рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики миофасциального синдрома с фибромиалгией, ревматической полимиалгией, отражены современные подходы к ведению больных.

Ключевые слова: региональный болевой синдром мягких тканей, миофасциальный синдром, миорелаксант, толперизон.

Для цитирования: Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Тимофеев В.Т., Абельдяев Д.В. Региональные болевые синдромы мягких тканей в практике терапевта // PMЖ. 2017. № 9. С. 648–652.

ABSTRACT

Regional pain syndromes of soft tissues in the practice of the physician

Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Timofeev V.T., Abeldyaev D.V.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Pain syndromes of soft tissues are the most frequent reason for contacting a general practitioner. According to modern ideas, pain syndromes of soft tissues are divided into local, regional and generalized. Regional pain syndromes include myofascial syndrome and complex regional pain syndrome, characterized by severe pain and difficulty in diagnosis. The article presents the main approaches to diagnosis and treatment of myofascial syndrome - a kind of regional soft tissue syndrome in general therapeutic practice. Myofascial syndrome is characterized by muscular dysfunction and the formation of local muscular densities in the affected muscles. There are primary and secondary myofascial syndromes. The primary myofascial syndrome is caused by an overload and/or the muscle damage. Most often, painful changes are experienced in muscles that are predominantly tonic and regulate the statokinetic function: the muscle that lifts the scapula, the trapezius muscle, the square muscle of the waist, the pear-shaped muscle. Secondary myofascial syndrome develops on the background of rheumatic and endocrine diseases, pathology of the spine, in visceral pain syndromes. The article considers the questions of differential diagnosis of myofascial syndrome with fibromyalgia, rheumatic polymyalgia, and modern approaches to the management of patients.

Key words: regional soft tissue syndrome, myofascial syndrome, muscle relaxant, tolperisone

For citation: Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Timofeev V.T., Abeldyaev D.V. Regional pain syndromes of soft tissues in the practice of the physician // PMJ. 2017. № 9. P. 648–652.

Известно, что боль сопровождает около 70% всех известных заболеваний. Болевые синдромы мягких тканей – наиболее частая причина обращения к врачу общей практики, их отличают мультидисциплинарность и многокомпонентность лечебной тактики. Согласно современным представлениям, болевые синдромы мягких тканей подразделяют на локальные, региональные и генерализованные (табл. 1) [1].

Локальные болевые синдромы представлены периартикулярной патологией (теносиновиты, энтезиты, бурситы), включающей в себя огромный спектр изменений: от синдромов, выделенных в отдельные нозологические единицы, до симптомов, сопутствующих ревматологическим заболеваниям.

Региональные болевые синдромы включают миофасциальный синдром и комплексный региональный болевой синдром, отличающиеся выраженным характером боли и трудностью диагностики.

Миофасциальный синдром (МФС) характеризуется мышечной дисфункцией и формированием локальных мышечных уплотнений в пораженных мышцах. Существует ряд теорий патогенеза МФС. Наиболее широкое распространение получила теория ишемического спазма мышц, в соответствии с которой исходным стимулом считается острая или хроническая перегрузка мышцы, сопровождаемая локальными нарушениями кровотока (спазм артериол, расширение венул) и приводящая к микроповреждению тканей и накоплению медиаторов воспаления (простагландинов, субстанции P, брадикинина, капсаицина, серотонина и гистами-

на). Последние активируют болевые рецепторы, инициирующие рефлекторное сокращение мышцы, поддерживающееся внутриклеточным высвобождением кальция. В пределах спазмированной мышцы формируются сенситизированные участки еще большего мышечного уплотнения, имеющие триггерными точками (ТТ), патогномоничными для МФС. Кроме того, длительно существующий мышечный спазм обуславливает формирование локального фиброза в пределах болезненной мышцы (рис. 1) [2–4].

Выделяют первичный и вторичный МФС. В основе формирования **первичного МФС** лежит перегрузка и/или повреждение мышцы вследствие длительной нефизиологической позной нагрузки при работе с компьютером, вождении автомобиля, использовании мобильных телефонов, выполнении стереотипных движений, приводящих к переутомлению отдельных мышц (компьютерная мышь); иммобилизации мышц (во время сна, из-за ношения лонгет после травм); переохлаждения; психоэмоционального стресса.

Вторичный МФС развивается на фоне ревматических, эндокринных заболеваний, патологии позвоночника, при висцеросоматических болевых синдромах (рис. 2). Среди причин вторичного МФС ведущее место отводится остеоартрозу опорных суставов (коленных, тазобедренных) и позвоночника, ревматоидному артриту, синдрому Шегрена, гипотиреозу, дефициту витамина В₁₂, железа, сколиозу, ассиметрии таза и конечностей.

Диагностика МФС основывается на выявлении типичных признаков и клинических проявлений согласно диагностическим критериям D.G. Simons [2]:

- I. Большие критерии (необходимо наличие всех 5):
 - 1) жалобы на локальную или региональную боль;
 - 2) ограничение объема движений;
 - 3) пальпируемый в пораженной мышце тугий тяж;
 - 4) участок повышенной чувствительности в пределах тугого тяжа;
 - 5) характерная для данной пораженной мышцы зона отраженной боли.
- II. Малые критерии (необходимо наличие 1 из 3):
 - 1) воспроизводимость боли при стимуляции ТТ;
 - 2) вздрагивание пораженной мышцы при пальпации ТТ;
 - 3) уменьшение боли при растяжении пораженной мышцы.

Таблица 1. Классификация болевых синдромов мягких тканей

Локальные	Бурситы (субакромиальный, локтевого отростка, вертельный, препателлярный, сумки гусиной лапки (анзериновый)) Теносиновиты (двуглавой, надостной мышц, пяточного (ахиллового) сухожилия, инфрапателлярный) Энтезопатии/энтезиты (латеральный и медиальный эпикондилиты)
Региональные	Миофасциальный синдром (в области мышц туловища, конечностей, лица, висцеросоматические болевые синдромы) Комплексный региональный болевой синдром (I и II типы)
Генерализованные	Фибромиалгия Остеомаляция Гипермобильный синдром Синдром хронической усталости

Выделяют активные и латентные тугие тяжи. Активный тугий тяж служит непосредственным источником боли, латентный – проявляется болью только при пальпации мышцы. Пальпаторное воздействие на ТТ вызывает боль в удаленном, но строго определенном месте («болевой паттерн»). Пациент непроизвольно пытается устранить вызвавший боль раздражитель – «симптом прыжка», который является характерным признаком МФС. Мышца, в которой сформировались ≥ 1 активного или латентного тугого тяжа, становится менее растяжимой, что обуславливает затрудненность и ограничение движений с ее участием. Нарушение сна – практически постоянный симптом МФС, возникающий в связи с усилением болевого синдрома за счет позного напряжения.

По данным клинического обследования чаще всего болезненным изменениям подвергаются мышцы, относящиеся к категории преимущественно тонических, регулирующих статокинетическую функцию: мышца, поднимающая лопатку, трапецевидная мышца, квадратная мышца поясницы, грушевидная мышца [2–5].

Клиническая картина **МФС грушевидной мышцы** состоит из локальных симптомов и симптомов сдавления седалищного нерва. К локальным относится ноющая, тянущая, «мозжащая» боль в ягодиче, крестцово-подвздошном и тазобедренном суставах, которая усиливается при ходьбе, в положении стоя, при приведении бедра, а также полуприсев на корточках; несколько стихает в положении лежа и сидя с разведенными ногами. Боли при компрессии седалищного нерва приобретают вегетативную окраску (ощущения зябкости, жжения, онемения) с иррадиацией по всей ноге. У некоторых больных сдавление нижней ягодичной артерии и сосудов самого седалищного нерва приводит к перемежающейся хромоте (подгрушевидная перемежающаяся хромота). Кожа ноги при этом бледнеет. Пациент вынужден останавливаться при ходьбе, садиться или ложиться [6].

Пальпировать грушевидную мышцу следует у лежащего на боку или животе пациента. Участки локального напряжения могут пальпироваться через большую ягодичную мышцу. Спазмированные участки чаще всего локализируются медиальнее латеральных двух третей грушевидной

Таблица 2. Дифференциальный диагноз МФС и ФМ

Признак	МФС	ФМ
Возраст, пол	Любой возраст, мужчины и женщины	40–60 лет, чаще встречается у женщин
Локализация боли	В отдельной спазмированной мышце или группе мышц – острая в дебюте, затем длительная рецидивирующая	Хроническая постоянная генерализованная боль в мышцах, костях, связках
Болевые точки	ТТ: 1) непосредственно в мышцах и фасциях; 2) асимметричное одностороннее расположение	Чувствительные точки: 1) в определенных местах прикрепления мышц и сухожилий к костям (18 точек); 2) всегда симметричны
Нарушение сна	Вторично, из-за боли, возникающей вследствие позного напряжения мышц	Всегда первично, сопровождается психологическими нарушениями (тревога, депрессия)
Эффект <i>ex juvantibus</i>	Локальное воздействие – местные анестетики, НПВП, миорелаксанты	Антидепрессанты

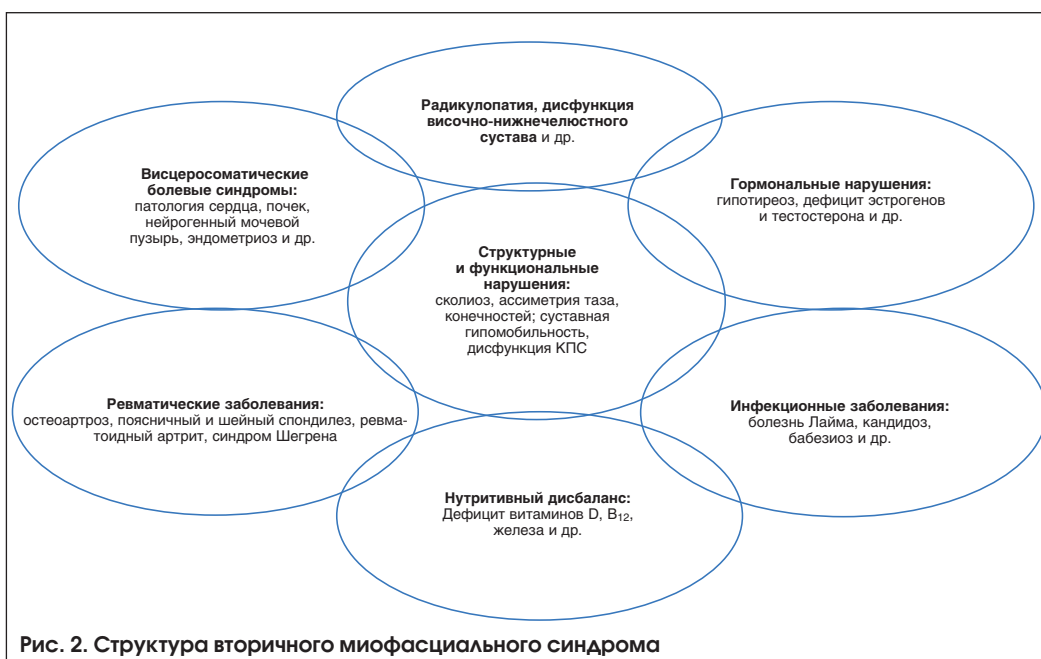
линии и латеральнее медиальной трети той же линии (воображаемая линия, проходящая от второго крестцового позвонка несколько медиальнее задней верхней подвздошной ости до большого вертела бедренной кости; она соответствует верхней границе грушевидной мышцы и задней границе средней ягодичной мышцы).

Для синдрома грушевидной мышцы характерно наличие болезненности при пальпации верхнебедренной области большого вертела бедренной кости (место прикрепления грушевидной мышцы) и крестцово-подвздошного сочленения (проекция места прикрепления грушевидной мышцы). При пассивном приведении бедра с одновременной ротацией его внутрь возникает болевой синдром

(симптом Бонне – Бобровниковой). Боль, распространяющаяся по задней поверхности ноги, может возникать при поколачивании по ягодице с больной стороны. При воздействии на нижнепоясничные или верхнекрестцовые остистые отростки происходит сокращение ягодичных мышц (симптом Гроссмана). Кроме того, пальпаторно отмечается болезненность в камбаловидной и икроножной мышцах. Поскольку болезненное натяжение грушевидной мышцы чаще всего связано с раздражением первого крестцового корешка, целесообразно проводить новокаиновую блокаду этого корешка и новокаинизацию грушевидной мышцы. Уменьшение или исчезновение болей по ходу седалищного нерва может свидетельствовать о компрессионном воздействии спазмированной мышцы [6].

МФС трапецевидной мышцы развивается при охлаждении, длительном позном напряжении. ТТ в верхней порции трапецевидной мышцы имеют характерный паттерн боли с возникновением цервикобрахиалгии (боль в шее с иррадиацией в руку). ТТ в средней порции трапецевидной мышцы вызывают жгучую боль в межлопаточной области. Они активируются при длительном удержании вытянутых вперед рук (например, при управлении автомобилем). При длительном сидении за столом с наклоном туловища вперед формируются и активируются ТТ в нижней порции трапецевидной мышцы. При поражении мышцы, поднимающей лопатку, возникает боль в шее, сопровождающаяся ограничением поворотов головы в сторону (для того чтобы посмотреть назад, пациенты разворачиваются всем телом). Сгибание шеи ограничено только в конце движения, разгибание не нарушено.

Дифференциальный диагноз МФС необходимо проводить с основными патологическими состояниями, сопровождающимися мышечными болями, — ревматической полимиалгией и фибромиалгией. Боли в мышцах плечевого и тазового пояса, области шеи у пожилого человека в сочетании с отсутствием мышечной слабости, конституциональными



КАЛМИРЕКС®

миорелаксант с оптимальной
переносимостью



РУ ЛП-003821 от 06.09.16



Раствор для внутривенного
и внутримышечного введения
2,5 мг/мл + 100 мг/мл №5 и №10

Информация для медицинских
и фармацевтических работников
На правах рекламы



Помогает снять
мышечный спазм



Не вызывает сонливости
и нарушения реакции;
можно управлять автомобилем
после применения



Улучшает периферический
кровоток



Может применяться
в комбинации с седативными
и снотворными препаратами

симптомами (лихорадка, похудание), признаками лабораторной активности (повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ)) могут свидетельствовать о ревматической полимиалгии. Заболеванием страдают исключительно люди старше 55–60 лет. Наблюдается только боль в мышцах, отсутствует слабость. Боли охватывают область шеи, плечевые суставы и плечи, тазобедренные суставы и бедра. Боли двусторонние, симметричные, постоянные, усиливаются при движениях. Из-за более резко нарушается сон, ограничены движения в суставах пораженных областей. Типична мышечная скованность, наиболее выраженная после длительного периода неподвижности. При визуальном осмотре пораженной области патологии не выявляется. Нередко в разгаре болей присоединяется лихорадка, обычно субфебрильная. У части больных может быть выявлен слабовыраженный олигоартрит (обычно поражаются лучезапястные, коленные, ключично-акромиальные суставы). Резко повышается уровень СОЭ и СРБ. Заболевание часто сочетается с гигантоклеточным артериитом (болезнь Хортона). Назначение глюкокортикостероидов даже в небольшой дозе (15 мг/сут) дает выраженный положительный эффект, что служит дополнительным критерием дифференциальной диагностики [6].

Фибромиалгия (ФМ) длительное время была синонимом миофасциальных болей. ФМ характеризуется диффузной, симметричной болью в туловище и конечностях, наличием специфических чувствительных точек. При ФМ (в отличие от миофасциальных болей) давление на болезненные точки не вызывает мышечного напряжения и распространения боли в другие области. Болевые точки обычно располагаются в затылочной области, шее, межлопаточной области, пояснице, ягодицах. У больных с ФМ часто отмечают развитие астении, депрессии и болевых синдромов другой локализации (табл. 2).

В лечении МФС применяют комплексный подход. Он включает осуществление воздействия на все уровни, вовлеченные в формирование порочного круга болевого синдрома. Первостепенное значение приобретают методы местного воздействия на измененные мышечно-связочные структуры в сочетании с использованием миорелаксантов и НПВП.

Среди различных видов местной терапии большое значение отводится применению мягких миорелаксирующих методик, введению анестетиков в ТТ, проведению локальной терапии НПВП. Ниже представлен **алгоритм лечения МФС**:

1. Создание покоя пораженной мышце + влажное горячее обертывание.
2. Использование НПВП.
3. Применение миорелаксантов (например, толперизона).
4. Проведение локальной терапии:
 - инъекции анестетиков в область ТТ (+ пассивное растяжение мышцы и/или распыление хладагента над ТТ и зоной отраженной боли);
 - аппликации гелей и мазей (НПВП).
5. Ишемическая компрессия ТТ (сдавление кончиками пальцев в течение 1 мин с постепенным увеличением силы давления до инактивации ТТ).
6. Иглорефлексотерапия, чрескожная нейростимуляция.
7. Постизометрическая релаксация – расслабление мышц после их волевого напряжения.

8. Выполнение упражнений на растяжение мышц, использование мягких миорелаксических техник, проведение расслабляющего массажа.

9. Лечение основного заболевания (при вторичном МФС).

К числу патогенетически обоснованных препаратов для лечения МФС относятся миорелаксанты, современным представителем которых является **толперизон (Калми-рекс)** – миорелаксант центрального действия, улучшающий кровоснабжение в спазмированных мышцах, прерывающий образованный «порочный круг» спазм – боль – спазм, оказывающий мембраностабилизирующее действие, выраженный анальгезирующий и миорелаксирующий эффекты. Основные фармакологические эффекты толперизона (Калмирекс):

- миорелаксирующий эффект – блокада повышенной активности задних корешков спинного мозга, вызываемая стимуляцией ноцицептивных нервных волокон и центральных Н-холинорецепторов, приводящая к нарушению поступления ионов кальция в синапсы;
- анальгезирующее действие – ингибирование проведения возбуждения по ретикулоспинальному пути на уровне ствола мозга (неопиоидоподобный эффект), снижение концентрации альгогенов на фоне улучшения кровоснабжения мышцы за счет блокады $\beta 1$ -адренорецепторов;
- мембраностабилизирующее влияние на мотонейроны, клетки спинномозговых ганглиев, периферические нервы;
- антиноцицептивный эффект (в составе лидокаин + толперизон).

Главными преимуществами толперизона (Калмирекс) перед другими миорелаксантами являются отсутствие седативного эффекта, уменьшение потребности в НПВП, сокращение сроков общей продолжительности заболевания. Это единственный препарат комбинированного действия (миорелаксант + анестетик) в инъекционной форме. Назначается пациентам старше 18 лет по 100 мг / 2,5 мг 2 р./сут ежедневно внутримышечно или внутривенно по 100 мг / 2,5 мг 1 р./сут.

Таким образом, ведение пациентов с региональным болевым синдромом мягких тканей (МФС) должно проходить в соответствии с индивидуальной программой диагностики и лечения с использованием эффективной и безопасной терапевтической тактики.

Литература

1. Russell I.J. Fibromyalgia syndrome. Presentation, diagnosis, differential diagnosis // Primary Psychiatry. 2006. Vol. 13(9). P. 41.
2. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Миофасциальный синдром (синдром грушевидной мышцы) – подходы к диагностике, лечению // PMЖ. 2014. № 28. С. 2022 [Shostak N.A., Pravdjuk N.G. Miofascial'nyj sindrom (sindrom grushevidnoj myshcy) – podhody k diagnostike, lecheniju // RMZh. 2014. № 28. S. 2022 (in Russian)].
3. Бушневая С.Н., Кадыков А.С., Пирадов М.А. Миофасциальный синдром: от теории к практике // Российский медицинский журнал. 2005. № 22. С. 1457–1462 [Busheva S.N., Kadykov A.S., Piradov M.A. Miofascial'nyj sindrom: ot teorii k praktike // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2005. № 22. S. 1457–1462 (in Russian)].
4. Стерлинг Дж. Вест. Секреты ревматологии // М.: Бином, Лаборатория знаний, 2001. 768 с. [Sterling Dzh. Vest. Sekrety revmatologii // M.: Binom, Laboratorija znanij, 2001. 768 s. (in Russian)].
5. Srbely J.Z. New trends in the treatment and management of myofascial pain syndrome // Curr Pain Headache Rep. 2010. Vol. 14 (5). P. 346–352.
6. Путилина М.В. Невропатия седалищного нерва. Синдром грушевидной мышцы // Лечащий врач. 2006. № 2. С. 54–58 [Putilina M.V. Nevropatija sedalishhnogo nerva. Sindrom grushevidnoj myshcy // Lechashij vrach. 2006. № 2. S. 54–58 (in Russian)].

Нейрогенные расстройства мочеиспускания при травме позвоночника и спинного мозга: взгляд невролога и уролога

Г.Е. Тищенко¹, И.В. Бородулина², к.м.н. Р.В. Салюков^{1,3}, профессор А.П. Рачин²

¹Реабилитационный центр для инвалидов «Преодоление», Москва

²ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии», Москва

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Травма позвоночника и спинного мозга часто сопровождается расстройством произвольного мочеиспускания, что обусловлено нарушением проводимости спинномозговых путей. Клиническая картина при этом отличается гетерогенностью форм нейрогенных нарушений функции нижних мочевых путей. Для адекватной оценки состояния пациента и выбора метода лечения необходимо тесное сотрудничество специалистов неврологического и урологического профилей. В статье представлены современный взгляд на проблему и анализ существующих методов коррекции урологических осложнений травмы позвоночника и спинного мозга. Описан механизм нормального мочеиспускания и характер его расстройства у пациентов с осложненной травмой позвоночника. Представлены клинические нарушения, отличающиеся вариабельностью и зависимостью от характера и тяжести повреждения, а также сроков, прошедших с момента травмы. Продемонстрирована необходимость тесной взаимосвязи специалистов (невролога, уролога) для полноценной коррекции нейрогенных расстройств мочеиспускания. Рассматриваются алгоритм назначения медикаментозных средств и показания к применению интермиттирующей катетеризации.

Ключевые слова: травма спинного мозга, нейрогенные расстройства мочеиспускания, периодическая катетеризация, магнитная стимуляция.

Для цитирования: Тищенко Г.Е., Бородулина И.В., Салюков Р.В., Рачин А.П. Нейрогенные расстройства мочеиспускания при травме позвоночника и спинного мозга: взгляд невролога и уролога // РМЖ. 2017. № 9. С. 653–656.

ABSTRACT

Neurogenic urination disorders associated with spinal cord injury: a view of neurologist and urologist

Tischenko G.E.¹, Borodulina I.V.², Salukov R.V.^{1,3}, Rachin A.P.²

¹Rehabilitation center for disabled people «Preodolenie», Moscow

²Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology", Moscow

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The spine and spinal cord injuries are often associated with a disorder of voluntary urination, which is caused by a violation of conduction of the spinal tract. The clinical picture in this case is characterized by heterogeneity of forms of neurogenic disorders of the lower urinary tract function. Close cooperation of neurologists and urologists is necessary to make an adequate assessment of the patient's condition and selection of the treatment method. The article presents a modern view of the problem and an analysis of existing methods of correction of urological complications of spine and spinal cord injuries. The mechanism of normal urination and the nature of its disorder in patients with complicated spine trauma is described. The article presents clinical disorders characterized by variability and dependence on the nature and severity of damage, as well as the time that has elapsed since the injury. A close relationship of specialists (neurologist, urologist) is needed for the full correction of neurogenic urination disorders. The article considers algorithm for prescribing medications and indications for the use of intermittent catheterization.

Key words: spinal cord injury, neurogenic urination disorders, intermittent catheterization, magnetic stimulation.

For citation: Tischenko G.E., Borodulina I.V., Salukov R.V., Rachin A.P. Neurogenic urination disorders associated with spinal cord injury: a view of neurologist and urologist // RMJ. 2017. № 9. P. 653–656.

Путь пациента с осложненной травмой позвоночника, т. е. сопровождающейся повреждением спинного мозга, начинается с нейрохирургического оперативного вмешательства и продолжается многоэтапной реабилитацией, направленной на коррекцию сопутствующих осложнений и восстановление утраченных функций организма [1]. Для таких больных есть специфический термин – «спинальные».

Одним из тяжелых последствий травмы спинного мозга является расстройство произвольного мочеиспускания, обусловленное нарушением проводимости спинномозговых путей. По данным М.Р. Касаткина, подобное осложнение встречается в 92,1% случаев закрытых по-

вреждений спинного мозга [2]. Патогенез изменений функции нижних мочевых путей при травме спинного мозга, проявляющийся в утрате рефлекторной деятельности, сложен и многообразен [3].

Механизм нормального мочеиспускания и характер его расстройства у спинальных пациентов напрямую связаны с особенностями физиологии этой области. Периферическую иннервацию нижних мочевых путей осуществляют тазовый нерв, представляющий парасимпатическую нервную систему, гипогастральный нерв, реализующий симпатическую регуляцию, и пудендальный соматический нерв. Афферентную информацию несут волокна всех трех нервов – вегетативных от детрузора (гладкой мышцы мочево-

го пузыря) и уретры и полового нерва от тканей промежности. Первичным анализатором для парасимпатического тазового нерва являются нейроны сакрального центра мочеиспускания, расположенного на уровне S_2-S_4 сегментов спинного мозга. Здесь же, в анатомическом соседстве, находится ядро Онуфа, представляющее собой скопление нервных клеток, аксоны которых образуют пудендальный нерв [4]. Симпатическая афферентная иннервация, опосредованная гипогастральным нервом, являющимся частью подчревного и поясничного сплетения, осуществляется через пограничный симпатический ствол и вставочные интернейроны боковых рогов спинного мозга на уровне его $Th_{10}-L_2$ сегментов. Эти же нервы несут и эфферентные сигналы к иннервируемым органам. Регулирующие структуры спинного мозга связаны с вышерасположенными центрами иннервации проекционно, а также с помощью нейрогуморальных и рефлекторных механизмов [5]. Однако следует отметить, что концепции регуляции функции нижних мочевых путей в норме и патологии являются в большей степени эмпирическими, и единого понимания этого вопроса на сегодняшний день нет.

Клиническая картина

Врачу-неврологу, курирующему пациента с осложненной травмой позвоночника, необходимо оценить уровень и степень повреждения спинного мозга и учесть посттравматические сроки. Клиническая картина в острый и ранний периоды после получения травмы обусловлена спинальным шоком, что проявляется арефлексией и задержкой мочи. По мере восстановления можно наблюдать активизацию рефлекторной деятельности и формирование «в сухом остатке» нейрогенного расстройства мочеиспускания. При повреждении спинного мозга на уровне сакрального центра мочеиспускания и периферических нервных волокон развивается атония или гипотония детрузора, при этом за счет интактности симпатических структур иннервации внутренний уретральный сфинктер сохраняет сократительную способность. Таким образом, нарушается взаимосвязь симпатических и парасимпатических влияний [6]. Клинически наблюдается нейрогенная задержка мочеиспускания с элементами парадоксальной ишурии (выделения мочи по каплям на фоне переполненного мочевого пузыря). При локализации травмы выше сакрального центра и ядра Онуфа повреждаются проводниковые нервные во-

локна, осуществляющие взаимосвязь регулирующих структур, однако сами центры иннервации могут быть интактны. В этом случае и детрузор, и внутренний сфинктер уретры способны к циклическому сокращению и расслаблению, но рассогласованность в работе приводит не к нормальному акту мочеиспускания, а к детрузорно-сфинктерной диссинергии. Поражение на уровне нижегрудного и верхнепоясничного отделов позвоночника, вовлекающее симпатические регулирующие структуры, вызывает нарушение сократительной способности внутреннего сфинктера уретры и недержание мочи. Травма спинного мозга на уровне шейного и верхнегрудного отделов позвоночника ведет к прерыванию взаимосвязи спинальных и стволовых, а также кортикальных структур регуляции. В ситуации, когда центры иннервации спинного мозга и нервные проводники между ними сохраняют свою анатомическую целостность, клинически может сформироваться автономный процесс мочеиспускания, а также гиперактивность мочевого пузыря. В этом случае накопление и выделение мочи происходят рефлекторно, в т. ч. с участием аксон-рефлексов, без контроля центров, отвечающих за произвольную составляющую физиологического процесса [7].

Описанные клинические нарушения достаточно вариabельны и зависят от характера и тяжести повреждения, а также сроков, прошедших с момента травмы, поэтому можно наблюдать переход одной формы нейрогенного расстройства мочеиспускания в другую.

Невролог, понимая обусловленность клинической картины уровнем поражения спинного мозга, определяет тактику ведения спинального пациента и дальнейший прогноз. Осуществление адекватной коррекции урологических осложнений лежит, несомненно, в междисциплинарной плоскости. В связи с этим нейроурологическая практика, а вернее, четкое и скоординированное взаимодействие невролога и уролога способно обеспечить квалифицированную и своевременную помощь. И если врач-невролог сосредоточен на повреждении спинного мозга и нарушении иннервации, то уролог контролирует непосредственное функциональное состояние нижних мочевых путей и коррекцию сопутствующих воспалительных и нефротических осложнений. Отсюда вытекает необходимость тесной взаимосвязи специалистов для полноценной коррекции нейрогенных расстройств мочеиспускания.

В представлении уролога, оказывающего специализированную помощь пациентам с неврологическими расстройствами, процесс мочеиспускания выглядит несколько сложнее, чем простой циклический акт, состоящий из чередования фаз накопления и выведения мочи, обеспеченный двумя основными функциями мочевого пузыря: резервуарной и эвакуаторной. Функционально этот процесс определяется синергией детрузора с гладкомышечным сфинктером уретры и мышцами тазового дна, включающими наружный уретральный сфинктер.

Физиологически мочевой пузырь, природой созданный резервуар для сбора мочи, обладает способностью к полному опорожнению в подходящее время и в удобном для совершения акта мочеиспускания месте согласно социально-поведенческим нормам. Эта крайне важная способность реализуется в результате сложной регуляции с участием центральной и периферической нервных систем. Фундаментально акт мочеиспускания – это спинальный рефлекс, обеспечиваемый работой центров головного мозга, реализация и подавление этого рефлекса находятся под волевым контролем. Возможность произвольного



управления делает функцию нижних мочевых путей уникальной по сравнению, например, с сердечно-сосудистой системой, и в то же время более уязвимой при неврологических заболеваниях [8]. Таким образом, основными функциями нижних мочевых путей являются накопление мочи в мочевом пузыре, длящееся относительно продолжительное время, и мочеиспускание, занимающее в норме несколько секунд. Реципрокные отношения – расслабление/напряжение детрузора, закрытие уретрального сфинктера и сокращение/расслабление детрузора, открытие уретрального сфинктера – обеспечивают скоординированность процессов накопления и удаления мочи и находятся под нейромедиаторным контролем [9].

Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей является следствием патологии центральной нервной системы или периферических нервных окончаний – отделов нервной системы, выполняющих контроль над актом мочеиспускания. В этом состоит главное отличие рассматриваемого нарушения от нарушений нижних мочевых путей ненейрогенной этиологии, развивающихся вследствие поражения непосредственно мочеполовой системы.

В урологическом сообществе длительное время основной опорой для определения формы нейрогенного расстройства мочеиспускания являлась классификация, предложенная профессором Г. Мадерсбахером в 1980 г. и рекомендуемая Европейской ассоциацией урологов (рис. 1) [10]. В ней автор выделяет 8 основных форм нейрогенных расстройств мочеиспускания в зависимости от состояния детрузора и внутреннего сфинктера уретры. Предполагается, что указанные структуры могут быть в гипертонусе, гипотонусе и в нормальном состоянии. Однако сложность в постановке диагноза и категоричность в выборе одной из 8 форм нарушений мочеиспускания сегодня заставляют говорить о пересмотре форм расстройств мочеиспускания. С клинической точки зрения все возможные виды нарушений мочеиспускания рассмотреть в рамках одной из существующих классификаций невозможно. В определении поражения у пациента наиболее часто специалисты основываются на преобладающем нарушении эвакуаторной или резервуарной функции мочевого пузыря, различных видах детрузорно-сфинктерной диссинергии и уродинамических показателях максимального детрузорного давления в точке утечки. При этом важность знания о максимальном детрузорном давлении и максимальном давлении в точке утечки делает необходимым проведение специализированного уродинамического исследования практически каждому пациенту с нарушениями мочеиспускания на фоне неврологического заболевания.

Лечение

Основными задачами урологической помощи на всех этапах нейрореабилитации являются:

- 1) сохранение и обеспечение функции верхних мочевыводящих путей;
- 2) независимость регуляции функции нижних мочевыводящих путей;
- 3) улучшение качества жизни.

С практической точки зрения важны борьба с вторичными осложнениями нейрогенной дисфункции мочеиспускания, а также их профилактика. К таким осложнениям относятся манифестация инфекции мочевыводящих путей (исключая бессимптомную бактериурию), уролитиаз, мик-

роцистис, гидронефротическая трансформация и почечная недостаточность, стриктура уретры и т. д. [11].

Наименьшего риска осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей следует ожидать при сохранении резервуарной функции мочевого пузыря с низким внутрипузырным давлением, например при гипотонии детрузора, его достаточной функциональной емкости и нормальном состоянии поперечно-полосатого сфинктера уретры или его гипотонии. В этом случае к хорошим результатам коррекции, в т. ч. улучшению качества жизни спинального пациента, приводит адекватное дренирование нижних мочевых путей, при этом следует руководствоваться международными стандартами и отечественными клиническими рекомендациями. При нарушении функции опорожнения мочевого пузыря вследствие повреждения позвоночника и спинного мозга методом выбора является асептическая периодическая катетеризация. Она подразумевает использование одноразового стерильного лубрицированного катетера. Процедура выполняется самостоятельно или с посторонней помощью каждые 4–6 ч [12].

Иные методы дренирования мочевого пузыря, такие как приемы Креде или Вальсальвы, длительное использование постоянного мочевого катетера, должны быть строго обоснованы, т. к. несут значительные риски развития вторичных нейрогенных осложнений работы мочевого пузыря, достигающих 34% [13].

Периодическая катетеризация 4–6 раз в сутки при условии отсутствия выраженных нарушений со стороны верхних мочевыводящих путей, шокового состояния, гнойно-инфекционных процессов в уретре и мочевом пузыре может быть назначена любым специалистом, курирующим пациента. Вопрос о том, когда переводить пациента на периодическую катетеризацию для постоянного уретрального дренажа, находится в стадии обсуждения сообщества специалистов по нейроурологии [14]. Формальных ограничений и четких рекомендаций по срокам нет, однако считается, что при отсутствии противопоказаний и достаточной укомплектованности отделения средним и младшим медицинским персоналом следует избавлять пациента от постоянного дренажа как можно раньше.

Гиперактивный мочевой пузырь, встречающийся на фоне детрузорно-сфинктерной диссинергии и без нее, является другой формой нейрогенного расстройства мочеиспускания вследствие травмы позвоночника и спинного мозга. Если такой тип нарушения клинически проявляется недержанием мочи, то он не несет значительного риска осложнений со стороны верхних мочевыводящих путей. К проблемам нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря следует отнести снижение качества жизни.

Детрузорно-сфинктерная диссинергия характеризуется тем, что в момент напряжения мочевого пузыря для его опорожнения происходят различные по силе и продолжительности сокращения внутреннего и наружного сфинктеров уретры, обеспечивающих функцию удержания. В норме сокращения детрузора синхронны с расслаблением этих сфинктеров, что способствует свободному выведению мочи по уретре. Нарушение функции опорожнения в сочетании с высоким внутрипузырным давлением – наиболее опасная форма нейрогенной дисфункции мочеиспускания из-за развития пузырно-мочеточникового рефлюкса, а также возможности структурных повреждений самого мочевого пузыря. В этом случае перед урологом стоят две основные задачи: 1) подав-

ление высокого внутрипузырного давления, 2) обеспечение оттока мочи по уретре.

Для подавления детрузорной гиперактивности в качестве первой линии терапии применяются антихолинергические средства, в дополнение к которым можно назначать препараты из группы бета-3-адреномиметиков [15]. Вторая линия лечения включает инъекционное введение в стенку мочевого пузыря 200 ЕД ботулинического нейротоксида. Надо понимать, что терапия направлена на создание низкого внутрипузырного давления в мочевом пузыре, необходимого для нормальной работы верхних мочевых путей. Одним из результатов купирования гиперактивности, особенно при сохранении нормального или повышенного тонуса поперечно-полосатого сфинктера уретры, будет увеличение количества остаточной мочи или отсутствие мочеиспускания. Поэтому крайне важно объяснить пациенту необходимость проведения указанной терапии с назначением периодической катетеризации мочевого пузыря.

При своевременной коррекции нарушений мочеиспускания у спинальных пациентов, применении рекомендованного метода отведения мочи, компенсации избыточного внутрипузырного давления вследствие гиперактивности детрузора или детрузорно-сфинктерной диссинергии удастся избежать многих вторичных осложнений.

В комплексной программе реабилитационного лечения пациентов с травмой позвоночника и спинного мозга используются методики немедикаментозной коррекции, показавшие различный терапевтический потенциал в ходе исследований. В частности, применение электростимуляции мочевого пузыря с помощью имплантируемых электродов в работе А.В. Лившица и соавт. показало, что создать управляемый акт мочеиспускания невозможно, т. к. возбуждение детрузора распространяется на внутренний сфинктер уретры, моделируя детрузорно-сфинктерную диссинергию [16]. Несмотря на то что исследователи представили некоторые положительные результаты, методика не нашла клинического применения в связи с высокой инвазивностью и риском вторичных осложнений.

Применение электростимуляции переменным пульсирующим током по лонно-сакральной методике и электрофореза с прозергином на передней брюшной стенке в проекции мочевого пузыря в настоящий момент представляется несостоятельным вследствие особенностей физиологии нижних мочевых путей и неучастия мышц живота в акте мочеиспускания.

Перспективно использование современных методик: сакральной инвазивной электронейростимуляции с помощью имплантируемых электродов и ритмической периферической магнитной стимуляции в области сакрального центра мочеиспускания и крестцовых корешков [17, 18]. В настоящее время механизм действия магнитной стимуляции на физиологию нижних мочевых путей остается неясным. Многоступенчатость и сложность нервной регуляции процесса удержания мочи и акта мочеиспускания предполагают возможность вовлечения различных структур в ответ на внешнее воздействие. Клинические и уродинамические эффекты магнитной стимуляции, вероятно, связаны с восстановлением интеграции регуляторных рефлексов, при этом наблюдается эффект нейромодуляции, когда происходит изменение активности (торможение или возбуждение) структур центральной, периферической и вегетативной нервных систем [19, 20].

Нейрогенное нарушение мочеиспускания, обусловленное травмой позвоночника и спинного мозга, клинически чрезвычайно гетерогенно вследствие вариабельности уровня и степени тяжести поражения [21, 22]. Этот аспект диктует необходимость индивидуального диагностического подхода, выбора адекватного метода коррекции работы нижних мочевых путей. Реабилитационный путь спинального пациента в настоящее время невозможно представить без тесного сотрудничества невролога и уролога. Совместный современный подход специалистов к проблеме урологических осложнений травмы спинного мозга обеспечивает пациенту верное понимание собственного состояния и адекватную прогностическую оценку, а также возможность социальной адаптации и повышения качества жизни [23, 24].

Литература

1. Беляев В.И. Травма спинного мозга. М.: Владмо, 2001. 96 с. [Beljaev V.I. Travma spinnoogo mozga. M.: Vladmo, 2001. 96 s. (in Russian)].
2. Касаткин М.Р. Урологическая помощь при травме спинного мозга. М.: Мед., 1963. 85 с. [Kasatkin M.R. Urologicheskaja pomoshh' pri travme spinnoogo mozga. M.: Med., 1963. 85 s. (in Russian)].
3. Пытель Ю.А., Борясов В.В., Симонов В.А. Физиология человека. Мочевые пути. М.: Высш. школа, 1992. 131 с. [Pytel' Ju.A., Borisov V.V., Simonov V.A. Fiziologija cheloveka. Mochevye puti. M.: Vyssh. shkola, 1992. 131 s. (in Russian)].
4. Blok B.F., Willemsen A.T., Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans // Brain. 1997. Vol. 120. P. 111–121.
5. Barrington F.J.F. The effect of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in cats // Q J Exp Physiol Cogn Med. 1925. Vol. 15. P. 81–102.
6. Podnar S. Neurophysiology of the neurogenic lower urinary tract disorders // Clin Neurophysiol. 2007. Vol. 118. P. 1423–1437.
7. Holstege G., Griffiths D., de Wall H., Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat // J Comp Neurol. 1986. Vol. 250. P. 449–461.
8. Rachini A., Pietrella D., Lupo P. et al. An antiglycan monoclonal antibody inhibits growth and capsule formation of cryptococcus neoformans in vitro and exerts therapeutic, anticryptococcal activity in vivo // Infection and Immunity. 2007. T. 75. № 11. C. 5085.
9. De Groat W.C., Booth A.M., Yoshimura N. Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease. In: The Autonomic Nervous System. Nervous Control of the Urogenital System, ed. by C.A. Maggi, Hartwood Academic, London. 1993. Vol. 3. P. 227–289.
10. Madersbacher H. Diagnosis of functional neurogenic urination disorders from the urologist's viewpoint. Gynakol Rundsch. 1980 Jun. Vol. 20. Suppl 2. P. 161–172.
11. Gormley E.A. Urologic complications of the neurogenic bladder // Urol Clin North Am. 2010. Vol. 37. P. 601–607.
12. Moore K.N., Fader M., Getliffe K. Long-term bladder management by intermittent catheterization in adults and children // Cochrane Database Syst Rev. 2007. Vol. 4.
13. Ord J., Lunn D., Reynard J. Bladder management and risk of bladder stone formation in spinal cord injured patients // J Urol. 2003. Vol. 170(5). P. 1734–1737.
14. Burki J.R., Omar I., Shah P.J., Hamid R. Long-term urological management in spinal injury units in the U.K. and Eire: a follow-up study // Spinal Cord. 2014 Aug. Vol. 52(8). P. 640–645.
15. Hsieh P.F., Chiu H.C., Chen K.C., Chang C.H., Chou E.C. Botulinum toxin A for the Treatment of Overactive Bladder // Toxins (Basel). 2016 Feb 29. Vol. 8(3).
16. Вишневецкий А.А., Лившиц А.В. Электростимуляция мочевого пузыря. М.: Мед. 1973. 78 с. [Vishnevskij A.A., Livshic A.V. Jelektrostimulacija mochevogo puzyrya. M.: Med. 1973. 78 s. (in Russian)].
17. Vignes J.R., Seze M.D., Dobremez E. et al. Sacral Neuromodulation in Lower Urinary Tract Dysfunction. 2005 // Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Vol. 30. P. 177–224.
18. Бородулина И.В., Рачин А.П., Бадалов Н.Г. Экстракорпоральная ритмическая магнитная стимуляция в реабилитации пациентов с нейрогенными расстройствами мочеиспускания // Вестник клин нейрофизиол: матер. четвертой науч.-практ. конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». СПб., 2016. С. 135–136 [Borodulina I.V., Rachin A.P., Badalov N.G. Jekstrakorporal'naja ritmicheskaja magnitnaja stimulacija v reabilitacii pacientov s nejrogennymi rasstrojstvami mocheispuskanija // Vestnik klin nejrofiziol: mater. chetvertoj nauch.-prakt. konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Klinicheskaja nejrofiziologii i nejroreabilitacija». SPb., 2016. S. 135–136 (in Russian)].
19. Brodak P.P., Bidair M., Joseph A. et al. Magnetic stimulation of the sacral roots // Neuro Urodynam. 1993. Vol. 152. P. 533–540.
20. Shafik A. Magnetic stimulation: a novel method for inducing evacuation of the neuropathic rectum and urinary bladder in a canine model // J Urol. 1999. Vol. 54(2). P. 368–372.

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

Последнее поколение триптанов в лечении мигрени: новый отечественный препарат

Головная боль является одной из распространенных проблем в современной медицине. Это наиболее частая жалоба, с которой пациент обращается к врачу. На сегодня известно более 500 заболеваний, которые сопровождаются данным симптомом.

Головные боли принято делить на первичные и вторичные. Среди первичных наиболее распространенной является мигрень. По критериям Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (МКГБ III 2013 г.), мигрень определяется как пароксизмальные состояния, проявляющиеся интенсивной головной болью пульсирующего характера, периодически повторяющиеся, локализующиеся преимущественно в одной половине головы, в основном в глазнично-лобно-височной области, сопровождающиеся в большинстве случаев тошнотой, рвотой, плохой переносимостью яркого света, громких звуков (фото- и фонофобия), сонливостью, вялостью после приступа.

Согласно данным, представленным на 7-м Международном конгрессе по головным болям, в развитых странах Европы и Америки мигренью страдает от 3 до 16% населения, а по некоторым данным, и до 30%. Среди женщин мигренью болеют 18%, среди мужчин – 6%, среди детей – 4%.

У женщин приступы мигрени возникают в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Наиболее часто мигренью болеют лица трудоспособного возраста – 35–40 лет. Эпидемиологические исследования последних лет выявили тенденцию к увеличению числа больных мигренью.

Провоцировать приступы мигрени могут факторы, способные изменять пороговую возбудимость болевых рецепторов сосудов:

- изменения гормонального статуса: менструация, овуляция, гормональные контрацептивы или заместительная гормональная терапия;
- алиментарные: пища, богатая нитритами, глютамат натрия, аспартам, выдержанный сыр, консервированное мясо, сардины, сельдь, соевый соус, помидоры, сельдерей, цитрусовые, бананы, сухофрукты, орехи, бобы, семена подсолнечника, яйца, молоко, шоколад, алкоголь (сухие красные вина, шампанское, пиво), чай, кофе, какао, кока-кола и др.;
- психоэмоциональные: стресс, постстрессовый период, длительный отдых, тревога, беспокойство, депрессия;
- физико-химические: яркий свет, сверкающие огни, визуальная стимуляция, изменения погоды, световые блики монитора, флюоресцентное освещение, громкий или монотонный шум, сильные запахи;
- нарушения биологических ритмов: недосыпание, избыточный сон, смена часовых поясов, режима «день/ночь», режима питания;
- фармакологические препараты: расширяющие или сужающие сосуды мозга (нитроглицерин, гистамин,

резерпин, ранитидин, гидралазин, эстроген), оральные контрацептивы, нитраты;

- прочие: гипо- или гипергликемия, черепно-мозговая травма, химическая интоксикация, переутомление, хронические заболевания, физические нагрузки, запоры.

В современной МКГБ-3 бета выделены следующие формы мигрени:

- мигрень без ауры (ранее – простая мигрень), которая встречается в 70% случаев;
- мигрень с аурой (ранее – ассоциированная), т. е. форма, при которой приступу боли предшествует комплекс фокальных неврологических симптомов (зрительные, чувствительные, двигательные нарушения); наблюдается в 30% случаев;
- хроническая мигрень.

Приступ мигрени клиницисты условно разделили на 4 фазы, которые незаметно переходят одна в другую на протяжении всего приступа или атак: продрома, аура, головная боль и восстановительная фаза. Однако у многих больных могут присутствовать только некоторые из этих фаз, т. е. может развиваться аура без головной боли или только головная боль без каких-либо других фаз.

Многочисленные клинические и молекулярно-биологические исследования свидетельствуют о важной роли генетического фактора в возникновении мигрени. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза приступа мигрени, многие аспекты этой проблемы остаются невыясненными.

В настоящее время очевидно, что одну из существенных ролей в генезе этого заболевания играет нейромедиатор серотонин. Важно отметить, что серотонин, с одной стороны, оказывает выраженное влияние на мозговые сосуды, с другой – участвует в проведении болевых импульсов.

Для лечения больных мигренью используются лекарственные препараты, относящиеся к различным группам фармакологических веществ: адреноблокаторы, антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, противосудорожные, ненаркотические анальгетики и др. Среди них особое место занимают препараты, воздействующие как селективные агонисты 5-HT_{1B}/1D серотониновых рецепторов – триптанов.

Открытие триптанов совершило определенный переворот в лечении мигренозного приступа. Триптанов (агонисты серотонина) были первыми препаратами, специально разработанными для лечения мигрени, и являются наиболее важными лекарствами от мигрени в настоящее время. Они помогают сдерживать уровень серотонина в мозге.

Наиболее эффективным препаратом из группы триптанов является золмитриптан, обладающий выраженным двойным механизмом действия и высокой селективностью к серотониновым рецепторам 5-HT_{1D} и 5-HT_{1B} типа.

Мигрепам® – единственный отечественный противомигренозный препарат с действующим веществом золмитриптан.

Золмитриптан обладает максимальной биодоступностью, ранним началом действия (15–20 мин), малым количеством побочных эффектов, высокой противоболевой эффективностью (95%) и хорошей переносимостью у пациентов. Золмитриптан воздействует на ствол мозга тройничного нерва, ингибируя проведение болевых импульсов, дилатацию мозговых сосудов и нейрогенное воспаление, вызывает вазоконстрикцию, угнетает высвобождение нейрпептидов (вазоактивного интестинального пептида, субстанции Р и др.). Сравнительный анализ триптанов показал раннее начало действия золмитриптана, его стабильную эффективность при приступах и различных формах мигрени.

Основные преимущества золмитриптана (Мигрепам®):

- 1. Минимальная доза для достижения терапевтического эффекта, в сравнении с другими триптанами.** Достаточно 1 таблетки – 2,5 мг во время приступа мигрени независимо от приема пищи. Действие начинается через 15–20 мин и достигает максимума в течение 1 ч. Почти у 80% больных в течение 1 ч значительно уменьшаются или полностью исчезают головные боли. Необходимость повторного применения золмитриптана возникает не более чем у 20% больных.
- 2. Меньшее вазоконстрикторное влияние на коронарные сосуды – возможность применения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.**
- 3. Меньшее количество побочных эффектов.** Неблагоприятные реакции носят легкий или умеренный характер, разрешаются спонтанно, без отмены лечения.
- 4. При длительном применении золмитриптана его клиническая эффективность не снижается.**
- 5. Устраняет менструальную мигрень.**

При лечении препаратом, наряду с уменьшением или полным прекращением головной боли, значительно уменьшаются тошнота, фото- и фонофобия. Высокоэффективен в комплексном лечении мигренозного статуса, приступов мигрени продолжительностью 2–5 сут.

Информационная справка о компании:

АО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское» (OBL Pharm) основано в 1994 г. на базе Государственного центра прикладной микробиологии. В 2013 г. предприятие стало частью группы компаний «Алванса» (Alvansa Group), акционерами которой являются Газпромбанк и инвестиционный фонд UFG Private Equity. АО «ФП «Оболенское» производит лекарственные препараты и изделия медицинского назначения в соответствии с международными требованиями GMP и ISO. Предприятие обладает всеми необходимыми лицензиями и сертификатами на производство лекарственных препаратов и осуществление фармацевтической деятельности:

- лицензия на осуществление производства лекарственных средств (№ 00165-ЛС);
- лицензия на осуществление фармацевтической деятельности (ФС-99- 02-003805);
- сертификат соответствия системе менеджмента качества применительно к производству нестерильных лекарственных средств (ГОСТ Р ISO 9001-2015);
- санитарно-эпидемиологическое заключение № 50.ПР.02.000.М.000022.06.16, удостоверяющее проведение диагностических работ с микроорганизмами III–IV групп патогенности в микробиологической лаборатории АО «ФП «Оболенское».

Компания производит более 100 наименований лекарственных препаратов, которые отвечают современным требованиям качества, эффективности и безопасности.

АО «ФП «Оболенское» зарегистрировало более 50 торговых марок.

Современный препарат для быстрого избавления от мигрени

OFF!

ВЫКЛЮЧИ МИГРЕНЬ!



Препарат последнего поколения
для лечения мигрени



Быстрое снятие
мигренозного приступа



Низкая медикаментозная
нагрузка на организм -
всего 2,5 мг¹



Хорошая переносимость



Возможность применения
у ряда пациентов с сердечно-
сосудистыми заболеваниями



На правах рекламы



Произведен по стандартам качества GMP
Информация для специалистов здравоохранения

¹ действующего вещества

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА

Клинический анализ триптанов для купирования приступов мигрени

А.Э. Шагбазян, Е.М. Евдокимова, профессор Г.Р. Табеева

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Мигрень — одна из наиболее частых форм первичной головной боли. Мигрень проявляется эпизодическими интенсивными болевыми приступами и сопровождается различными неврологическими, соматическими, эмоционально-аффективными и вегетативными симптомами. Диагностика мигрени основывается на детальном клиническом опросе и осмотре пациента. Большинство приступов мигрени возникают внезапно, как правило, после воздействия триггеров: эндогенных и экзогенных факторов, среди которых есть эмоциональные, психофизиологические, гормональные и соматические, диетические и т. д.

Ввиду клинического разнообразия форм мигрени и индивидуальной эффективности тех или иных методов лечения выбор оптимального средства для купирования приступа мигрени должен основываться на стратифицированном подходе, с учетом тяжести мигренозных приступов и степени нарушения адаптации пациентов. Пациентам с тяжелыми и умеренными приступами необходимо использование специфических препаратов, к которым относятся триптаны. Триптаны сужают избыточно расширенные краниальные сосуды, ингибируют выделение противовоспалительных и вазоактивных пептидов, а также ингибируют трансмиссию боли на уровне ствола мозга. Анализ особенностей их клинической эффективности и безопасности лежит в основе базовых рекомендаций для пациентов.

Ключевые слова: мигрень, купирование приступа мигрени, триптаны, золмитриптан, суматриптан.

Для цитирования: Шагбазян А.Э., Евдокимова Е.М., Табеева Г.Р. Клинический анализ триптанов для купирования приступов мигрени // PMЖ. 2017. № 9. С. 660–663.

ABSTRACT

Clinical analysis of triptanes for the relief of migraine attacks

Shagbazyan A.E., Evdokimova E.M., Tabeeva G.R.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Migraine is one of the most frequent forms of primary headache. Migraine manifests by episodic attacks of intense headache and accompanied by various neurological, somatic, emotional-affective and vegetative manifestations. Diagnosis of migraine is based on a detailed clinical survey and examination of the patient. Most migraine attacks occur suddenly, usually after exposure to triggers: endogenous and exogenous factors, among which there are emotional, psychophysiological, hormonal and somatic, dietary factors, etc. Taking into account the clinical diversity of migraine forms and the individual effectiveness of various treatments, the choice of the optimal means for a quick relief of the migraine attack should be found on a stratified approach based on the ranking of migrainous attacks in severity and the degree of disruption in patient adaptation. Patients with severe and moderate attacks need to use specific drugs, which include triptanes. Triptanes narrow the excessively dilated cranial vessels, inhibit the release of anti-inflammatory and vasoactive peptides, and inhibit the transmission of pain at the level of the brainstem. An analysis of the characteristics of their clinical efficacy and safety is at the heart of the basic recommendations for patients.

Key words: migraine, quick relief of the migraine attack, triptanes, zolmitriptan, sumatriptan.

For citation: Shagbazyan A.E., Evdokimova E.M., Tabeeva G.R. Clinical analysis of triptanes for the relief of migraine attacks // RMJ. 2017. № 9. P. 660–663.

Мигрень — частая форма первичной головной боли, которая значительно ухудшает качество жизни молодых трудоспособных пациентов. Распространенность мигрени в странах Европы и США в среднем составляет 14%, значительно чаще мигрень встречается у женщин [1]. Для мигрени характерна интенсивная, приступообразная, чаще односторонняя головная боль длительностью от 4 до 72 ч, усиливающаяся при физической активности и сопровождающаяся различными неврологическими, соматическими, эмоционально-аффективными и вегетативными проявлениями. Существуют 2 формы мигрени: мигрень без ауры и мигрень с аурой [2].

У большинства пациентов мигрень имеет наследственный характер, но среди основных механизмов также об-

суждаются нейрохимические и нейрогенные факторы. Показано также, что для пациентов с мигренью характерна повышенная возбудимость нейронов коры головного мозга. Важным механизмом, запускающим приступ и обуславливающим развитие и сохранение боли, является активация тригемино-васкулярной системы (ТВС). Механизм мигренозной ауры связывают с распространением волны возбуждения корковых нейронов (распространяющаяся корковая депрессия) от зрительной коры к соматосенсорной и лобно-височной области. Распространяющаяся корковая депрессия определяет характер и последовательность симптомов ауры: зрительных, чувствительных, речевых [3].

Большинство приступов мигрени возникают внезапно. Но часто приступ может провоцироваться рядом эндоген-

ных и экзогенных факторов (триггеров мигрени). Многие авторы полагают, что для запуска приступа мигрени необходимо сочетание нескольких триггеров. В настоящее время описано около 60 различных факторов, провоцирующих приступы мигрени [4].

Основные факторы, провоцирующие приступ мигрени:

- психофизиологические: чрезмерная нагрузка, усталость, плохой или избыточный сон;
- гормональные и соматические: менструация, применение оральных контрацептивов, высокое кровяное давление;
- эмоциональные: тревога, депрессия, выраженный стресс;
- диетические: нерегулярное питание, алкоголь, шоколад, сыр, цитрусовые и др.;
- экзогенные: изменение погоды и климата, яркий свет, шум, сильные запахи, курение, горячая ванна.

Диагностика мигрени – клиническая, т. е. она основывается на детальном клиническом опросе и осмотре пациента. Крайне важны информация о возрасте начала головной боли, семейный анамнез, характеристики приступа, провоцирующие и облегчающие факторы, отсутствие признаков вторичного характера головной боли. При установлении диагноза следует опираться на диагностические критерии Международной классификации головных болей МКГБ-3 бета [2].

При типичной клинической картине мигрени дополнительные исследования не показаны, поскольку они неинформативны. Параклинические исследования должны проводиться только при подозрении относительно симптоматического характера цефалгии.

Основные стратегии купирования приступа мигрени

Главные цели лечения мигрени – облегчение течения мигрени, предотвращение хронизации и улучшение качества жизни пациента. Для достижения вышеперечисленных целей необходимо соблюдение нескольких подходов [5]:

- 1) купирование приступов мигрени;
- 2) профилактическое лечение;
- 3) рекомендации по соблюдению стиля жизни и поведенческая терапия.

Профилактическая терапия мигрени проводится пациентам в случае наличия соответствующих показаний (частые приступы головной боли, высокая степень дезадаптации пациента, полная неэффективность симптоматических средств и др.). В целом от 10 до 30% пациентов нуждаются в назначении превентивных средств для снижения частоты приступов. Между тем стратегия купирования приступов должна быть применима у каждого пациента, обратившегося за консультацией, поскольку тяжесть мигренозной цефалгии, как правило, требует лекарственного купирования, причем подавляющее большинство пациентов лекарственные средства используют при каждом приступе мигрени.

Цели купирования приступа мигрени – уменьшение интенсивности, длительности боли и сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, фоно- и фотофобии и т. д.) и нормализация общего состояния пациента. Выбор оптимального средства для купирования приступа мигрени среди существующего множества фармакологических средств является непростым для каждого пациента.

Фармакологические средства, применяемые для купирования приступа мигрени:

- Препараты с неспецифическим механизмом действия:
 - анальгетики (парацетамол, кодеин);
 - нестероидные противовоспалительные средства;
 - комбинированные препараты.
- Специфические антимигренозные средства:
 - селективные агонисты 5-HT_{1B/1D}-рецепторов (триптаны);
 - неселективные агонисты 5-HT₁-рецепторов (эрготамин, диgidроэрготамин).

При выборе конкретного препарата для купирования приступа следует учитывать индивидуальные характеристики пациента, такие как интенсивность головной боли, скорость ее нарастания, наличие ассоциированных симптомов, степень дезадаптации, предшествующий опыт и предпочтения пациента. С этой точки зрения используется стратифицированный подход, который предполагает учет наиболее важной характеристики приступа мигрени – уровня дезадаптации пациента. Этот подход основывается на ранжировании мигренозных приступов по тяжести и степени нарушения адаптации пациентов [6]. Пациентам с легкими приступами и хорошим уровнем адаптации назначаются простые анальгетики и НПВС, возможно, в комбинации с лекарствами, которые улучшают их абсорбцию. Пациентам с тяжелыми и умеренными приступами необходимо назначение триптанов.

Также важным принципом купирования приступа мигрени является раннее назначение антимигренозного препарата, обеспечивающее более полный обезболивающий эффект и меньшую вероятность рецидива. Кроме того, по мере прогрессирования приступа у большинства пациентов развивается гастропарез с нарушением пассажа пероральных медикаментозных препаратов в кишечник и их плохой абсорбцией. Раннее применение антимигренозных средств важно и с этой точки зрения [7].

Триптаны создавались специально для лечения приступа мигрени. Они обладают высоким аффинитетом к 5-HT_{1D} и 5-HT_{1B}-рецепторам, и у них отсутствует активность по отношению к адренергическим, дофаминергическим, мускариновым, гистаминовым и серотониновым рецепторам других подтипов.

В настоящее время известны 7 представителей класса триптанов, в России зарегистрированы 5 из них (табл. 1) [8].

Патофизиологические механизмы действия триптанов при мигрени:

- сужение избыточно расширенных краниальных сосудов;

Таблица 1. Специфические противомигренозные средства (триптаны)

Элетриптан	Таблетки 20 и 40 мг
Фроватриптан	Таблетки 2,5 мг
Наратриптан	Таблетки 2,5 мг
Суматриптан	Таблетки 50 и 100 мг, суппозитории 25 и 50 мг
Золмитриптан	Таблетки 2,5 мг

- ингибирование выделения противовоспалительных и вазоактивных пептидов;
- ингибирование трансмиссии боли на уровне ствола мозга.

Несмотря на то, что все препараты относятся к одному классу, они имеют различные фармакокинетические параметры. Эти различия имеют большое клиническое значение как факторы, определяющие эффективность триптана.

В 1990 г. в клиническую практику был внедрен суматриптан. Он был первым представителем класса триптанов. В клинических исследованиях и до настоящего времени суматриптан рассматривается как «золотой стандарт» специфического лечения приступов мигрени. В последующем в практику вошли препараты с более высокой биодоступностью, достаточно длинным периодом полувыведения, что позволяет избегать частого приема препарата и рецидива головной боли.

Сравнительный анализ триптанов для купирования приступа мигрени

В исследовании J. Pascual et al. был проведен анализ использования золмитриптана в дозировке 5 мг для купирования приступа мигрени. Были исследованы 82 пациента, которые купировали в среднем 7 приступов мигрени. Пациенты принимали золмитриптан орально и интраназально, и также суматриптан подкожно. Авторами был сделан вывод о том, что около 62,5% пациентов отдавали свое предпочтение золмитриптану в связи с его хорошей эффективностью [9].

В 2015 г. было проведено подобное исследование, авторы которого пришли к выводу о том, что стандартная доза триптанов уменьшала интенсивность головной боли в течение 2 ч у 42–76% пациентов. Среди триптанов лучшую эффективность показали подкожная форма суматриптана и таблетированные формы золмитриптана и элетриптана [10].

Эффективность золмитриптана для купирования острого приступа мигрени была показана в исследовании L.C. Chen et al. Авторы продемонстрировали, что золмитриптан в дозировке 2,5 мг имел такую же эффективность при острых приступах мигрени, как элетриптан 2,5 мг и суматриптан 50 мг. Также золмитриптан был более эффективен, чем наратриптан 2,5 мг [11].

Золмитриптан является селективным агонистом 5HT₁-рецепторов. Обладает высоким сродством по отношению к 5HT_{1B}/1D-рецепторам и умеренным аффинитетом к 5HT_{1A}-рецепторам. Взаимодействуя с 5HT-рецепторами интракраниальных сосудов (включая артериовенозные анастомозы) и чувствительных нервов ТВС, иннервирующих чувствительные к боли интракраниальные структуры, золмитриптан вызывает вазоконстрикцию, ассоциированную с подавлением высвобождения CGRP, VIP и субстанции Р, и облегчает течение приступа мигрени, снижая интенсивность боли не позднее чем через 1 ч после приема, уменьшая выраженность тошноты, рвоты, фото- и фонофобии. Взаимодействие золмитриптана с рецепторами по механизму отрицательной обратной связи способствует уменьшению высвобождения серотонина и снижению его содержания в синаптической щели. Кроме этого, золмитриптан оказывает действие на центры ствола головного мозга, ответственные за развитие мигрени, что объясняет устойчивый повторный эффект при лечении серии приступов мигрени у одного пациента.

После приема внутрь золмитриптан быстро и хорошо всасывается в пищеварительном тракте; прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Абсолютная биодоступность — около 40%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 ч после приема. Средний период полувыведения золмитриптана и его активного метаболита — около 3 ч. Связывание с белками плазмы крови низкое (приблизительно 25%). Метаболизируется препарат в печени с образованием активного N-деسمетил-метаболита и двух неактивных — индолуксусной кислоты и N-оксид-метаболита. Агонистическое влияние активного метаболита в отношении 5HT₁-рецепторов в 2–6 раз превосходит исходное соединение. При повторном приеме аккумуляция не наблюдается. Более 60% введенной дозы выводится с мочой преимущественно в виде индолуксусного метаболита и около 30% — с калом в неизменном виде. Почечный клиренс золмитриптана и его метаболитов у пациентов с умеренной и выраженной почечной недостаточностью уменьшен в 7–8 раз. Известно, что фармакокинетика золмитриптана не изменяется у лиц пожилого возраста [12].

В исследовании С.М. Spencer et al. была показана эффективность золмитриптана при лечении мигрени, связанной с менструацией, и мигрени с аурой, персистирующей и/или повторяющейся мигрени. Также золмитриптан был эффективен при облегчении таких симптомов мигрени, как тошнота, фото- и фонофобия. Для облегчения головной боли при мигрени золмитриптан в дозировке 5 мг имел сходную эффективность с суматриптаном в дозе 100 мг при однократном приступе, но, как правило, был более эффективен, чем суматриптан в дозах 25 и 50 мг для многократных приступов. Золмитриптан, как правило, хорошо переносится пациентами, вызывает меньшее количество нежелательных побочных эффектов. Наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии золмитриптаном являются астения, сухость во рту, тошнота, головокружение, сонливость, парестезия, боль в груди [13].

В крупном двойном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность и переносимость золмитриптана (2,5 или 5 мг) и суматриптана (50 мг) для купирования до 6 умеренных и тяжелых приступов мигрени. В исследовании приняли участие 1522 пациента, из них 500 пациентов принимали золмитриптан 2,5 мг, 514 пациентов — золмитриптан в дозировке 5 мг, 508 пациентов — 50 мг суматриптана. В целом уменьшение интенсивности головной боли в течение 2 ч в этих группах составило 62,9%, 65,7% и 66,6% соответственно. Не было статистически значимых различий между 50 мг суматриптана и 2,5 мг золмитриптана ($p = 0,12$) или 5 мг ($p = 0,80$). Авторы пришли к выводу, что золмитриптан (2,5 или 5 мг) оказался столь же эффективным, как и суматриптан в дозировке 50 мг [14]. Однако в сравнительном исследовании была показана более высокая эффективность купирования приступа мигрени в течение 2 ч золмитриптаном в дозировке 2,5 мг, чем суматриптаном в дозировке 25 и 50 мг, хотя у 3,3% пациентов не было клинически значимых показателей. В данном исследовании авторами не было обнаружено различий в частоте побочных эффектов между золмитриптаном и суматриптаном [15].

В большом сравнительном исследовании 1445 пациентов с мигренью оценивалась эффективность золмитриптана (в дозе 2,5 мг и 5 мг) и суматриптана (в дозе 25 мг и 50 мг) [16]. Поскольку для большинства современных

триптанов характерно купирование 2-х атак из 3-х, в данном исследовании анализировалось количество пациентов с постоянным эффектом (в 3-х последовательных приступах). Этот показатель был достоверно выше в группе золмитриптана (рис. 1).

Триптаны противопоказаны при ишемической болезни сердца (ИБС), инсульте в анамнезе, неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ), приеме некоторых лекарственных средств [17].

Вопрос о кардиобезопасности применения триптанов изучался специально в масштабных клинических исследованиях. В период с 1995 по 1999 г. в 20 штатах США с целью выявления серьезных кардиоваскулярных последствий мигрени и установления их возможной связи с применением современных антимигренозных средств проведено одно из самых больших проспективных популяционных исследований. В нем приняли участие 130 тыс. больных мигренью и примерно такое же количество больных, не страдающих мигренозными головными болями. В этих группах в течение всего периода наблюдения изучалась частота значимых кардиоваскулярных событий: инфаркта миокарда, инсульта, сердечных аритмий, нестабильной стенокардии, транзиторных ишемических атак (ТИА). Также анализировалась частота указанных событий у принимавших (50 383 пациента) и не принимавших (80 028 пациентов) селективные агонисты 5-НТ рецепторов. В целом у больных мигренью была выявлена более высокая частота ИБС, цереброваскулярных заболеваний, АГ и гиперлипидемии, а также нестабильной стенокардии и ТИА по сравнению с лицами, не страдающими мигренозными цефалгиями. Было показано, что в группе больных мигренью среди использовавших и не использовавших триптаны не было достоверных различий по частоте инфарктов миокарда, инсультов, сердечных аритмий, нестабильной стенокардии и ТИА, а частота смертельных случаев у пациентов, использующих триптаны, была даже ниже. Эти результаты позволили авторам прийти к заключению, что использование триптанов у больных мигренью не сопровождается увеличением риска значимых сердечно-сосудистых событий [18].

Таким образом, изучение этих селективных свойств триптанов имеет большое практическое значение для обоснования кардиобезопасности современных представителей данной группы препаратов. Сопоставление результатов клинических и экспериментальных исследований не позволяет связывать появление так называемых триптан-

ассоциированных кардиальных жалоб с объективными кардиоваскулярными нарушениями у пациентов с мигренью. Для их объяснения следует изучить другие возможные неишемические причины этих расстройств. Их наличие может быть обусловлено генерализованными вазоспастическими реакциями, нарушением моторики пищевода, легочного кровообращения либо энергетического метаболизма скелетных мышц грудной стенки, а также развитием процессов центральной сенситизации [2]. Случаи серьезных кардиоваскулярных событий как в клинических испытаниях, так и в клинической практике наблюдаются крайне редко, и их появление не связано с фактом применения пациентами триптанов для купирования приступов головной боли. Профиль безопасности триптанов хорошо изучен. В соответствии с данными клинических исследований для пациентов без признаков коронарного заболевания триптаны характеризуются низким риском серьезных кардиоваскулярных побочных эффектов. Это позволяет рекомендовать пациентам с низким риском коронарного заболевания триптаны без предварительной оценки кардиального статуса.

Таким образом, для купирования приступа мигрени могут использоваться различные препараты. Выбор оптимального средства для купирования приступа мигрени среди существующего множества фармакологических средств является непростым для каждого пациента. С этой точки зрения оптимален стратифицированный подход, основанный на ранжировании мигренозных приступов по тяжести и степени нарушения адаптации пациентов. Пациентам с тяжелыми и умеренными приступами необходимо назначение специфических препаратов (триптанов) с учетом их высокой эффективности в клинических исследованиях. Так, основываясь на данных эффективности золмитриптана в сравнительных исследованиях, можно рекомендовать данный препарат в качестве приоритетного для симптоматической терапии мигрени. Также для успешного лечения необходимо динамическое наблюдение за пациентами. Крайне важно помнить, что допустимо для купирования приступов использовать не более 10 доз в месяц, чтобы избежать злоупотребления лекарствами и развития медикаментозно-индуцированной головной боли.

Литература

1. Rasmussen B.K., Jensen R., Olesen J.A. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society // *Cephalalgia*. 1991. Vol. 11. P. 129–134.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version) // *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33(9). P. 629–808.
3. Gallagher R.M., Cutrer F.M.. Migraine: diagnosis, management and new treatment options // *The American Journal of Managed Care*. 2002. Vol. 3. P. 58–73.
4. Spierings E.L., Ranke A.H., Honkoop P.C. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache // *Headache*. 2001. Vol. 41. P. 554–558.
5. Табеева Г.Р. Что такое мигрень? М., 2010. 92 с. [Табеева Г.Р. Что такое мигрень? М., 2010. 92 с. (in Russian)].
6. Diamond M.L., Wenzel R.G., Nissan G.R. Optimizing migraine therapy: evidence-based and patient-centered care // *Expert Rev Neurother*. 2006. Vol. 6. P. 911–919.
7. Burstein R., Collins B., Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia // *Ann Neurol*. 2004. Vol. 55. P. 19–26.
8. Стайнер Т.Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей / пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; научная редакция В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. М., 2010. 56 с. [Stajner T.Dzh i soavt. Evropejskie principy vedenija pacientov s naibolee rasprostranennymi formami glavnoj boli v obshhej praktike. Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej / per. s angl. Ju.E. Azimovoj, V.V. Osipovoj; nauchnaja redakcija V.V. Osipovoj, T.G. Voznesenskoj, G.R. Tabeevoj. M., 2010. 56 s. (in Russian)].
9. Pascual J., Navarro A., Caminero A.B. Symptomatic treatment of migraine with zolmitriptan: experience with 82 patients // *Neurologia*. 2006. Vol. 21(4). P. 188–191.

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

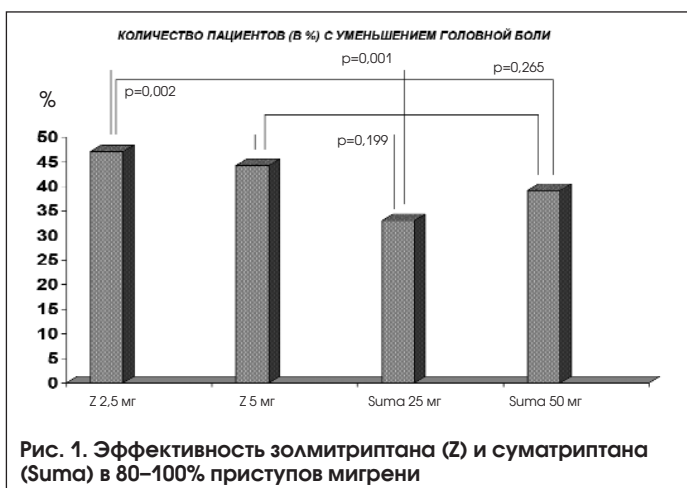


Рис. 1. Эффективность золмитриптана (Z) и суматриптана (Suma) в 80–100% приступах мигрени

Современные возможности анальгетической терапии при неспецифической боли в нижней части спины

К.М.Н. Н.В. Титова

ФГБОУ ВО «РНИМУ Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС) – частое патологическое состояние, которое негативно влияет на качество жизни и работоспособность пациента. При правильном диагностическом подходе и корректном лечении прогноз у большинства пациентов благоприятный. Хроническая БНЧС длится более 12 нед., предикторами состояния могут быть особые психологические состояния, неорганические симптомы, высокий уровень функционального нарушения и плохое общее состояние здоровья. Алгоритм коррекции болевого синдрома (БС) заключается в последовательном применении анальгетиков согласно «лестнице лечения боли» ВОЗ. На первой ступени используются парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде монотерапии. Исследования показали, что комбинация НПВП и парацетамола обладает лучшим анальгетическим эффектом по сравнению с эффектом при использовании препаратов по отдельности. Комбинированный препарат с фиксированной дозой ибупрофена/парацетамола (200/500 мг) показал большую эффективность, более быстрое начало действия, большую продолжительность эффекта по сравнению с аналогичными показателями при приеме стандартных препаратов ибупрофена и парацетамола. При выраженном БС рекомендуется использовать двойную разовую дозу. При неэффективности первой ступени обезболивания к терапии добавляют слабые опиоиды.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, боль, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, Нурофен Лонг, аналгезия.
Для цитирования: Титова Н.В. Современные возможности анальгетической терапии при неспецифической боли в нижней части спины // РМЖ. 2017. № 9. С. 664–670.

ABSTRACT

Modern possibilities of analgesic therapy for the nonspecific lower back pain
Titova N.V.

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Nonspecific lower back pain (LBP) is a frequent pathological condition that adversely affects the patient's quality of life and performance. The correct diagnostic approach and treatment provides a favorable prognosis for the most of patients. Chronic LBP lasts more than 12 weeks, the predictors of the condition may be the presence of concomitant specific psychological diseases, inorganic symptoms, a high level of functional impairment and poor overall health. The algorithm for the correction of pain syndrome (PS) consists in the consistent use of analgesics according to the «pain treatment ladder» of WHO. Paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the form of monotherapy can be used in the first stage. Studies have shown that a combination of NSAIDs and paracetamol has the best analgesic effect compared to the effect of using the drugs separately. A combination drug with a fixed dose of ibuprofen / paracetamol (200/500 mg) showed greater efficacy, a faster onset of action, a longer duration of the effect compared to that of standard ibuprofen and paracetamol. In severe pain syndrome, it is recommended to use a double single dose. In case of ineffectiveness of the first anesthesia stage, soft opioids are added to the therapy.

Key words: lower back pain, pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol, Nurofen Long, analgesia

For citation: Titova N.V. Modern possibilities of analgesic therapy for the nonspecific lower back pain // RMJ. 2017. № 9. P. 664–670.

Введение

Боль в нижней части спины (БНЧС) – очень частое патологическое состояние, затрагивающее все слои населения. БНЧС встречается с одинаковой частотой в разных этнических группах, негативно влияет на качество жизни и работоспособность пациентов и является одной из самых частых причин обращения к врачу. Хотя большинство случаев БНЧС носит неспецифический характер, работа с пациентом всегда предполагает исключение специфических причин БС.

Термином «БНЧС» определяют боль или дискомфорт ниже ребер и выше нижней ягодичной складки, с/без иррадиации боли в ногу. Это может ощущаться как ноющая боль, чувство жжения, пронзающая боль, тупая или острая боль, локализация четко определяемая или «размытая» боль. Выраженность БС может колебаться от легкой до очень интенсивной. Боль может появиться внезапно или развиваться постепенно. БНЧС считается неспецифической, если она не связана с такими причинами, как инфекционный процесс, опухоль, остеопороз, анкилозирующий

спондилит, перелом, воспалительный процесс, корешковый синдром или синдром «конского хвоста».

Течение и прогноз

В зависимости от клинической картины выделяют 3 категории БНЧС:

- острая – если боль длится менее 4 нед.;
- подострая – если боль длится от 4 нед. до 3 мес.;
- хроническая – если боль сохраняется более 12 нед.

В то время как некоторые пациенты избавляются от БС быстро, большая часть больных отмечают периодические обострения и ухудшение с течением времени.

Прогноз при острой боли в пояснице (определяемой как эпизод, длящийся менее 4 нед.) обычно благоприятен. Большинство пациентов испытывают быстрое (и часто полное) уменьшение боли и дезадаптации и могут вернуться к работе [1]. У больных с длительно персистирующими симптомами значимое улучшение часто наблюдается в подострой фазе между 4-й и 12-й нед., хотя и с меньшей скоростью, чем происходило вначале.

У небольшого числа пациентов боль в пояснице может наблюдаться дольше 12 нед., в этом случае она классифицируется как хроническая. Интенсивность боли и связанная с ней инвалидизация часто остаются относительно постоянными [2]. Национальная исследовательская целевая группа по исследованиям в области здравоохранения (National Institutes of Health Research Task Force) определила хроническую БНЧС как боль, которая сохраняется по меньшей мере 3 мес. и наблюдается не менее чем в половине количества всех дней за этот период [3]. Именно на больных с хронической болью в спине приходится основная часть бремени и материальных издержек при болях в пояснице [4].

Предикторы хронизации боли в первую очередь связаны с психосоциальными факторами («желтые флажки»), такими как наличие особых психологических состояний, неадекватные стратегии преодоления (например, избегание активности из-за страха, что движения могут еще больше нарушить состояние) или катастрофизация боли (прогнозирование наихудших возможных последствий БНЧС), наличие неорганических симптомов (симптомов без четкой анатомической или физиологической основы), высокий уровень функционального нарушения и плохое общее состояние здоровья [2]. Боль в спине часто ассоциирована с наличием депрессии и тревоги.

Причины БНЧС

БНЧС может быть обусловлена множеством факторов, таких как индивидуальные особенности, условия труда, например, тяжелый физический труд, вынужденные и неестественные статические позы и динамические нагрузки, а также поднятие и ношение тяжестей, особенности образа жизни и психологические факторы. В малом проценте случаев БНЧС может быть связана с травмой спины, остеопорозом или длительным приемом глюкокортикостероидов. Относительно редкой причиной являются инфекционный процесс в области позвонков, опухоли и метастазы в кости.

Истинный источник БНЧС идентифицировать обычно очень трудно, потому проблема диагностики и лечения неспецифической БНЧС (НБНЧС) остается весьма актуальной. Боль может продуцироваться из различных тканей, включая мышцы, мягкие соединительные ткани, связки, хрящи и капсулы суставов. В связи с напряжением, натя-

жением, растяжением, повышенной нагрузкой в этих тканях могут быстро развиваться процессы воспаления с высвобождением цитокинов и/или хемокинов. Эти химические соединения стимулируют окружающие нервные волокна, в результате чего возникает ощущение боли. Воспалительный процесс поддерживает развитие отечности тканей. Кроме того, снижение кровотока в пораженной области приводит не только к снижению поступления питательных веществ и кислорода, но и к неадекватному выведению раздражающих промежуточных продуктов воспаления, что поддерживает патологический круг «воспаление – боль» [5].

Комплексная причина боли осложняет постановку диагноза, а отсутствие четкого стандартизированного подхода к терапии является нередко причиной неэффективного лечения.

БС не является специфичным для конкретного заболевания или патологии позвоночника, что является трудной клинической проблемой [6]. Аномалии при визуализации позвоночника, такие как дегенеративное заболевание диска, артропатия суставов и протрузия или грыжа межпозвонковых дисков (МПД), чрезвычайно распространены у пациентов как с БНЧС, так и без нее, особенно у пожилых людей, и такие находки являются плохим прогностическим фактором в отношении присутствия боли или тяжести БС в поясничной области. Радикулопатии при поражении нервных корешков (наиболее часто из-за грыжи МПД) и при спинальном стенозе (сужении спинномозгового канала) присутствуют примерно у 4–5% пациентов с болями в пояснице и могут вызывать неврологические симптомы, такие как боль в нижних конечностях, парестезии и слабость. Течение болезни и ответ на лечение при этих состояниях могут отличаться от таковых при боли в спине без вовлечения структур нервной системы.

Факторы риска

Примерно в 5–15% случаев БНЧС возникает из-за упомянутых выше специфических причин. В 85–95% случаев точная причина БНЧС остается неясной [7, 8].

Психологические факторы

Психологические факторы играют важную роль в развитии БНЧС. Пациенты с негативными установками, низким уровнем социальной поддержки на рабочем месте, низким уровнем контроля своей работы, высокими психологическими требованиями и неудовлетворенностью работой, а также испытывающие стресс, тревогу, депрессию более предрасположены к развитию БНЧС.

Рост и вес

Исследования продемонстрировали связь между ростом и БНЧС: более высокий рост является предиктором более частого хирургического лечения [5]. Высокие люди имеют больший потенциальный риск нестабильности МПД при внешней нагрузке [7]. Повреждение фасеточных суставов при грыжах поясничного отдела чаще наблюдалось у более высоких пациентов [8]. Что касается массы тела, то в нескольких исследованиях было четко показано, что люди с высоким индексом массы тела более склонны к развитию БНЧС. Мета-анализ, включивший 33 исследования, подтвердил тот факт, что ожирение ассоциируется с большей частотой развития БНЧС за предшествующий период в 12 мес. [9].

Профессиональные факторы

Примерно 37% всех случаев БНЧС в мире обусловлены влиянием профессиональных факторов [10]. Работа, ассоциированная с вибрациями или вынужденными позами

(например, у работников здравоохранения, водителей, строителей), предрасполагает к развитию БНЧС. Исследования показали, что наиболее неблагоприятными в этом отношении являются позы и движения, связанные с выраженным наклоном туловища, его одновременным наклоном и скручиванием, длительным вынужденным положением с согнутым и искривленным позвоночником, а также с повторяющимися движениями туловища. Повторяющиеся движения или статичные позы с наклоном и скручиванием увеличивают риск БС из-за постоянного чувства мышечной утомляемости. Это объясняет факт того, что риск БНЧС выше у людей, вынужденных заниматься тяжелым физическим трудом или принимать неестественные позы. Также потенциальными факторами риска возникновения боли в пояснице являются некоторые социодемографические факторы, такие как возраст и аспекты образа жизни (курение и физическая активность) [11].

Дифференциальный диагноз НБНЧС

БНЧС требует исключения альтернативных диагнозов, особенно в том случае, если это впервые возникшая боль или наблюдается изменение характеристик БС. Должны быть исключены такие состояния, как метастатическая компрессия спинного мозга, остеопороз, перелом позвонков, спондилоартрит, опухоль, грыжа диска. Помимо оценки клинических симптомов («красные флажки») для выявления заболеваний, лежащих в основе боли в пояснице, необходимо провести анализ крови (стандартные показатели как маркеры инфекционного процесса, воспаления, метастатического поражения, маркеры остеопороза), рентгенологическое исследование позвоночника и магнитно-резонансную томографию, денситометрию и, в некоторых случаях, исследования проводимости нервов с помощью электронейромиографии.

Алгоритм обезболивающей терапии при НБНЧС

Лечение боли в пояснице направлено не только на облегчение БС, но и на улучшение функциональных возможностей пациента и предотвращение рецидивирования и хронизации БС. Фармакологические препараты подбираются с учетом интенсивности БС и функционального статуса больного. Мо-

гут применяться и нелекарственные методы: лечебная физкультура, поведенческая терапия, физиотерапия.

При НБНЧС рекомендуется следовать «лестнице лечения боли», предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Этот алгоритм в настоящее время используется для лечения любых БС (рис. 1). На первом этапе рекомендуется использовать неопиоидные анальгетики. К ним относят парацетамол и НПВП. При необходимости возможно добавление адъювантных препаратов. В случае НБНЧС такими средствами являются миорелаксанты (тизанидин, толперизон, баклофен), витамины группы В, а также некоторые антидепрессанты и антиконвульсанты. Если терапия первого этапа оказывается неэффективной, в схему включают препараты второй ступени – слабые опиоиды (кодеин, трамадол). Если же на фоне проводимого лечения у пациента сохраняется выраженный БС или боль продолжает нарастать, то производят замену слабых опиоидов на сильные (морфин, фентанил, метадон) [12].

На амбулаторном приеме невролог обычно назначает препараты, применяемые на первой ступени «лестницы лечения боли»: простые анальгетики (парацетамол) или НПВП.

Парацетамол обычно используется для купирования слабой или умеренной боли, обладает хорошей переносимостью и низким риском гастроинтестинальных и сосудистых осложнений. НПВП чаще назначают при боли умеренной и сильной интенсивности, однако их применение сопряжено с риском осложнений.

При назначении НПВП для купирования БНЧС нужно помнить о следующих правилах:

- учитывать различия НПВП по развитию токсичности в отношении ЖКТ, печени, сердечно-сосудистой системы и почек, индивидуальные факторы риска развития осложнений у конкретного пациента, включая возраст;
- проводить клиническую оценку и постоянный мониторинг факторов риска, в отдельных случаях использовать гастропротекторные препараты;
- назначать НПВП в минимально эффективной дозе и на короткий (насколько это возможно) период времени.

В Европейском руководстве по лечению острой неспецифической боли в спине в условиях первичного звена здравоохранения были отражены результаты эффективно-

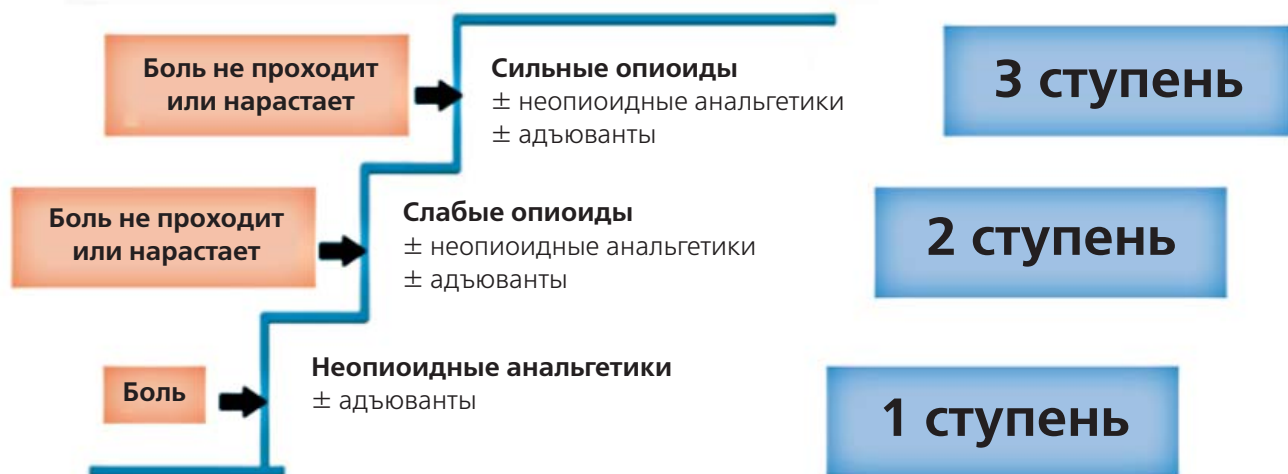


Рис. 1. «Лестница лечения боли» ВОЗ

сти основных используемых групп фармакологических препаратов. В исследованиях было показано, что парацетамол – умеренно эффективный анальгетик. Два систематических обзора продемонстрировали убедительные доказательства того, что парацетамол по обезболивающему эффекту не превосходит НПВП. В отношении НПВП в 9 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) ($n=1135$) было обнаружено, что прием этой группы препаратов достоверно увеличивает число пациентов с улучшением состояния и уменьшает число пациентов, нуждающихся в дополнительном обезболивании. В 1 РКИ ($n=110$) было отмечено, что прием НПВП расширял диапазон движений в большей степени, чем постельный режим, и приводил к меньшей потребности в последующем лечении. Также было показано, что в отношении корешковой боли НПВП не оказывают эффекта. При сравнении отдельных НПВП в 15 РКИ ($n=1490$) не было обнаружено различий в эффективности [11].

Комбинация НПВП и парацетамола

Известно, что комбинирование 2-х препаратов с обезболивающим действием может обеспечить большую анальгетическую эффективность, чем монотерапия эквивалентными дозами активных компонентов. Это основано на разных точках приложения отдельных лекарственных средств. Именно эта идея и лежала в основе создания препарата с фиксированной дозой ибупрофена (200 мг) и парацетамола (500 мг) (Нурофен Лонг).

У ибупрофена и парацетамола разные механизмы действия, и сочетанное назначение препаратов ведет к синергетическому усилению антиноцицептивного действия, более выраженному и продолжительному эффекту. Ибупрофен – НПВП, который на экспериментальных моделях воспаления продемонстрировал эффективность за счет ингибирования синтеза простагландинов. Простагландины сенситизируют ноцицептивные афферентные терминалы нервов к таким веществам (медиаторам), как брадикинин. Ибупрофен вызывает анальгетический эффект через периферическую блокаду циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) с последующим уменьшением сенситизации ноцицептивных нервных терминалов. Также было показано, что ибупро-

фен уменьшает миграцию лейкоцитов в область воспаления. Кроме этого, ибупрофен действует и на уровне спинного мозга, частично за счет блокады ЦОГ [11].

Точный эффект парацетамола до конца не изучен, однако есть убедительные данные, поддерживающие гипотезу о его центральном антиноцицептивном эффекте. В исследованиях была продемонстрирована ингибция активности центральной ЦОГ-2 при применении парацетамола. Парацетамол может также стимулировать активность нисходящих серотонинергических путей, что ингибирует ноцицептивную трансмиссию сигнала в спинном мозге. Также было показано, что парацетамол является очень слабым ингибитором периферических ЦОГ-1 и -2 [13].

Другими важными преимуществами использования двухкомпонентных препаратов с фиксированной дозой являются удобство приема и большая приверженность лечению, поскольку используется меньшее количество таблеток в сутки. Кроме этого, синергетическое усиление эффекта позволяет использовать меньшие дозы активных компонентов, что в результате приводит к лучшей переносимости препарата [14–16].

Комбинация ибупрофена и парацетамола изучалась в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с острой болью на модели послеоперационной зубной боли [17, 18]. Следует отметить, что послеоперационная зубная боль – это валидизированная модель боли, которая используется для оценки и сравнения эффективности обезболивающих препаратов. Эта модель является удобной, поскольку БС у больных носит предсказуемый характер в отношении характеристик боли, ее длительности и эффективности.

Результаты показали, что Нурофен Лонг обеспечивает более эффективное купирование боли, чем парацетамол 1000 мг ($p<0,0001$) и ибупрофен 400 мг ($p<0,05$) [18]. Препарат обеспечивает быстрое начало действия с появлением «первого ощутимого облегчения боли» в среднем через 18,3 мин. Начало обезболивающего действия комбинированного препарата было значительно более быстрым по сравнению с таковым при приеме ибупрофена 400 мг (23,8 мин, $p=0,0015$). «Значимое облегчение боли» достигалось в среднем через 44,6 мин после приема, что было достоверно быстрее, чем в случае применения ибупрофена 400 мг (70,5 мин, $p<0,0001$) (рис. 2) [18].

Длительность обезболивающего эффекта была также значимо больше при использовании комбинированного препарата (8,4 ч) при сравнении с парацетамолом в дозах 500 мг (4,7 ч) и 1000 мг (5,2 ч), $p<0,001$ (рис. 3) [18].

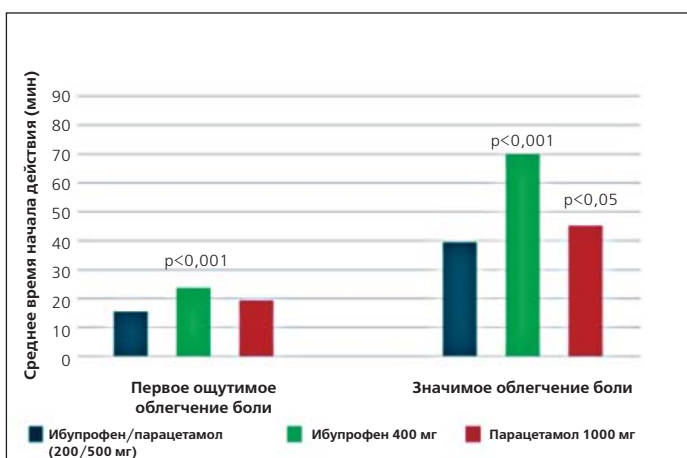


Рис. 2. Среднее время начала анальгетического эффекта при использовании препарата ибупрофен/парацетамол по сравнению с монотерапией ибупрофеном или парацетамолом (значение p отражает сравнение с препаратом ибупрофен/парацетамол)

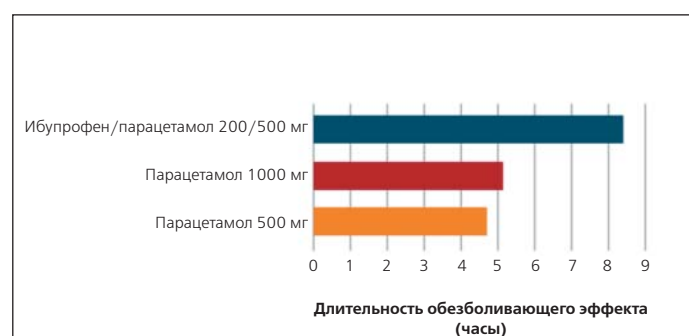


Рис. 3. Длительность анальгетического эффекта при использовании препарата ибупрофен/парацетамол (200/500 мг) и парацетамола в монотерапии ($p<0,001$)

Общее впечатление о препарате отражало высокий уровень удовлетворенности обезболивающим эффектом: 93% респондентов оценили препарат как «хороший», «очень хороший» и «отличный», что значимо превосходило впечатление об эффекте в случае приема парацетамола в дозе 1000 мг ($p < 0,0001$) [18].

Для изучения эффектов препарата при хроническом БС было проведено двойное слепое контролируемое исследование у пациентов с хронической болью в области коленного сустава [19]. Результаты продемонстрировали, что Нурофен Лонг обеспечивает более эффективное облегчение боли, чем парацетамол 1000 мг, как при краткосрочной терапии ($p < 0,01$), так и при длительной ($p < 0,01$). В этом исследовании, так же как и в предыдущем, общее клиническое впечатление пациентов отражало высокий уровень удовлетворенности обезболивающим эффектом: 60,2% ответивших оценили его как «хороший» и «отличный» при долгосрочной терапии, что значимо превосходило эффект от терапии парацетамолом в дозе 1000 мг ($p < 0,01$).

Также эффект комбинированного препарата ибупрофен/парацетамол (в дозах 200 мг / 500 мг и 400 мг / 1000 мг) достоверно превосходил эффект плацебо у пациентов с первичной дисменореей [20].

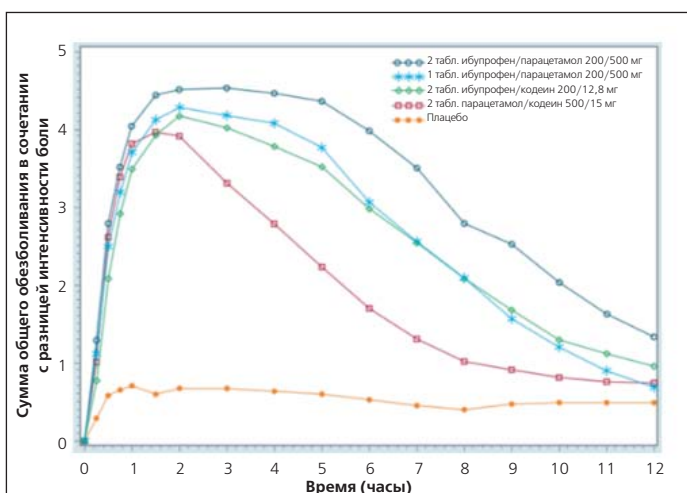


Рис. 4. Сумма общего обезболивания в сочетании с разницей интенсивности боли при использовании комбинированного препарата ибупрофен/парацетамол и кодеинсодержащих препаратов

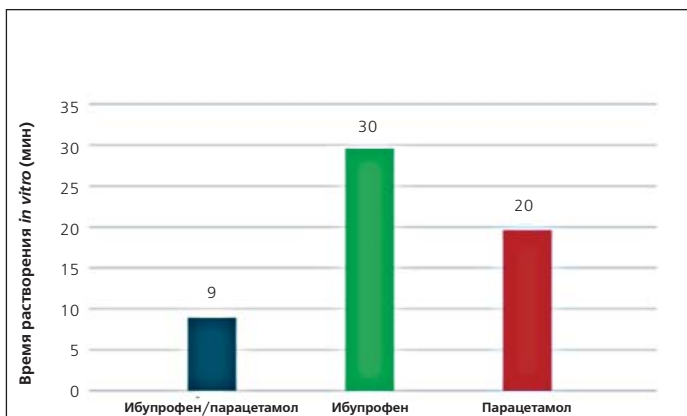


Рис. 5. Время растворения препарата ибупрофен/парацетамол, ибупрофена и парацетамола в условиях in vitro

Комбинированный препарат ибупрофен/парацетамол в двойной дозе (400 мг / 1000 мг) также показал большую эффективность, чем комбинация парацетамола 1000 мг с кодеином фосфатом 30 мг ($p < 0,0001$) и комбинация ибупрофена 400 мг с кодеином фосфатом 25,6 мг ($p = 0,0001$) (рис. 4) [17].

Кокрановский обзор 3-х исследований комбинированного препарата ибупрофен/парацетамол, включивший данные 1647 пациентов, продемонстрировал, что доля пациентов, достигших $\geq 50\%$ облегчения БС в течение 6 ч, составила 69% при приеме 1 таблетки Нурофен Лонг, 72% – при приеме 2-х таблеток Нурофен Лонг, 52% – при приеме ибупрофена 400 мг и 7% – при приеме плацебо [15].

При создании препарата с фиксированной дозой ибупрофена и парацетамола (Нурофен Лонг) использовалась технология, позволяющая активным веществам высвобождаться и абсорбироваться одновременно. Это обеспечивает эффективную комбинированную анальгезию [14]. При использовании же активных веществ по отдельности отмечается разная скорость растворения: в щелочной среде ибупрофен растворяется быстрее, чем парацетамол, а в кислой – медленнее. В условиях *in vitro* было показано, что полное растворение препарата с фиксированной дозой ибупрофена/парацетамола происходит в 2–3 раза быстрее, чем стандартных таблетированных препаратов ибупрофена и парацетамола (9 vs 30 vs 20 мин соответственно), что объясняет быстрое наступление эффекта (рис. 5).

Важно отметить, что в описанных клинических исследованиях при оценке переносимости комбинация ибупрофена/парацетамола не приводила к появлению побочных явлений, которые бы не были характерны для монотерапии ибупрофеном или парацетамолом.

Препарат Нурофен Лонг предназначен для ситуаций, когда требуется более сильное облегчение боли, чем в результате применения ибупрофена 400 мг или парацетамола 1000 мг по отдельности, и более быстрое наступление эффекта, чем на фоне приема ибупрофена.

Стандартная разовая доза препарата ибупрофен/парацетамол 200/500 мг – от 1 до 3 р./сут. При недостаточном эффекте доза может быть повышена до 2-х таблеток 3 р./сут. Перерыв между приемами должен составлять не менее 6 ч, а общее число таблеток за 24 ч не должно превышать 6.

Препарат должен использоваться с осторожностью у пожилых пациентов из-за более высокого риска желудочно-кишечных осложнений. При наличии предшествующих гастроинтестинальных событий или необходимости параллельного приема аспирина рекомендуется в качестве дополнительного препарата назначать ингибиторы протонной помпы в течение всего курса обезболивания.

Заключение

НБНЧС – состояние, происхождение которого остается в большинстве случаев неизвестным, даже если были определены факторы риска. НБНЧС дезадаптирует больного, является главной причиной временной нетрудоспособности пациентов и трудной задачей при медикаментозном и хирургическом лечении. В современном мире проблема имеет высокую социальную и экономическую значимость, поскольку затрагивает не только пожилых людей, но и работающее население в возрасте от 25 до 60 лет. По мере того, как возраст населения зем-

Нурофен Лонг — новый¹ безрецептурный препарат сильного действия против различных видов боли²



- Оказывает **более выраженный обезболивающий эффект** и обладает **более высоким профилем безопасности** по сравнению с диклофенаком и декскетопрофеном³
- **Уникальная технология производства** — растворение ибупрофена и парацетамола происходит одновременно, и это способствует более мощному терапевтическому эффекту⁴
- **Начинает действовать уже через 15 минут⁵, а обезболивающий эффект сохраняется до 9 часов⁶**

¹В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. ²Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг, раздел «Показания к применению». ³Мур Р.А., Виффен П.Дж., Дерри С., Магуайр Т., Рой Й.М., Тиррелл Л. Безрецептурные (ОТС) пероральные анальгетики при острой боли - краткая информация по Кохрановскому обзору. Кохрановская база данных систематических обзоров 2015, Выпуск 11. Статья № CD010794. DOI: 10.1002/14651858.CD010794.pub2. ⁴Описание изобретения к патенту RU 2438656 C2 от 07.09.2006. ⁵После приема одной таблетки обезболивающий эффект отмечается в среднем через 15 минут после приема препарата, клинически значимый обезболивающий эффект достигается через 40 минут после приема препарата. ⁶Обезболивающий эффект сохраняется в течение 8 часов при приеме одной таблетки и в течение 9 часов при приеме двух таблеток. Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг. В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. Ибупрофен 200 мг и парацетамол 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: НПВП + анальгезирующее ненаркотическое средство. Регистрационное удостоверение: ЛП-003836. Представитель в России: ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр», 125009, Россия, г. Москва, ул.Тверская, д.16/2. Тел. горячей линии: 8 800 200-82-20. Дата выхода материала: май 2017. Номер материала: 000618. Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах смотрите в инструкции по применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

ного шара будет увеличиваться, частота БНЧС будет значительно возрастать. Ведение пациентов с болями в пояснице требует сложного многостороннего подхода, точной первоначальной диагностики, тщательного мониторинга потенциальных осложнений и соответствующей реабилитации подготовленными специалистами. Еще предстоит пройти долгий путь, чтобы улучшить диагностические методы и выявить новые потенциальные факторы риска развития БНЧС. Уже появились новые разработки в области создания 3D-изображений, биоматериалов и восстановления дисков, лечения стволовыми клетками, что дает надежду на успех лечения боли в пояснице. В амбулаторной же практике лечение БС при НБНЧС фокусируется в первую очередь на использовании анальгетиков, комбинация которых (НПВП и парацетамол) позволяет добиться лучших результатов.

Литература

1. Pengel L.H.M., Herbert R.D., Maher C.G. et al. Acute low back pain: systematic review of its prognosis // *BMJ*. 2003. Vol. 327(7410). P. 323–327.
2. Chou R., Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? // *JAMA*. 2010. Vol. 303(13). P. 1295–1302.
3. Deyo R.A., Dworkin S.F., Amtmann D. et al. Report of the NIH Task Force on Research Standards for Chronic Low Back Pain // *J Pain*. 2014. Vol. 15(6). P. 569–585.
4. Frymoyer J.W. Predictors of low back pain disability // *J Clinical Orthop Relat Res*. 1987. Vol. 22. P. 89–98.
5. Andersson G.B. Epidemiological features of chronic low-back pain // *Lancet*. 1999. Vol. 354(9178). P. 581–585.
6. Jarvik J.G., Deyo R.A. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging // *Ann Intern Med*. 2002. Vol. 137(7). P. 586–597.

7. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain // *The New Eng J Med*. 2001. Vol. 344(5). P. 363–370.
8. Hollingworth W., Todd C.J., King H. et al. Primary care referrals for lumbar spine radiography: diagnostic yield and clinical guidelines // *The British Journal of General Practice*. 2002. Vol. 52(479). P. 475–480.
9. Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions // *Bulletin of the World Health Organization*. 2003. Vol. 81(9). P. 646–656.
10. Ehrlich G.E. Low back pain // *Bulletin of the World Health Organization*. 2003. Vol. 81(9). P. 6716.
11. European Guidelines for the Management of chronic non specific low back pain 2004. Website: http://www.backpainEurope.org/web/files/WG2_Guidelines.pdf.
12. Website: www.who.int/cancer/palliative/painladder/en.
13. European Medicines Compendium. Ibuprofen and paracetamol 200mg/500mg tablets. Website: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23871>.
14. Tanner T., Aspley S., Munn A., Thomas T. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol // *BMC Clin Pharmacol*. 2010. Vol. 10. P. 10.
15. Derry C.J., Derry S., Moore R.A. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 6. P. CD010210.
16. Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S. et al. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain – an overview of Cochrane reviews // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 11. P. CD010794.
17. Daniels S.E., Goulder M.A., Aspley S., Reader S. A randomised, five-parallel-group, placebo-controlled trial comparing the efficacy and tolerability of analgesic combinations including a novel single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol for postoperative dental pain // *Pain*. 2011. Vol. 152. P. 632–642.
18. Mehlisch D.R., Aspley S., Daniels S.E. et al. A single-tablet fixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, factorial study // *Clin Ther*. 2010. Vol. 32. P. 1033–1049.
19. Doherty M., Hawkey C., Goulder M. et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain // *Ann Rheum Dis*. 2011. Vol. 70. P. 1534–1541.
20. Eccles R., Holbrook A., Jawad M. A double-blind, randomised, crossover study of two doses of a single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol and placebo for primary dysmenorrhea // *Curr Med Res Opin*. 2010. Vol. 26(11). P. 2689–2699.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017

15-16 ИЮНЯ 2017

МОСКВА



Национальное Общество
Профилактической кардиологии



Департамент
здравоохранения
города Москвы

15-16 JUNE 2017

MOSCOW

10th ANNIVERSARY
10 ЛЕТ ЮБИЛЕЙ

INTERNATIONAL CONFERENCE
PREVENTIVE CARDIOLOGY 2017

Лечение астении. Можно ли предложить что-то новое?

Профессор М.Ю. Дробизhev¹, к.м.н. А.В. Федотова², к.м.н. С.В. Кикта³

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

³ФГБУ «Поликлиника № 3 Управления делами Президента РФ», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные о двух различных подходах к диагностике и лечению синдрома астении. Первый из них основан на использовании неспецифических диагнозов Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, рубрики R00-R99) и допускает применение биологически активных добавок, макро- и микроэлементов, общетонизирующих средств растительного происхождения, а также антигипоксантов и антиоксидантов. Второй предусматривает диагностику синдрома в рамках рубрик F06.6 (органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство) и F48.0 (неврастения). При лечении органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства необходимо осуществлять терапию основного заболевания (травмы, атеросклероз сосудов, эпилепсия, вирусные или бактериальные нейроинфекции, опухоль), способствовавшего поражению нейронов мозга и развитию симптомов астении. При лечении неврастении возможен рациональный выбор антидепрессантов или транквилизаторов, основанный на представлениях о нарушении активности нейронов и механизмах действия лекарственных средств. В частности, милнаципран предпочтителен для лечения неврастении, чья клиническая картина сближается с картиной депрессии (подавленность, ангедония, повышенная утомляемость после умственной работы либо физическая слабость и истощаемость после минимальных усилий, невозможность сосредоточиться, непродуктивное мышление, повышение тонуса мышц с невозможностью расслабиться, боли в мышцах, головные боли напряжения). Напротив, аминифенилмасляную кислоту целесообразно использовать, если в структуре неврастении преобладают симптомы, сходные с теми, которые наблюдаются при тревоге (тревога, озабоченность по поводу умственного и физического неблагополучия, повышение тонуса мышц с невозможностью расслабиться, боли в мышцах, головные боли напряжения, симптомы диспепсии, непродуктивное мышление).

Ключевые слова: астения, неврастения, депрессия, тревога, антидепрессанты, транквилизаторы.

Для цитирования: Дробизhev М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. Лечение астении. Можно ли предложить что-то новое? // РМЖ. 2017. № 9. С. 671–676.

ABSTRACT

Treatment of asthenia. Is it possible to offer something new?

Drobizhev M.Yu.¹, Fedotova A.V.², Kikta S.V.³

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

³City clinic №3 of the Facilities and Property Management Office under the RF President, Moscow

The article presents the data on two different approaches to the diagnosis and treatment of asthenia syndrome. The first one is based on the use of nonspecific diagnoses of the International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10: R00-R99) and allows the use of food supplements, macro- and microelements, restorative herbal medicines, and antihypoxic drugs and antioxidants. The second approach is based on diagnosis of the syndrome within the frame of F06.6 (organic emotionally labile - asthenic - disorder) and F48.0 (neurasthenia). When treating an organic emotional labile (asthenic) disorder, it is necessary to conduct the therapy for the underlying disease (trauma, arteriosclerosis of vessels, epilepsy, viral or bacterial neuronal infections, tumor), which contributes to the damage of brain neurons and development of asthenia symptoms. In the treatment of neurasthenia, a rational choice of antidepressants or tranquilizers is possible, based on the ideas of impairment of neuronal activity and mechanisms of drugs action. In particular, milnacipran is preferred for the treatment of neurasthenia, which clinical picture is close to depression (depression, anhedonia, fatigue after mental work, or physical weakness and exhaustion after minimal effort, inability to concentrate, unproductive thinking, muscle tone increase with an inability to relax, muscle pain, tension headaches). In contrast, aminophenyl-butyric acid is advisable to use if the symptoms of neurasthenia are similar to those observed in anxiety (anxiety, concerns about mental and physical problems, muscle tone increase with inability to relax, muscle pain, tension headaches, symptoms of dyspepsia, unproductive thinking).

Key words: asthenia, neurasthenia, depression, anxiety, antidepressants, tranquilizers.

For citation: Drobizhev M.Yu., Fedotova A.V., Kikta S.V. Treatment of asthenia. Is it possible to offer something new? // RMJ. 2017. № 9. P. 671–676.

Астению нельзя назвать синдромом, к которому привлечено пристальное внимание ученых и в нашей стране, и за рубежом. Достаточно указать, что в базе данных PubMed Национальной библиотеки медицины США [1] с 2000 г. содержатся резюме всего 124 статей, в которых этот термин использован в названии. Аналогичный показатель в отечественной базе данных eLIBRARY.ru [2] также невелик – всего 137 публикаций в различных

журналах. Иными словами, астении посвящается всего 7–8 статей в год. Более того, за рубежом этот синдром, как правило, даже не рассматривается в качестве самостоятельной мишени для медикаментозной терапии. Например, на американском портале rxlist.com [3], который содержит перечисление диагнозов, являющихся показаниями для назначения лекарственных средств, нет даже упоминания об астении или синонимах этого синдрома.

Совершенно иная ситуация с лечением астении сложилась в нашей стране. Этот синдром упоминается в качестве самостоятельного показания для назначения различных веществ и имеет, по данным портала Регистра лекарственных средств России [4], множество тождественных обозначений:

1. Астенические расстройства.
2. Астенические состояния.
3. Астенические явления.
4. Астенический синдром.
5. Астеническое нарушение.
6. Астеническое состояние.
7. Астеническое явление.
8. Астения.
9. Астено-адинамические субдепрессивные состояния.
10. Астеновегетативная симптоматика.
11. Астено-вегетативная симптоматика.
12. Астено-вегетативное нарушение.
13. Астенодепрессивное расстройство.
14. Астено-депрессивное расстройство.
15. Астенодепрессивное состояние.
16. Астено-депрессивное состояние.
17. Астеноневротическое расстройство.
18. Астено-невротическое состояние.
19. Быстрая утомляемость.
20. Грипп молодых трудоголиков.
21. Грипп яппи.
22. Диабетическая астения.
23. Истощение нервной системы.
24. Истощение физическое.
25. Недомогание.
26. Нервное истощение с депрессией.
27. Общая психическая усталость.
28. Общая физическая усталость.
29. Общее недомогание.
30. Патологическая утомляемость.
31. Повышенная усталость.
32. Повышенная утомляемость.
33. Психическая усталость.
34. Психическое истощение.
35. Психическое утомление.
36. Синдром астеновегетативный.
37. Синдром хронической усталости.
38. Снижение общей активности.
39. Состояние повышенной усталости.
40. Состояния повышенной утомляемости.
41. Умственная усталость.
42. Упадок сил.
43. Усталость.
44. Утомление.
45. Утомляемость.
46. Физическая усталость.
47. Физическое и психическое переутомление.
48. Физическое переутомление.
49. Функциональные астенические состояния.
50. Хроническая усталость.
51. Хронические астенизирующие состояния.

Для лечения астении рекомендуют 82 действующих вещества, содержащиеся в 742 препаратах, из которых 179 имеют торговые названия [4]. В частности, среди них довольно много биологически активных добавок (БАД) к пище, представляющих собой концентраты натуральных

природных пищевых и биологически активных веществ, выделенных из животного, растительного сырья или полученных путем химического синтеза. Рекомендуют также макро- и микроэлементы – минеральные вещества, обеспечивающие постоянство внутренней среды организма, кислотно-щелочного равновесия, водно-солевого обмена. Среди рассматриваемых веществ есть и витамины, которые являются незаменимыми элементами, необходимыми для роста, развития и жизнедеятельности человека.

Важная составляющая рекомендаций – общетонизирующие средства, преимущественно растительного происхождения, которые оказывают незначительное неспецифическое действие на ЦНС, возможно, за счет усиления аппетита, повышения тонуса полых органов, секреции желез ЖКТ, незначительного повышения АД [4]. Кроме того, показанными при астении считаются антигипоксантами, которые улучшают утилизацию организмом кислорода и снижают потребность в нем, и антиоксиданты, восстанавливающие свободные радикалы в стабильную молекулярную форму (не способную участвовать в цепи аутоокисления).

Очевидно, что столь явные различия в представлениях о лечении астении в нашей стране и за рубежом [3, 4] могут быть обусловлены существенными расхождениями во взглядах на этиологию, патогенез и диагностику астении. И действительно, в нашей стране этот синдром (по крайней мере в некоторых справочниках) квалифицируют [4] в пределах класса XVIII МКБ-10 [5]: симптомы, признаки и отклонения, выявленные при исследованиях, не классифицированные в других рубриках (рубрики R00-R99). Между тем в этот класс МКБ-10 включены состояния, которые можно определить как «неуточненные», «без других указаний», «преходящие». И эти диагнозы используются лишь тогда, когда по каким-то причинам нельзя сделать более точное клиническое заключение.

В результате нет ничего удивительного в том, что в нашей стране существует большое число синонимов астении, а также взглядов на причины ее возникновения (дефицит питательных веществ, снижение АД или тонуса полых внутренних органов, нарушение секреции желез ЖКТ, кислородного голодания тканей организма, избытка свободных радикалов и т. д.) [4]. Одновременное действие рекомендаций по лечению рассматриваемого синдрома с помощью многочисленных БАДов, макро- и микроэлементов, витаминов, общетонизирующих средств, антигипоксантов, антиоксидантов, явно основанные на представлениях о том, что он возникает по многим причинам [4].

Между тем за рубежом астения диагностируется преимущественно в пределах класса V МКБ-10 [5]: психические и поведенческие расстройства. При этом используют 2 рубрики F06.6 (органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство) и F48.0 (неврастения). В первом случае астения возникает из-за поражения нейронов мозга определенными заболеваниями (травмы, атеросклероз сосудов, эпилепсия, вирусные или бактериальные нейроинфекции, опухоль). Во втором случае характер поражения нейронов остается неизвестным. Соответственно, в первом случае для лечения астении необходимо осуществлять терапию основного заболевания, способствовавшего поражению нейронов мозга, и какая-либо антиастеническая медикаментозная терапия просто не требуется [3]. Во втором случае медикаментозная терапия астении затруднена из-за отсутствия представлений о том, какие нейроны поражаются и как это происходит [3]. Но в обоих случаях

астению трудно (если вообще возможно) рассматривать в качестве самостоятельной мишени для терапии.

Очевидно, что практикующие врачи в нашей стране могут самостоятельно решать вопрос о том, какого из двух подходов к диагностике и лечению астении им следует придерживаться. Однако первый из них, использующий неспецифические рубрики R00-R99 и весьма уязвимый с научной и клинической точек зрения, выглядит куда более привлекательным в глазах практического врача. Ведь в этом случае он может использовать множество активных веществ как последовательно, так и одновременно. К тому же многие из них доступны в виде препаратов, которые отпускаются без рецепта, а то и просто входят в состав БАДов.

Иное дело – второй подход. Очевидно, что для лечения органического эмоционально-лабильного (астенического) расстройства можно использовать строго ограниченный круг медикаментозных средств, предназначенный для лечения определенных заболеваний мозга. Что же касается неврастении, то тут возможности использования лекарственных средств представляются еще более сомнительными. В итоге практикующий врач вынужден занимать пассивную позицию, что вряд ли может понравиться специалисту, нацеленному на оказание немедленной помощи больному.

Представляется, однако, что данную ситуацию можно изменить хотя бы в отношении неврастении, выдвинув несколько предположений относительно ее патогенеза и возможности медикаментозного лечения. Для этого необходимо принять во внимание, что, согласно МКБ-10 [5], отличительные признаки этого диагноза явно «пересекаются» с критериями депрессивного или тревожного расстройства. Остается напомнить, что проявления депрессии включают (наряду со сниженным настроением) утрату интересов и удовольствия, снижение энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости (даже при незначительном усилии), сниженную активность, ухудшение сосредоточения и нарушение внимания. Что же касается неврастении, то ее характеризуют ангедония (потеря чувства радости, наслаждения) и небольшая степень подавленности. Кроме того, основными симптомами этого расстройства являются жалобы на повышенную утомляемость после умственной работы (неприятное вмешательство отвлекающих ассоциаций или воспоминаний, невозможность сосредоточиться и непродуктивное мышление), снижение профессиональной продуктивности или эффективности в повседневных делах либо физическая слабость и истощаемость после минимальных усилий.

Таблица 1. Симптомы депрессии и активность нейронов (6–8)

Активность нейронов	Проявления депрессии
ДА↓, НА↓	Ослабление положительных эмоций: подавленность, безрадостность, безнадежность, неуверенность, утрата интересов и чувства удовольствия
СЕ↓, НА↓	Усиление отрицательных эмоций: хандра, раздражение, недовольство, беспокойство, нервозность, страх, тревога
НА↓	Депрессивное торможение: замедленное течение мыслей, ухудшение сосредоточения внимания, двигательная заторможенность, утрата энергии, повышенная утомляемость
ДА↓	Обеднение содержания мышления, затрудненное абстрактное мышление, трудности с переключением внимания

Для тревоги (наряду со страхом, выраженность которого варьирует от легкого дискомфорта до ужаса) характерны жалобы на моторные и вегетативные симптомы: чувство нервозности, дрожь, мышечное напряжение, потливость, сердцебиение, головокружение и дискомфорт в эпигастральной области. Сходные клинические признаки отмечаются и при неврастении. Характерны умеренная тревожность с озабоченностью по поводу умственного и физического неблагополучия, раздражительность. Также распространены боли в мускулах, невозможность расслабиться, головокружение, головные боли напряжения и симптомы диспепсии.

Принципиально важно, что, в отличие от неврастении, существуют достаточно детализированные представления о том, что происходит с работой нейронов при депрессии и тревоге в разных областях головного мозга [6–8]. Так, симптомы депрессии связывают со снижением активности прежде всего дофаминовых (ДА), серотониновых (СЕ), норадреналиновых (НА) нервных клеток (табл. 1). При тревоге снижается активность (табл. 2) основных тормозящих нейронов, нейромедиатором которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) [6–8]. Это приводит к растормаживанию уже упоминавшихся дофаминовых, серотониновых, норадреналиновых, а также ацетилхолиновых (АЦХ) и глутаматных (ГЛУ) нервных клеток.

Представленные данные позволяют предположить, что происходит с активностью нейронов при неврастении по аналогии с перечисленными выше нарушениями (табл. 3). При этом становится понятно, что неврастения (в отличие от депрессии и тревоги) действительно представляет собой значительно более сложное и гетерогенное психическое расстройство. Его симптомы могут основываться на изменениях активности большого числа нейрональных систем. Причем вполне возможна ситуация, когда нейроны, принадлежащие одной системе, в различных областях головного мозга по-разному изменяют свою жизнедеятельность.

Для лечения этого состояния действительно сложно подобрать необходимый психотропный препарат, исходя из его механизма действия. Например, большинство современных антидепрессантов, которые используются в терапии депрессии, могут только повышать активность различных нейронов (табл. 4). Что касается применяющихся для лечения тревоги транквилизаторов, то они, как правило, активизируют тормозящие ГАМК-нейроны и подавляют активность других нервных клеток (табл. 5). Таким образом, как антидепрессанты, так и транквилизаторы в силу своего механизма действия не слишком подходят для лечения неврастении, если принимать во внимание предположения об изменении активности нейронов (табл. 3–5).

Таблица 2. Симптомы тревоги и активность нейронов (6–8)

Активность нейронов	Проявления тревоги
ГАМК↓	Беспокойство, неусидчивость (ажитация) или замирание, заторможенность, чувство «оцепенелости» и эмоциональной притупленности, «оглушенность»
ГАМК↓, ГЛУ↑, НА↑	Повышение тонуса мышц, моторное напряжение с болями в мышцах, дрожью, судорогами, нервозность, беспокойство; потливость
ГАМК↓, СЕ↑, АЦХ↑	Дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, позывы на рвоту или дефекацию

Таблица 3. Симптомы неврастения и предположительная активность нейронов

Активность нейронов	Проявления неврастения
ДА↓, НА↓	Подавленность, утрата интересов и чувства удовольствия
СЕ↓, НА↓	Раздражение, тревога
НА↓	Повышенная утомляемость после умственной работы, снижение профессиональной продуктивности или эффективности в повседневных делах либо физическая слабость и истощаемость после минимальных усилий, невозможность сосредоточиться
ДА↓	Непродуктивное мышление
ГАМК↓	Тревога, озабоченность по поводу умственного и физического неблагополучия
ГАМК↓, ГЛУ↑	Повышение тонуса мышц с невозможностью расслабиться, боли в мышцах, головные боли напряжения
ГАМК↓, СЕ↑, АЦХ↑	Симптомы диспепсии

К счастью, существуют исключения. Это, к примеру, антидепрессант милнаципран, который в дозах 25–75 мг/сут преимущественно повышает активность норадреналиновых нейронов, а в дозе 100 мг/сут его действие становится более сбалансированным в отношении серотонина и норадреналина [8]. Активность в отношении норадреналина у милнаципрана самая высокая среди СИОЗСиН [9]. Кроме повышения уровня серотонина и норадреналина в гиппокампе отмечено значимое повышение уровня серотонина, норадреналина и дофамина в зоне префронтальной коры, что связывается с повышением физической и психической активности [10, 11]. Предполагаемые клинические эффекты были подтверждены в двойном слепом сравнительном исследовании с пароксетином у пациентов с депрессией, имевших более 3 баллов по разделу 8 шкалы HDRS, что характеризуется замедлением мысли, речи, способности к концентрации и снижением моторной активности. Милнаципран превзошел пароксетин почти в 2 раза по числу пациентов, ответивших на терапию ($p < 0,05$) [10].

Эти свойства антидепрессанта вполне могут быть востребованы при лечении тех клинических вариантов неврасте-

Таблица 4. Механизмы действия различных антидепрессантов (6)

Названия групп	Препараты	Влияние на нейроны
Трициклические	Амитриптилин, имипрамин, пипофезин	↑ДА, ↑СЕ, ↑НА
Трициклические	Кломипрамин	↑СЕ
Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А	Пирлиндол	↑ДА, ↑СЕ, ↑НА
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Венлафаксин, дулоксетин	↑СЕ, ↑НА
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Милнаципран	↑НА, ↑ДА, ↑СЕ, ↓ГЛУ
Норадреналиновые и специфические серотониновые антидепрессанты	Миртазапин	↑СЕ, ↑НА
-	Агомелатин	↑ДА, ↑НА
Четырехциклические	Миансерин, мапротилин	↑НА
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Сертралин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, флувоксамин	↑СЕ
Антагонисты серотонина и ингибиторы обратного захвата	Тразодон	↑ДА, ↑НА
Мультимодальные	Вортиоксетин	↑ДА, ↑СЕ, ↑НА, ГЛУ↑

Таблица 5. Механизмы действия различных транквилизаторов (8, 9)

Названия групп	Препараты	Влияние на нейроны
Прямые агонисты ГАМК _A -бензодиазепинового рецепторного комплекса	Производные бензодиазепа: хлордиазепоксид, диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, оксазепам, лоразепам, нитразепам, флуниотразепам, клоназепам	↑ГАМК (↓СЕ, ↓ДА, ↓НА, ↓АЦХ, ↓ГЛУ)
Частичные агонисты бензодиазепинового рецептора (БДР), вещества с различной тропностью к субъединицам БДР и ГАМК _A -рецептора	Имидазопиридины (золпидем), гизазапам	То же
Эндогенные регуляторы (модуляторы) ГАМК _A -БДР	Никотинамид и его аналоги	То же
Мембранные модуляторы ГАМК _A -бензодиазепинового рецепторного комплекса	Этилметилгидроксипиридина сукцинат, фабомотизол, тофизопам	То же
Мембранные модуляторы ГАМК _A -бензодиазепинового рецепторного комплекса	Адамантилбромфениламин	↑ГАМК (↓СЕ, ↓НА, ↓АЦХ, ↓ГЛУ), ↑ДА
Агонисты ГАМК _B -рецепторного комплекса	Аминофенилмасляная кислота, баклофен	↑ГАМК (↓СЕ, ↓НА, ↓АЦХ, ↓ГЛУ), ↑ДА
Холинолитики	Бенактизин	↓АЦХ
Антигистаминовые	Гидроксизин	↓ГИ

АНВИФЕН®

Простой путь к гармонии



Ноотроп с анксиолитическим эффектом
Без седации и миорелаксации

- Снижает чувство тревоги, нормализует сон
- Уменьшает головную боль напряжения
- Эффективен при головокружениях
- Улучшает умственную работоспособность (внимание, память, скорость реакций)
- Уменьшает проявления астении, повышает интерес и мотивацию

Выпускается также в детской дозировке 50 мг

нии, чья клиническая картина обнаруживает сходство с картиной депрессии (табл. 1), особенно если в структуре неврастения преобладают симптомы, которые милнаципран в силу его механизма действия сможет «парировать» (табл. 6).

Существуют несколько транквилизаторов, чей механизм действия явно лучше подходит для лечения симптомов неврастения, клинические проявления которой близки к таковым тревоги. К ним относятся адамантилбромфениламин, аминифенилмасляная кислота, баклофен (табл. 5). В отличие от других транквилизаторов они не только активизируют тормозящую ГАМК-ергическую систему и, следовательно, подавляют активность норадреналиновых, серотониновых, ацетилхолиновых и глутаматных нейронов, но и способны повышать активность дофаминовых (табл. 5). Последнее свойство сопряжено с достаточно сложными механизмами (прямым воздействием на дофаминовые нейроны у адамантилбромфениламина [12] и различиями в чувствительности ГАМК_B рецепторов на разных клетках [13–15]), которые потребовали даже введения нового термина – так называемого избирательного (мягкого, умеренного) торможения.

Следует, однако, иметь в виду, что аминифенилмасляная кислота и баклофен обладают более эффективным механизмом действия в отношении ГАМК-ергической системы в сравнении с адамантилбромфениламином [12, 13]. Последний влияет на эту систему косвенным образом. Этот препарат снижает экспрессию гена, контролирующего синтез белка, который, в свою очередь, осуществляет обратный захват ГАМК. При этом возрастает количество этого нейромедиатора. И он уже действует на ГАМК_A-рецепторы, вследствие чего развиваются основные фармакологические эффекты рассматриваемого лекарственного средства. Что касается баклофена и аминифенилмасляной кислоты, то эти препараты способны напрямую влиять на ГАМК-ергическую систему за счет воздействия на ГАМК_B-

рецепторы. Однако у баклофена это свойство явно более выражено и сопряжено с выраженным миорелаксирующим эффектом, что затрудняет его использование при неврастении [14]. Соответственно, аминифенилмасляная кислота (Анвифен) (внутри после еды 2–3-недельными курсами, взрослым и детям с 14 лет по 250–500 мг 3 р./сут, максимальная суточная доза – 2500 мг) [16] вполне может использоваться при неврастении, если в ее структуре преобладают симптомы, близкие к таковым тревоги (табл. 7).

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что при лечении неврастения вполне можно использовать милнаципран и аминифенилмасляную кислоту, которая представлена в нашей стране препаратом Анвифен. Причем милнаципран предпочтителен для лечения неврастения, чья клиническая картина сближается с картиной депрессии. Напротив, Анвифен целесообразно использовать, если в структуре неврастения преобладают симптомы эмоциональной лабильности (астении), сходные с теми, которые наблюдаются при тревоге. При осуществлении терапии неврастения возможен рациональный выбор психотропных препаратов, основанный на представлениях о нарушении активности нейронов и механизмах действия лекарственных средств. Поэтому остается надеяться, что эти рекомендации предоставят практикующим врачам альтернативу БАДам, макро- и микроэлементам, общетонизирующим средствам растительного происхождения, а также антигипоксантами и антиоксидантами.

Литература

- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- URL: <http://elibrary.ru/defaultx.asp>.
- URL: <http://www.rlist.com/script/main/hp.asp>.
- Регистр лекарственных средств России. URL: <http://www.rlsnet.ru> [Registr lekarnykh sredstv Rossii. <http://www.rlsnet.ru> (in Russian)].
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра. URL: <http://znaniemed.ru/> [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznej 10-go peresmotra. <http://znaniemed.ru/> (in Russian)].
- Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application. 3rd ed. // Cambridge University Press, 2008. 1117 p.
- Дробизhev М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Между депрессией и фибромиалгией: судьба антидепрессанта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 116(4). С. 114–120 [Drobizhev M.Ju., Fedotova A.V., Kikta S.V., Antohin E.Ju. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznej 10-go peresmotra. URL: <http://znaniemed.ru/> (in Russian)].
- Nagomi T. et al. Occupancy of serotonin and norepinephrine transporter by milnacipran in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with [11C]DASB and (S,S)-[18F]FMENR-D2 // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2013. Vol. 16. P. 937–943.
- Kasper S. et al. Improvement of the noradrenergic symptom cluster following treatment with milnacipran // Neuropsychiatr Dis Treat. 2011. Vol. 7(1). P. 21–27.
- Yamauchi M. et al. A combination of mirtazapine and milnacipran augments the extracellular levels of monoamines in the rat brain // Neuropharmacology. 2012. Vol. 62(7). P. 2278–2287.
- Sechter D. et al. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression // J Affect Disord. 2004. Vol. 83. P. 233–236.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Ладастен. https://medi.ru/instrukciya/ladasten_4340 [Instrukcija po medicinskomu primenjeniju preparata Ladasten. https://medi.ru/instrukciya/ladasten_4340 (in Russian)].
- Инструкция по применению препарата Баклосан. https://medi.ru/instrukciya/baklosan_796 [Instrukcija po primenjeniju preparata Baklosan. https://medi.ru/instrukciya/baklosan_796 (in Russian)].
- Дробизhev М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В., Антохин Е.Ю. Феномен аминифенилмасляной кислоты // PMЖ. 2016. № 24. С. 1657–1663 [Drobizhev M.Ju., Fedotova A.V., Kikta S.V., Antohin E.Ju. Fenomen aminofenilmasljanoj kisloty // RMZh. 2016. № 24. S. 1657–1663 (in Russian)].
- Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска анксиолитиков // Эксперим. и клин. фармакология. 2002. Т. 65. № 5. С. 4–17 [Voronina T.A., Seredenin S.B. Perspektivy poiska anksiolitikov // Jeksperim. i klin. farmakologija. 2002. T. 65. № 5. S. 4–17 (in Russian)].
- Инструкция по применению препарата Анвифен. https://medi.ru/instrukciya/anvifen_10646 [Instrukcija po primenjeniju preparata Anvifen. https://medi.ru/instrukciya/anvifen_10646 (in Russian)].

Таблица 6. Симптомы-мишени милнаципрана в структуре неврастения

Активность нейронов	Проявления неврастения
ДА↓, НА↓	Подавленность, утрата интересов и чувства удовольствия
НА↓	Повышенная утомляемость после умственной работы, снижение профессиональной продуктивности или эффективности в повседневных делах либо физическая слабость и истощаемость после минимальных усилий, невозможность сосредоточиться
ДА↓	Непродуктивное мышление
ГАМК↓, ГЛУ↑	Повышение тонуса мышц с невозможностью расслабиться, боли в мышцах, головные боли напряжения

Таблица 7. Симптомы-мишени некоторых транквилизаторов в структуре неврастения

Активность нейронов	Проявления неврастения
ДА↓	Непродуктивное мышление
ГАМК↓	Тревога, озабоченность по поводу умственного и физического неблагополучия
ГАМК↓, ГЛУ↑	Повышение тонуса мышц с невозможностью расслабиться, боли в мышцах, головные боли напряжения
ГАМК↓, СЕ↑, АЦХ↑	Симптомы диспепсии

Хроническое головокружение: причины, тактика ведения пациента

К.м.н. А.С. Ермолаева

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Головокружение (вертиго) относится к наиболее частым симптомам, наблюдаемым в клинической практике, и является одной из 10 наиболее частых причин неврологического обследования. Головокружение может возникать в любом возрасте, но чаще встречается у пожилых пациентов. Большая часть пациентов с головокружением обращается за помощью к неврологам. Несмотря на доступность современных методов обследования, дифференциальная диагностика головокружения часто не проводится. Пациенты не получают адекватной терапии. В статье обсуждаются терминология, классификация головокружения, клинические методы диагностики центральных и периферических вестибулопатий, проводится дифференциальная диагностика по различным параметрам (длительность головокружения, ощущения и т. д.), необходимая для определения подтипов головокружения. Рассматриваются общие вопросы ведения пациентов. Лечение пациентов с хроническим головокружением является сложной задачей. Многоцелевым лекарственным средством для лечения головокружения различного происхождения является Вертигохель®. В статье показана клиническая эффективность препарата Вертигохель®, которая оценивалась в многочисленных научных исследованиях, включая рандомизированные клинические испытания, неинтервенционные исследования, отражающие использование в повседневном лечении пациентов, и метаанализ клинических испытаний. Вертигохель® является превосходным выбором для лечения и его можно принимать до обследования специалистом.

Ключевые слова: вертиго/головокружение, невестибулярное головокружение, вестибулярное головокружение, многокомпонентный, многоцелевой, Вертигохель®.

Для цитирования: Ермолаева А.С. Хроническое головокружение: причины, тактика ведения пациента // PMJ. 2017. № 9. С. 677–680.

ABSTRACT

Chronic vertigo: causes, tactics of patient management
Ermolaeva A.S.

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Vertigo refers to the most common symptoms observed in clinical practice and is one of the 10 most common causes of neurological examination. Vertigo can occur at any age, but it is more common in elderly patients. Most patients with vertigo seek help from neurologists. Despite the availability of modern methods of examination, differential diagnosis of vertigo is often not carried out. Patients do not receive adequate therapy. The article discusses terminology, classification of vertigo, clinical methods of diagnosing central and peripheral vestibulopathy, differential diagnosis of various parameters (duration of dizziness, sensation, etc.) necessary to determine vertigo subtypes. General questions of management of patients are considered. Treatment of patients with chronic vertigo is a difficult task. A multi-purpose drug for the treatment of vertigo of various origins is Vertigoheel®. The article shows the clinical efficacy of Vertigoheel®, which has been evaluated in numerous scientific studies, including randomized clinical trials, non-interventional studies reflecting the use in daily treatment of patients, and meta-analysis of clinical trials. Vertigoheel® is an excellent choice for vertigo treatment and can be taken prior to examination by a specialist.

Key words: vertigo / dizziness, non-vestibular vertigo, vestibular vertigo, multicomponent, multipurpose, Vertigoheel®.

For citation: Ermolaeva A.S. Chronic vertigo: causes, tactics of patient management // PMJ. 2017. № 9. P. 677–680.

Головокружение (вертиго) — это симптом, который может сопровождать течение целого ряда заболеваний различных органов и систем организма. Согласно современному определению, понятие головокружения подразумевает ощущение мнимого вращения или поступательного движения пациента в различных плоскостях или иллюзорное смещение неподвижной окружающей среды в любой плоскости [1]. В неврологической практике головокружение является ведущей жалобой примерно у 12% больных. Головокружение может возникнуть у человека любого возраста, оно чаще возникает у пожилых людей, чем у молодых [2]. Распространенность головокружения варьируется от 1,8% у молодых взрослых людей до более чем 30% у пожилых людей старше 60 лет, достигая 50% у лю-

дей старше 85 лет [3, 4]. Проблема головокружений различного происхождения, возникающая почти у 1/3 лиц старше 60 лет [3], связана со значительным риском падения [5–7]. Пожилые пациенты склонны сводить свою повседневную активность к минимуму из-за страха падения и связанного с этим риска травмы, что приводит к значительному ухудшению качества жизни [6, 8]. Среди людей в возрасте старше 65 лет связанные с падением травмы являются основной причиной смерти вследствие травмирования [3, 9]. Вследствие старения населения в мире количество пациентов с головокружением быстро растет [10–17].

Согласно классификации Драхмана и Харта [18], головокружение можно разделить на 4 клинических типа ощущений (табл. 1).

Клинически значимым является разделение головокружения на вестибулярное и невестибулярное. Под вестибулярным головокружением понимают иллюзию движения самого человека или предметов окружающей среды. Вестибулярное (истинное или системное) головокружение свидетельствует о патологии вестибулярного анализатора, причем как его периферического, так и центрального отделов.

Все другие ощущения, которые отличаются от системного головокружения (расстройства равновесия — неустойчивость, пошатывание; чувство опьянения и дурноты; синкопальные и предобморочные состояния; «пелена» перед глазами, «пустота и легкость» в голове и прочие ощущения дискомфорта в голове) не связаны с патологией вестибулярного анализатора и носят название невестибулярного (несистемного) головокружения [19].

Невестибулярное головокружение может быть обусловлено множеством причин. Пусковые факторы могут включать сердечно-сосудистые заболевания, такие как гипотония, гипертония или кардиоаритмия, психические расстройства (депрессия, тревожность, психозы) или злоупотребление лекарственными и наркотическими препаратами [20].

Психические расстройства, чаще всего тревожность и депрессивные расстройства, могут сопровождаться головокружениями [20]. Если предшествующее головокружению соматическое заболевание отсутствует, то головокружение называется первичным психогенным головокружением [21].

С другой стороны, психогенному головокружению часто предшествует органическое заболевание с приступами вертиго/головокружения, вызывающее чувство психологической незащищенности и вторичное тревожное расстройство (так называемое вторичное психогенное головокружение) [21]. Особый тип психогенного головокружения — фобическое постуральное головокружение (ФПГ) возникает после острого вестибулярного нарушения, в частности, доброкачественного пароксизмального головокружения (ДППГ), болезни Меньера или вестибулярного неврита [22, 23].

Диагностика и лечение

Во многих случаях окончательный диагноз головокружения (вертиго), особенно у пожилых пациентов, очень трудно поставить, диагностика занимает длительное время или требует очень специфичных обследований. Важно предложить пациенту неседативную терапию, не оказывающую негативного воздействия на компенсацию ЦНС. Кроме того, следует предотвратить «запоминание головокружения», начав лечение как можно раньше [24]. Поэтому предпочтение следует отдавать препаратам, которые можно принимать до обследования специалистом. Одним из таких препаратов является Вертигохель® — это комплексный препарат, предназначенный для симптоматического лечения головокружения (вертиго).

Если диагноз установлен и доступно специфичное лечение (фармакологическое или физиотерапия), то Вертигохель®

Таблица 1. Подход к дифференциации подтипов головокружений (4)

Подтип головокружения	Тип ощущений	Временные характеристики	Другие параметры
Вертиго	Ощущение движения окружающих предметов (обычно вращение)	Эпизоды головокружения возникают в виде приступов, продолжающихся от нескольких секунд до нескольких дней. Непрекращающееся головокружение присутствует все время или почти все время в течение нескольких недель	Описание эпизода вертиго должно включать характеристики, длительность и дату возникновения первого эпизода; продолжительность эпизодов, а также факторы, вызывающие обострение
Предобморочное состояние	Ощущение неустойчивости, страх падения, ощущение предобморочного состояния	Обычно возникает в виде эпизодов, длящихся от нескольких секунд до нескольких часов	Должны быть даны ответы на следующие вопросы: 1. Возникал ли когда-нибудь обморок во время эпизода? 2. Эпизоды происходили только тогда, когда пациент находился в положении стоя, или возникали в других положениях? 3. Возникали ли эпизоды, связанные с учащенным сердцебиением, приемом лекарственных препаратов, пищи, приемом ванны, одышкой или дискомфортом в груди?
Потеря равновесия	Чувство неустойчивости, ощущаемое 1) в основном в нижних конечностях, 2) наиболее выраженное в положении стоя или при ходьбе, и 3) уменьшающееся в положении сидя или лежа	Обычно присутствует, хотя может меняться по интенсивности	Необходимо выяснить, возникал ли симптом изолированно или сопровождался другим подтипом головокружения; опишите факторы, приводящие к обострению
Другие головокружения: связанные с тревожностью, возникающие вследствие нарушения зрения, наклона, воздействия окружающей среды, др.	Ощущения, не охваченные приведенными выше определениями. Могут включать ощущение кружения или вращения, неопределенную дурноту или ощущение временной потери контроля над сознанием. Пациент может испытывать затруднения при описании	Обычно присутствует все или почти все время в течение нескольких дней или недель, иногда нескольких лет	Должны быть даны ответы на следующие вопросы: 1. Связано ли головокружение с тревожностью или учащенным дыханием? 2. Происходило ли изменение зрения в связи с наступлением головокружения? 3. Головокружение представляет собой ощущение того, что окружающий мир наклоняется в сторону

можно использовать в качестве поддерживающего лекарственного средства.

Вертигохель® – это многоцелевой лекарственный препарат, используемый в течение нескольких десятилетий для лечения головокружения (вертиго) различного происхождения во многих странах мира. Его компоненты давно известны как эффективные лекарственные препараты при головокружении, морской болезни и тошноте. Исследования продемонстрировали, что механизм действия препарата частично обусловлен усилением сосудорасширяющего эффекта и подавлением сосудосуживающего эффекта.

Множество клинических исследований, в т. ч. рандомизированные клинические испытания, неинтервенционные исследования, отражающие применение препарата в повседневном уходе за больными, а также метаанализ клинических испытаний, подтверждают эффективность препарата Вертигохель® в сравнении с традиционными видами лечения.

Так, в исследовании R. Klopp et al. (2005) с использованием интравитальной микроскопии у пациентов со слабым головокружением были установлены микроциркуляторные эффекты препарата Вертигохель®. Для этого исследования интравитальный микроскоп был оборудован комбинацией системы отражения/передачи света с целью наблюдения микроциркуляции в точно определенной области подкожного слоя. Изображения для оценки предоставлялись компьютерной системой обработки и построения изображений [25]. В сравнении с контрольной группой у пациентов, получавших лечение препаратом Вертигохель®, не позднее 4-х нед. после начала терапии наблюдалось существенное улучшение значимых параметров микроциркуляции в исследуемой области [25].

Через 12 нед. лечения существенно увеличилась скорость потока эритроцитов в артериолах и венолах. Кроме того, наблюдались следующие благоприятные эффекты: увеличение пропускной способности в местах соединений капилляров, небольшое уменьшение гематокрита, увеличение парциального давления кислорода, улучшение сосудодвигательной функции, увеличение локальной концентрации молекул внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1).

Это интравитальное микроскопическое исследование демонстрирует благоприятное влияние препарата Вертигохель® на микроциркуляторные параметры у пациентов со слабым головокружением [25].

M. Weiser et al. (2000) было установлено, что терапевтический эффект препарата Вертигохель® эквивалентен эффекту бетагистина. Включенные в исследование 229 пациентов получали лечение препаратом Вертигохель® и 292 пациента – бетагистином. Пациенты страдали от периферического или центрального вестибулярного головокружения или невестибулярного головокружения. Оба вида лечения привели к существенному и клинически значимому снижению частоты, длительности и интенсивности приступов головокружения [26].

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании W. Issing et al. (2005) продемонстрировали сравнение действия препарата Вертигохель® с действием экстракта Гинкго билоба у 170 пожилых пациентов в возрасте от 60 до 80 лет, страдающих от головокружения, связанного с атеросклерозом [27]. Пациенты получали 2 таблетки препарата Вертигохель® 3 р./сут или 1 таблетку экстракта Гинкго билоба плюс 1 таблетку плацебо 3 р./сут

в течение 8 нед. За 6-недельный период лечения симптомы уменьшились в обеих группах лечения. Эффективность была оценена как «очень хорошая» у 24,1% пациентов в группе лечения препаратом Вертигохель® и у 16,0% в группе лечения Гинкго билоба. Переносимость была оценена как «очень хорошая» у 88,5% пациентов в группе лечения препаратом Вертигохель® и у 79% в группе Гинкго билоба.

Эффективность и безопасность препарата Вертигохель® были продемонстрированы в 2-х обсервационных исследованиях с вовлечением большой популяции пациентов.

В обсервационном исследовании S. Zenner et al. (1991) данные для 3386 пациентов, страдавших от головокружений, вызванных различными причинами, были задокументированы 487 врачами различных специальностей. Документирование комплекса симптомов головокружения выполнялось в соответствии с формой сбора данных – опросником по нейроотологическому клиническому случаю (Neurootological Case-History Questionnaire, Neurootological Data Evaluation-Claussen, NODEC). Успех лечения, оцененный как «очень хороший», «хороший» или «удовлетворительный», был достигнут в 91,9% случаев. Переносимость препарата была оценена как «очень хорошая». У многих пациентов были сопутствующие заболевания или принимались сопутствующие лекарственные средства соответственно (51,7%) [28].

В исследовании E. Seeger-Schellerhoff и M. Corgiolu (2009), продлившемся более 9 мес., 493 пациента-гипертоника в возрасте старше 50 лет (средний возраст – 76 лет) с головокружениями наблюдались у 106 врачей общей практики в Германии. Эффективность оценивалась врачом и пациентом по общему улучшению симптомов (шкала Ликерта), а также количеству, длительности и интенсивности приступов головокружений. Клинически значимое улучшение симптомов было зарегистрировано у 82% пациентов. 80% приступов головокружений длительностью >2 мин на исходном уровне снизились до 26% при последнем наблюдении. Большинство врачей (87%) и пациентов (90%) оценили общую эффективность препарата Вертигохель® как «очень хорошую» или «хорошую». Лечение хорошо переносилось [29].

Метаанализ, включавший результаты исследований, выполненных Weiser et al. (1998), Issing et al. (2005), Wolschner et al. (2001), а также еще одного неинтервенционного исследования, выполненного Weiser и Strösser (2000), продемонстрировал клинически значимую эффективность и переносимость препарата Вертигохель® у пациентов с головокружением. Всего в этих исследованиях приняли участие 1388 пациентов, из них 635 получали лечение препаратом Вертигохель® и 753 – препаратом сравнения (бетагистин, дименгидринат, экстракт Гинкго билоба). Улучшения в группе лечения препаратом Вертигохель® и соответствующим препаратом сравнения были признаны эквивалентными для всех 3-х показателей исхода лечения (уменьшение среднего количества эпизодов головокружения, сокращение средней длительности приступа и снижение средней интенсивности) [26, 27, 30, 31].

Вертигохель® был включен в рекомендации для лечения вертиго Немецким обществом врачей общего профиля и семейных врачей DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin) [32], а также Испанским обществом врачей первой помощи SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) [33].

Таблица 2. Дозировка и способ применения

Дозировка	Взрослые (и дети в возрасте 12 лет и старше)
Таблетки Вертигохель®	
Стандартная дозировка	1 таблетка 3 р./сут
Острая или начальная дозировка	1 таблетка каждые 0,5–1 ч, до 12 р./сут, затем продолжать прием в стандартной дозировке
Способ применения	Желательно оставить таблетку до растворения во рту, затем проглотить. Для детей таблетку можно измельчить и разбавить небольшим количеством воды. Этот лекарственный препарат следует принимать отдельно от приема пищи
Капли для приема внутрь Вертигохель®	
Стандартная дозировка	10 капель 3 р./сут
Острая или начальная дозировка	10 капель каждые 0,5–1 ч, до 12 р./сут
Способ применения	Этот лекарственный препарат следует принимать отдельно от приема пищи. Для детей капли следует разбавить небольшим количеством воды

Таким образом, Вертигохель® является эффективным и безопасным средством для лечения головокружений (вертиго) различного происхождения, что доказано множеством научных исследований, в т. ч. рандомизированными клиническими испытаниями, неинтервенционными исследованиями, отражающими применение в повседневном уходе за пациентами, и метаанализом клинических исследований. В таблице 2 представлены стандартные дозировки препарата в разных формах выпуска.

Помимо того, что препарат обладает выраженной эффективностью, превосходным профилем безопасности и хорошей переносимостью, Вертигохель® особенно полезен при длительном лечении, которое часто требуется для контроля головокружения. Таким образом, Вертигохель® является эффективным и натуральным средством для лечения пациентов с хроническим головокружением, а также у пожилых пациентов и лиц, получающих одновременно несколько лекарственных средств.

Литература

1. Камчатнов П.П. Головокружение в практике невролога // PMЖ. 2005. № 12. С. 824 [Kamchatnov P.P. Golovokruzhenie v praktike nevrologa // RMZh. 2005. № 12. S. 824 (in Russian)].
2. Neuhauser H.K. et al. Burden of dizziness and vertigo in the community // Arch Intern Med. 2008. Vol. 168(19). P. 2118–2124.
3. Fernandez L., Breinbaue H.A., Delano P.H. Vertigo and dizziness in the elderly // Frontiers in Neurology. 2015. Vol. 6. P. 1–6.
4. Sloane P.D. et al. Dizziness: state of the science // Annals of internal medicine. 2001. Vol. 134(9 Pt 2). P. 823–832.

5. Kristinsdottir E.K., Jarnlo G.B., Magnusson M. Asymmetric vestibular function in the elderly might be a significant contributor to hip fractures // Scandinavian journal of rehabilitation medicine. 2000. Vol. 32(2). P. 56–60.
6. Gomez F., Curcio C.L. The development of a fear of falling interdisciplinary intervention program // Clinical interventions in aging. 2007. Vol. 2(4). P. 661–667.
7. Gazzola J.M. et al. Circumstances and consequences of falls in elderly people with vestibular disorder // Braz J Otorhinolaryngol. 2006. Vol. 72(3). P. 388–392.
8. Seeger-Schellerhoff E. CAM-orientated therapy for age-related vertigo in cases of suspected arteriosclerosis // Eur J Integr Med. 2009. Vol. 1(4). P. 180.
9. Shumway-Cook A. et al. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults // Physical therapy. 1997. Vol. 77(8). P. 812–819.
10. Strupp M., Brandt T. Diagnosis and Treatment of Vertigo and Dizziness // Dtsch Arztebl Int. 2008. Vol. 105(10). P. 173–180.
11. Kwong E.C., Pimlott N.J. Assessment of dizziness among older patients at a family practice clinic: a chart audit study // BMC Fam Pract. 2005. Vol. 6(1). P. 2.
12. Neuhauser H.K. et al. Epidemiology of vestibular vertigo: A neurologic survey of the general population // Neurology. 2005. Vol. 65(6). P. 898–904.
13. Bird J.C. et al. An analysis of referral patterns for dizziness in the primary care setting // British Journal of General Practice. 1998. Vol. 48(437). P. 1828–1832.
14. Jönsson R. et al. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population // J Vestib Res. 2004. Vol. 14(1). P. 47–52.
15. Kroenke K. Symptoms in medical patients: An untended field // The American Journal of Medicine. 1992. Vol. 92(1). P. 5–6.
16. Kerber K.A. et al. Dizziness presentations in U.S. emergency departments, 1995–2004 // Academic Emergency Medicine. 2008. Vol. 15(8). P. 744–750.
17. Newman-Toker D.E. et al. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample // Mayo Clinic proceedings. 2008. Vol. 83(7). P. 765–775.
18. Drachman D.A., Hart C.W. An approach to the dizzy patient // Neurology. 1972. Vol. 22(4). P. 323–334.
19. Веселого О.В. Головокружение в неврологической практике // Лечащий врач. 2010. № 5. Интернет-ресурс: <https://www.lvrach.ru/2010/05/13747953/> [Veselago O.V. Golovokruzhenie v nevrologicheskoy praktike // Lechashhij vrach. 2010. № 5. Internet-resurs: <https://www.lvrach.ru/2010/05/13747953/> (in Russian)].
20. Lempert T. Schwindelattacken: Differenzialdiagnose und therapie // Fortschritte der Neurologie Psychiatrie. 2005. Vol. 73(10). P. 605–620.
21. Plontke S.K., Walther L.E. Differenzialdiagnose “schwindel” // Laryngo-Rhino-Otologie. 2014. Vol. 93(8). P. 543–571.
22. Obermann M. Chronische Schwindelerkrankungen // Nervenheilkunde. 2014. Vol. 33(10). P. 704–709.
23. Brandt T. Phobic postural vertigo // Neurology. 1996. Vol. 46(6). P. 1515–1519.
24. Meyer F., Mittermaier N. Schwindel bei Iteren Patienten // Ars Medici. 2015. Vol. 1. P. 32–39.
25. Klopp R., Niemer W., Weiser M. Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study // Microvasc Res. 2005. Vol. 69(1–2). P. 10–16.
26. Weiser M., Strösser W. Vergleichsstudie Hom opathikum vs. Betahistin: Behandlung des Schwindels // Allgemeinarzt. 2000. Vol. 22(13). P. 962–964.
27. Issing W., Klein P., Weiser M. The homeopathic preparation Vertigoheel® versus Ginkgo biloba in the treatment of vertigo in an elderly population: a doubleblinded, randomized, controlled clinical trial // J Altern Complement Med. 2005. Vol. 11(1). P. 155–160.
28. Zenner S., Borho B., Metelmann H. Schwindel und seine Beeinflussbarkeit durch ein hom opathisches Kombinationspräparat // Erfahrungsheilkunde. 1991. Vol. 40(6). P. 423–429.
29. Seeger-Schellerhoff E., Corgiolu M. Effectiveness and tolerability of the homeopathic treatment Vertigoheel® for the treatment of vertigo in hypertensive subjects in general clinical practice // Eur J Integr Med. 2009. Vol. 1(4). P. 231.
30. Weiser M., Strosser W., Klein P. Homeopathic vs conventional treatment of vertigo: a randomized double-blind controlled clinical study // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998. Vol. 124(8). P. 879–885.
31. Wolschner U. et al. Behandlung des Schwindels mit einem modernen Hom opathikum: Ergebnisse einer referenzkontrollierten Kohortenstudie // Biol Med. 2001. Vol. 30(4). P. 184–190.
32. Abholz H., Jendyk R. Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis // DEGAM S3 Leitlinie Nr. 17. 2015. 78 p.
33. Garcia G. Abordaje del vertigo en atención primaria // Sendagai Klinikoa. 2015. 40 p.

Лечение скелетно-мышечной боли: от теории к практике

К.м.н. А.А. Аверченкова¹, профессор А.П. Рачин²

¹ Смоленский центр кинезитерапии

² ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Скелетно-мышечная боль (СМБ) – один из самых распространенных вариантов боли в клинической практике невролога. В основе СМБ лежат неспецифические изменения позвоночных структур, связочного аппарата и паравerteбральных мышц, причем картину боли определяет не столько степень повреждения данных структур, сколько развитие мышечной дисфункции, периферической и центральной сенситизации. Хронизация данного состояния становится результатом патологического функционирования периферических и центральных сенсорных систем, целого каскада нейрофизиологических и нейрохимических изменений, обеспечивающих поддержание боли и развитие эмоционально-поведенческих расстройств (депрессия, генерализованное тревожное расстройство, высокая личностная тревожность и т. д.). Поэтому в лечении боли наряду с традиционным использованием нестероидных противовоспалительных средств и миорелаксантов используют лекарственные препараты различных классов (антиконвульсанты, антидепрессанты, селективные активаторы нейрональных калиевых каналов – флуипиртин (Нолодатак)), а также психотерапевтические методики (например, когнитивно-поведенческую терапию), физические упражнения и другие немедикаментозные методы (мануальную терапию, акупунктуру, кинезитерапию, хирургические методы денервации и т. д.). Только с использованием комплекса лечебных мероприятий можно добиться эффективного купирования болевого синдрома, а также предотвратить переход СМБ в хроническую форму.

Ключевые слова: скелетно-мышечная боль, центральная сенситизация, флуипиртин, Нолодатак.

Для цитирования: Аверченкова А.А., Рачин А.П. Лечение скелетно-мышечной боли: от теории к практике // PMJ. 2017. № 9. С. 681–686.

ABSTRACT

The treatment of musculoskeletal pain: from theory to practice

Averchenkova A.A.¹, Rachin A.P.²

¹ Smolensk Center for Kinesitherapy

² «Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology», Moscow

Musculoskeletal pain (MSP) is one of the most widespread types of pain in clinical practice of the neurologist. MSPs are caused by nonspecific changes in vertebral structures, ligamentous apparatus and paravertebral muscles, and the pain pattern is determined mainly not by the degree of damage of these structures but by the development of muscular dysfunction, peripheral and central sensitization. Chronicization of this condition is the result of pathological functioning of peripheral and central sensory systems, a whole cascade of neurophysiological and neurochemical changes that support pain and the development of emotional and behavioral disorders (depression, generalized anxiety disorder, high personal anxiety, etc.). Therefore, in the treatment of pain, along with the traditional use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants, the neurologists use the drugs of various classes (anticonvulsants, antidepressants, selective activators of neuronal potassium channels – flupirtine (Nolodatak)), as well as psychotherapeutic techniques (for example, cognitive behavior therapy) and other non-pharmacological methods (manual therapy, acupuncture, kinesitherapy, surgical methods of denervation, etc.). Only the use of a complex of therapeutic measures makes it possible to effectively stop the pain syndrome, as well as to prevent the transition of MSP to a chronic form.

Key words: musculoskeletal pain, central sensitization, flupirtine, Nolodatak

For citation: Averchenkova A.A., Rachin A.P. The treatment of musculoskeletal pain: from theory to practice // RMJ. 2017. № 9. P. 681–686.

Среди лидирующих причин хронической боли в клинике нервных болезней большинство исследователей отмечает боли, связанные со скелетно-мышечными проблемами. Скелетно-мышечные боли (СМБ) чрезвычайно распространены и многообразны, составляют около 1/3 всех острых и хронических болевых синдромов. При этом у половины пациентов боли возникают сразу в нескольких областях одновременно, наиболее частой локализацией боли является спина, за ней следуют крупные суставы (коленный и тазобедренный) [1].

Большинство пациентов с СМБ – лица трудоспособного возраста, по данным различных авторов, при продолжи-

тельности болевого синдрома более 3 мес. частота возвращения больных к труду составляет менее 60% [2].

Этиология и патогенез

Ощущение боли вызывает значительный дискомфорт, а часто и мучительные страдания у пациентов, и надо признать, что в настоящее время не существует четкого понимания механизмов болевого синдрома, и, как следствие, отсутствуют единые стандарты ведения таких пациентов. Кроме того, категория больных с СМБ крайне гетерогенна, у пациентов наблюдаются многообразные органические и функциональные нарушения. В зарубежной литературе СМБ часто расцениваются как неспецифические из-за

сложности выделения ведущей причины боли [3–5], поэтому подходы к лечению сложно систематизировать в единые стандарты. При этом на первый план в механизмах возникновения СМБ выходят не столько серьезные органические повреждения, сколько состояние механической дисфункции и развитие феномена центральной сенситизации. В дальнейшем боль становится результатом патологического функционирования периферических и центральных сенсорных систем, все чаще рассматривается как хроническое заболевание, за которым стоит целый каскад нейрофизиологических и нейрохимических изменений, обеспечивающих поддержание этого состояния.

Феномен центральной сенситизации характеризуется тем, что после прекращения действия периферических болевых стимулов остается определенный уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога, и это состояние сохраняется автономно или поддерживается слабой ноцицептивной стимуляцией. Спонтанная эктопическая активность поврежденных нервов появляется за счет ускорения синтеза мембранных каналов в ноцицептивных нейронах, расположенных в ганглиях заднего корешка; происходит увеличение количества внутримембранных Na^+ -каналов на протяжении поврежденного нервного волокна. Именно благодаря ионным каналам генерируются и проводятся вдоль поврежденного нейрона эктопические (спонтанные) разряды, воспринимаемые как колющая или стреляющая боль. Если активируются несколько нервов, болевые ощущения описываются как «жжение». Феноменом эктопической спонтанной активности можно объяснить боли в зонах гипестезии, когда волокна большого диаметра повреждены, а боль воспринимается через импульсы, генерируемые в ноцицепторных С-волокнах меньшего диаметра [6–8]. Кроме того, центральная сенситизация включает механизмы, воздействующие на пороги возбудимости болевых и А-бета механорецепторов таким образом, что неболевые стимулы воспринимаются как боль. Так формируются аллодиния, гипералгезия и следовые реакции. При этом происходит усиленное выделение глутамата и активация N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов и, наоборот, дисбаланс и угнетение тормозящих ГАМК-эргических систем.

Другим дисфункциональным компонентом патофизиологического процесса является вызванный болевым раздражением спинальный сенсомоторный рефлекс в соответствующем сегменте спинного мозга, сопровождающийся активацией мотонейронов, что, в свою очередь, приводит к спазму мышц, иннервируемых этими нейронами. Физиологическая обоснованность напряжения мышц, которое следует за любой болью, заключается в иммобилизации пораженного участка тела, создании мышечного корсета, однако сам мышечный спазм приводит к усилению стимуляции болевых рецепторов мышцы. Возникает порочный круг по механизму самовоспроизведения: боль – мышечный спазм – усиленная боль – болезненный мышечный спазм. Предположительно в мышце формируются триггерные точки, содержащие множественные локусы сенситизации, состоящие из одного или нескольких сенситизированных нервных окончаний [9].

Помимо сенситизации нейронов заднего рога повышается возбудимость ноцицептивных нейронов и в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса, участвующие в обработке и передаче ноцицептивной афферентации, и соматосенсорную кору больших полушарий [10–

12]. При этом происходит увеличение числа функциональных цепей в спинном и головном мозге, и любое болевое раздражение усиливается и приводит к увеличению выраженности собственно боли как ощущения. Во многом это обусловлено механизмами центральной нейропластичности, совокупностью различных процессов ремоделирования синаптических связей, направленных на оптимизацию функционирования нейрональных сетей. Одновременно дезорганизация и угнетение ингибиторных структур приводят к нарушению баланса ноцицептивных и антиноцицептивных систем и, как результат, – к усилению болевых ощущений. Функциональная недостаточность нисходящих антиноцицептивных систем (опиатной, серотонинергической, норадренергической) может определять интенсивность и длительность болевого синдрома, независимо от его первопричины.

Таким образом, подобный болевой нейроматрикс представляет собой интеграцию сенсорных, интероцептивных, аффективных и когнитивных компонентов, и ощущение боли всегда зависит от их взаимодействия [13–15].

На разных стадиях развития патологического процесса удельный вес участия механизмов патогенеза боли может быть различным, для него характерны клинический полиморфизм и патофизиологическая гетерогенность с различным сочетанием ноцицептивной, нейропатической и психогенной составляющих [16].

Психологические особенности пациентов с частыми обострениями боли

СМБ в чрезвычайно высоком проценте случаев может длиться более нескольких месяцев. Частые обострения боли затрагивают такие важные функции, как мышление, настроение, поведение, при этом влияние боли на ежедневную деятельность и степень участия в делах семьи настолько значительно, что может привести к психологической и социальной изоляции пациентов. Поэтому оказание помощи пациентам с хроническими болевыми синдромами является сложной медицинской и социальной задачей.

Эмоциональный аспект боли определяется преимущественно субъективными представлениями о боли как об угрозе, обусловленной наличием тяжелого заболевания, что приводит к развитию тревоги, страха, депрессивных расстройств и дальнейшей психосоциальной дезадаптации. Данные многочисленных исследований и практический опыт показывают, что выраженность испытываемой боли, субъективных переживаний, тревожных и депрессивных расстройств часто не сопоставимы с имеющейся физической патологией [17–20]. Постоянный дискомфорт, безысходность и повышенное внимание к боли становятся доминантой в жизни этих пациентов, мешая решать как профессиональные, так и социальные задачи.

Депрессия наблюдается более чем у половины пациентов с хронической болью. Многие авторы приходят к заключению о комплексной модели депрессии и хронической боли [21–23]. Преимущественная роль отводится недостаточности нисходящих противоболевых систем, дефициту норадреналина и серотонина в синаптической щели, что приводит к увеличению количества и сенсibilизации рецепторов постсинаптической мембраны. Кроме того, хронический стресс и боль индуцируют активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем, вследствие чего снижается синтез мозгового нейротрофического фактора (BDNF), нарушается метаболизм

фосфолипидов, субстанции Р и других нейрокининов. Также изменяется чувствительность NMDA-рецепторов, усиливается цитотоксическое действие глутамата, нарушается кальциевый гомеостаз, повышается выработка свободных радикалов [24].

Таким образом, во взаимодействии хронической боли и депрессии можно выделить два 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, боль может не иметь реального источника на периферии и являться лишь «маской» депрессии [25].

По данным Е.Г. Старостиной (2004), в 50% случаев при болях в спине диагностируется генерализованное тревожное расстройство [26]. Однако необходимо отметить, что в большинстве случаев данное расстройство наблюдается и до начала формирования хронической боли. По мнению Gatchel (1996), пациенты обладают некоторыми личностными характеристиками, способными усугубляться стрессом, связанным с попыткой адаптироваться к хронической боли [27]. Личностная тревожность характеризует относительно устойчивую для человека склонность воспринимать сложные ситуации как опасные или угрожающие и реагировать на них состоянием тревоги (т. е. повышением реактивной тревожности). Иными словами, чем выше уровень личностной тревожности, тем выше вероятность, что человек в стрессовой ситуации будет испытывать тревогу. Наличие высокой тревожности у пациента в любой ситуации отрицательно влияет на выбор им стратегий преодоления боли. В последнем случае связанные с болью страх и озабоченность тем, как избежать вредного воздействия, усугубляют симптомы заболевания. Развитие таких эмоционально-аффективных расстройств искажает восприятие боли, формирует у человека своеобразное «болевое поведение» – особый поведенческий стереотип, посредством которого люди не только пытаются уменьшить выраженность болевых ощущений, но и сообщают окружающим о наличии у них боли. Часто болевое поведение непропорционально имеющейся физической проблеме и больше отражает субъективные мыслительные и психологические аспекты, чем физическое страдание. Такие больные склонны также «катастрофизировать» ситуацию, слишком остро реагируя на эпизоды самой боли и обстоятельства, вызывающие или усиливающие ее. При этом они действительно испытывают сильную боль и страдания, что негативно сказывается на процессах реабилитации [28].

По нашим данным, среди 84 обследованных пациентов с хронической болью высокая личностная тревожность (>45 баллов по шкале Спилбергера – Ханина) наблюдалась у 44 человек (52,4%), высокий уровень реактивной тревожности – у 28 пациентов (33,3%). У 25 пациентов (29,8%) имело место сочетание как личностной, так и реактивной тревожности высокого уровня. Кроме того, чем выше был уровень личностной тревожности у пациента, тем больше была степень нарушения жизнедеятельности (определяемая по Освестровскому болевому опроснику), причиняемого болью (коэф. корр. 0,43 при $p=0,003$). У пациентов с высоким уровнем тревожности отмечается большее нарушение работоспособности из-за испытываемой боли (коэф. корр. 0,3 при $p=0,02$), и тем больше боль влияет на

степень удовлетворения от участия в социальной жизни и развлечениях (коэф. корр. 0,38 при $p=0,01$) и взаимоотношения в семье (коэф. корр. 0,31 при $p<0,05$), по комплексному болевому опроснику. Средний балл по шкале Бека в группе с хроническим болевым синдромом составил $9,8\pm 1,24$, что было достоверно выше по сравнению с контролем ($4,45\pm 0,86$). Среди пациентов с хронической болью депрессия была выявлена у 29 пациентов (34,5%), что значительно отличалось от контрольной группы, где депрессия была выявлена лишь у 1 пациента (5%) [29]. Необходимо учитывать, что у таких пациентов провоцировать боль могут стрессовые факторы, эмоциональное напряжение.

Медикаментозная терапия

Таким образом, в основе выбора оптимальной тактики комплексного лечения должно лежать представление о процессах, связанных с возникновением болевого синдрома, что может повысить эффективность терапии. Задачами лечения таких пациентов являются одновременное устранение болевого синдрома, мышечного спазма, расширение объема движений, восстановление функциональной, а также социальной активности. Медикаментозная терапия при СМБ включает прием парацетамола и НПВП в общепринятых дозах, миорелаксантов и антидепрессантов [30, 31], сохранение повседневной активности, исключение постельного режима и, по возможности, продолжение профессиональной деятельности [32].

В настоящее время для лечения СМБ применяется трехступенчатая схема, суть которой заключается в последовательном применении анальгетиков, начиная с ненаркотических, а при их неэффективности – слабых и сильных опиоидов.

На первом этапе важны ранняя и активная фармакотерапия, подбор оптимальных лекарственных препаратов для эффективного купирования боли [33, 34]. С этой целью используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ненаркотические анальгетики, парацетамол, при необходимости – миорелаксанты. При выборе лекарственного средства следует руководствоваться биодоступностью препарата, фармакокинетикой, соотношением обезболивающего и побочных эффектов, быстротой наступления, продолжительностью и степенью обезболивающего эффекта. В настоящее время Комитет по медицинским продуктам, использующимся у человека, Европейского медицинского агентства рекомендует применение НПВП, в т. ч. селективных и неселективных, в наименьших эффективных дозах и с наименьшей возможной продолжительностью, достаточной для контроля симптомов заболевания [35, 36].

Доказано, что при болезненном мышечном спазме добавление миорелаксантов к стандартной терапии (НПВП, лечебная гимнастика) приводит к более быстрому регрессу боли, мышечного напряжения и улучшению подвижности позвоночника [30].

При недостаточной эффективности НПВП в сочетании с миорелаксантами возможен кратковременный (7–10 дней) прием слабых опиоидных анальгетиков (трамадол 100 мг/сут). Указанные средства на время дают облегчение, но к ним возникают привыкание (с каждым разом требуются все большие дозы) и лекарственная зависимость (пациент уже не может обходиться без этих препаратов). Поэтому применение опиатов более 10 дней не рекомендуется и допустимо лишь при самых

сильных острых болях в качестве 3-й ступени лечения болей в спине [37–39].

Необходимо придерживаться правила, что анальгетики на второй ступени лечения назначаются строго по схеме, а не по требованию. Принцип «по часам» означает, что лекарственные средства должны приниматься регулярно, с учетом времени действия препарата до возникновения боли, а не по необходимости, т. к. дозы, предотвращающие появление боли, гораздо ниже тех, которые необходимы для снятия уже возникшего болевого ощущения.

Прежде чем увеличить на каждом этапе дозу основного анальгетика, применяют его комбинации с анальгетиками-вегетокорректорами (адъювантами). Например, при лечении невропатического болевого синдрома в качестве ко-анальгетиков применяются антиконвульсанты, антидепрессанты, неопиоидные анальгетики центрального действия.

Среди антиконвульсантов наиболее эффективными препаратами для лечения нейропатической боли являются габапентин и прегабалин. Механизм их действия связан с влиянием на центральные механизмы боли (уменьшение центральной сенситизации, улучшение нейромедиаторного баланса в сторону усиления антиболевых ГАМК-эргических влияний и редукции эффектов глутамата – главного нейротрансмиттера боли) [40–42].

Антидепрессанты могут оказывать обезболивающий эффект, потенцируя действие экзогенных или эндогенных анальгезирующих веществ (в основном опиатных пептидов); в силу собственных анальгезирующих свойств; редуцируя депрессию [43, 44].

В экспериментальных моделях нейропатической боли на животных было установлено, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина не уменьшают нейропатическую боль [45], так же, как и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина. Препараты двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина, такие как дулоксетин, венлафаксин, милнаципран, а также трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, нортриптилин, дезипрамин, уменьшают нейропатическую боль [46] и считаются препаратами первой линии терапии (уровень доказательности А) [47].

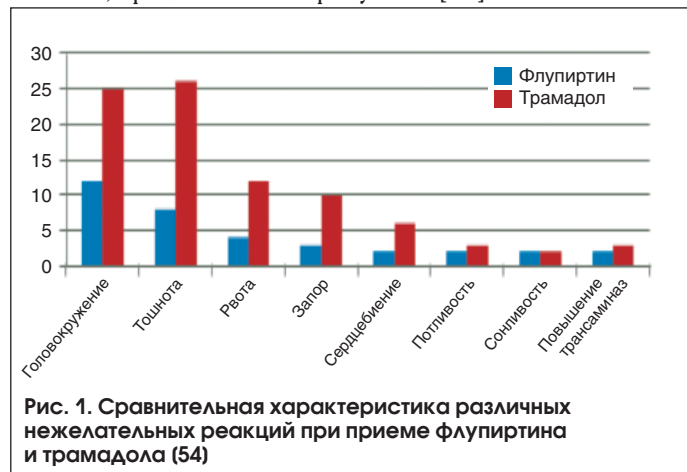
Селективным активатором нейрональных калиевых каналов является флупиртина малеат (Нолодатак), который представляет собой неопиоидный анальгетик центрального действия, избирательно действующий на уровне вставочных нейронов задних рогов спинного мозга. В терапевтических дозах препарат способствует открытию потенциал-независимых калиевых каналов, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки и не вызывает токсического действия [48]. Считается, что этот механизм опосредован воздействием флупиртина на систему регуляторного G-белка. Кроме того, препарат вызывает угнетение активности NMDA-рецепторов нейронов, как следствие, происходят замедление поступления ионов кальция в клетку и снижение их внутриклеточной концентрации. В результате нарушается формирование ноцицептивной сенситизации и феномена «взвинчивания» – увеличения нейронального ответа на повторные болевые стимулы. Это, в свою очередь, предотвращает переход боли в хроническую форму, а при уже имеющемся болевом синдроме приводит к снижению ее интенсивности. Нолодатак изменяет восприятие боли за счет влияния на нисходящую норадренергическую систему.

Важно, что обезболивающее действие Нолодатака не связано с воздействием на систему опиатных и бензодиазепиновых рецепторов, а также с ингибированием активности циклооксигеназы (ЦОГ) и подавлением синтеза простагландинов. Поэтому флупиртин не вызывает зависимости и привыкания и не оказывает негативного влияния на стенку желудка. В литературе встречаются данные о возможном негативном влиянии флупиртина на печень [49], в которых рекомендовано не проводить лечение флупиртином более 2 нед. Однако доказательств индукции печеночных ферментов у здоровых добровольцев при пероральном приеме флупиртина в течение 3 нед. в дозе 100 мг 3 р./сут получено не было. По данным других авторов, также сообщается о хорошей переносимости и безопасности лечения Нолодатаком в течение 1 года [50] и даже 7 лет [51].

Следует также принимать во внимание возможность лекарственного взаимодействия флупиртина. Например, возможно потенцирование антикоагулянтного эффекта при одновременном приеме с пероральными антикоагулянтами, что требует контроля свертываемости крови во время лечения [52].

Подтверждением целесообразности применения флупиртина при болях в нижней части спины являются рекомендации группы экспертов, возглавляемых M. van Tulder, которая в 2004 г. разработала руководство по купированию острой боли в нижней части спины [53]. В качестве возможных альтернатив терапии НПВП флупиртин рекомендуется для уменьшения боли и мышечного тонуса.

Интересными представляются сравнительные исследования флупиртина и трамадола. Так, Manasi Banerjee, Kuntal Bhattacharyya et al. (2012) в рандомизированном исследовании сравнивали эффективность и безопасность флупиртина и трамадола в случае непереносимости НПВП при СМБ в спине. В исследовании приняли участие 240 пациентов, 107 из которых принимали флупиртин по 100 мг 2 р./сут, 103 – трамадол по 50 мг 2 р./сут продолжительностью 4 нед. В группе флупиртина в конце исследования боль значительно уменьшилась или прошла у 59 пациентов (55,14%), в группе трамадола – у 41 пациента (39,81%). Нежелательные реакции наблюдались реже в группе флупиртина – у 26 пациентов (24,30%), в группе трамадола – у 41 пациента (39,81%). Авторы пришли к заключению, что флупиртин показал сопоставимую с трамадолом эффективность и лучшую переносимость. Сравнительная характеристика нежелательных реакций, зафиксированных при лечении, представлена на рисунке 1 [54].



Исследование SUPREME было более длительным и масштабным. В нем участвовали 363 больных с хронической болью в нижней части спины, которые получали флупиртин 400 мг, трамадол 200 мг или плацебо на протяжении 4 нед. К концу периода наблюдения оба анальгетика показали одинаковую эффективность — боль уменьшилась не менее чем наполовину у 59,6 и 58,8% больных соответственно (в группе плацебо — у 46,4%). При этом число вышедших из исследования из-за нежелательных реакций в группе флупиртина не отличалось от такового при приеме плацебо: 3,4 и 3,3% соответственно, в группе трамадола оно было гораздо выше — 12,0% [55].

К настоящему времени в России также проведено достаточное количество исследований, подтверждающих эффективность применения флупиртина при болевых синдромах. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном обезболивающем эффекте препарата и его хорошей переносимости. При лечении пациентов имело место нарастание обезболивающего эффекта в процессе лечения [56–61].

Таким образом, существующие на сегодняшний день сведения позволяют рассматривать Нолодатак (флупиртин) в качестве эффективного лекарственного средства для лечения пациентов со скелетно-мышечными болевыми синдромами. Нолодатак (капсулы 100 мг, АО «Акрихин», Россия) биоэквивалентен оригинальному флупиртину, в производстве Нолодатака использована субстанция компании «Ролабо Аутсорсинг С.Л.» (Испания).

В качестве дополнительной терапии рекомендовано использование трансдермальных систем с 5% лидокаином или капсаицином, обладающих преимуществом в связи с их локальным действием и минимальным риском системных эффектов [62].

Немедикаментозные методы лечения

Следует отметить, что достижение адекватного обезболивания при хронической СМБ в спине лишь создает условия для решения главной задачи — восстановления подвижности, что достигается применением рациональной психотерапии и комплекса немедикаментозных методов.

Наибольшие трудности представляет предотвращение хронизации болевого синдрома, при этом важная роль принадлежит разъяснительной терапии, коррекции эмоциональных нарушений, формированию уверенности в доброкачественном характере заболевания и выздоровлении. Необходимыми условиями являются вовлечение пациента в лечебный процесс, увеличение объема физической активности с применением адекватно подобранных программ тренировок.

Пациентам с хронической болью в первую очередь необходимо объяснять взаимосвязь между имеющимися повреждениями, нарушением функции и болью, чтобы способствовать лучшей адаптации и повышению эффективности лечения. Высоким уровнем доказательности обладает метод когнитивно-поведенческой терапии. Он оказывается более эффективным, если предварительно удастся понизить у пациента уровень тревоги. Стратегии преодоления боли, таким образом, направлены на изменение восприятия пациентом интенсивности боли и улучшение способности справляться с ней, сохранение активности.

В качестве немедикаментозного лечения также следует использовать физические упражнения, мануальную терапию.

Нолодатак®

флупиртин



Основа успеха комплексной¹ терапии боли в спине

- Обезболивает и предотвращает хронизацию боли²
- Нормализует повышенный мышечный тонус²
- Последовательно сочетается с НПВП³
- Не обладает ulcerогенным действием⁴



Информация для медицинских и фармацевтических работников. РУ ЛП-002822 от 14.01.2015. На правах рекламы

1. Стандарт медицинской помощи больным люмбаго с ишиасом, болью внизу спины. Утвержден приказом МЗ и СР РФ от 24 декабря 2007 г. N 797
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Нолодатак®
3. Worz R, Mueller-Schwefe G., Stroehmann I, Zeuner W, et al. Back pain: Guidelines for drug therapy Fortschr Med. 2000;142(5):27-33
4. П.П. Камчатнов, Г.С. Сальникова. Рациональные подходы к ведению пациента с хронической болью в спине. Consilium Medicum, 2011, 2



пию или акупунктуру [63]. Наиболее эффективными являются методики кинезотерапии, включающие адаптированные физические упражнения, обучение правильному дыханию, рекомендации, касающиеся режима и образа жизни [29, 64].

В трудных клинических случаях специалисты могут использовать такие методы лечения, как продленная регионарная анестезия, селективные блокады нервных корешков, стимуляция спинного мозга (нейромодуляция) или другие хирургические методы денервации, имеющие свои преимущества и недостатки [65].

Заключение

Таким образом, в лечении СМБ необходимо применять комплексный подход, причем адекватное купирование боли лекарственными средствами должно сопровождаться разъяснительной и поведенческой психотерапией, адаптивными физическими упражнениями и применением других методов. Фармакотерапия, включающая применение различных классов лекарственных препаратов, должна воздействовать как на периферические, так и на центральные звенья нервной системы. Большое значение имеют сохранение двигательной активности и коррекция эмоционально-поведенческих расстройств.

Литература

1. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза // Фарматека. 2007. № 19. С. 81 [Rachin A.P., Judelson J.B. Dokazatel'naja farmakoanalitika terapii osteoartroza // Farmateka. 2007. № 19. S. 81 (in Russian)].
2. Anonymous. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. A monograph for clinicians. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders // Spine (Phila Pa 1976). 1987. Vol. 12. P. 1–59.
3. Bratton R.L. Assessment and Management of Acute Low Back Pain // AVF. 1999. Vol. 15(1). P. 322–328.
4. Koes B.W., van Tulder M., Lin Chung-Wei Christine et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care // Eur Spine J. 2010. Vol. 19(12). P. 2075–2094.
5. Patel A.T., Ogle A.A. Diagnosis and Management of Acute Low Back Pain // Am Family Physician. 2000. Vol. 15. P. 776–781.
6. Юдельсон Я.Б., Нечаев В.И. Морфофункциональные аспекты вертебрoneврологии // Неврологический журнал. 2000. Т. 5. № 6. С. 33 [Judelson J.B., Nechaev V.I. Morfofunkcional'nye aspekty vertebrovnevrologii // Nevrologicheskij zhurnal. 2000. T. 5. № 6. S. 33 (in Russian)].
7. Данилов А.Б. Ноцицептивная и нейропатическая боль // Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. проф. В.Л. Голубева. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 33–43 [Danilov A.B. Nociceptivnaja i nejropaticheskaja bol' // Bolevyje sindromy v nevrologicheskoy praktike / pod red. prof. V.L. Golubeva. M.: MEDpress-inform, 2010. S. 33–43 (in Russian)].
8. Кукушкин М. Л. Хронический болевой синдром // Леч. врач. 2010. № 4. С. 20–23 [Kukushkin M. L. Hronicheskij bolevoj sindrom // Lech. vrach. 2010. № 4. S. 20–23 (in Russian)].
9. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром // Сер. «Актуальные вопросы медицины». М., 2009. 120 с. [Rachin A.P., Jakunin K.A., Demeshko A.V. Miofascial'nyj bolevoj sindrom // Ser. Aktual'nye voprosy mediciny. M., 2009. 120 s. (in Russian)].
10. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Хроническая ежедневная головная боль у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 83–85 [Rachin A.P., Judelson J.B. Hronicheskaja ezhdnevnoj golovnoj bol' u detej // Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2005. T. 105. № 1. S. 83–85 (in Russian)].
11. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // Вестник РАМН. 2012. № 9. С. 54–58 [Jahno N.N., Kukushkin M.L. Hronicheskaja bol': mediko-biologicheskie i social'no-jekonomicheskie aspekty // Vestnik RAMN. 2012. № 9. S. 54–58 (in Russian)].
12. Garland E. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways // Prim Care. 2012. Vol. 39(3). P. 561–571.
13. Юдельсон Я.Б., Рачин А.П. Особенности головной боли напряжения у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 51 [Judelson J.B., Rachin A.P. Osobennosti golovnoj boli naprjazhenija u detej i podrostkov // Voprosy sovremennoj pediatrii. 2003. T. 2. № 5. S. 51 (in Russian)].
14. Simons L. E., Elman I., Borsook D. Psychological processing in chronic pain: a neural systems approach // Neurosci. Biobehav. Rev. 2014. Vol. 9. P. 61–78.
15. Wiech K., Ploner M., Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception // Trends in Cognitive Sciences. 2008. Vol. 12. P. 306–313.
16. Яхно Н.Н., Подчуфарова Е.В. Патофизиологические аспекты хронических болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. X Всерос. съезд неврологов с междунар. участием: материалы съезда. Н. Новгород: Б. и., 2012. С. 422–423 [Jahno N.N., Podchufarova E.V. Patofiziologicheskie aspekty hronicheskikh bolevykh sindromov pojasnicho-krestcovojoj lokalizacii. X Vseros. s'ezd nevrologov s mezhdunar. uchastiem: materialy s'ezda. N. Novgorod: B. i., 2012. S. 422–423 (in Russian)].
17. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. 2008. № 8. С. 29–32 [Rachin A.P., Sergeev A.V. Persen: vozmozhnosti primeneniya pri trevozhnykh rasstrojstvah i narushenijah sna // Farmateka. 2008. № 8. S. 29–32 (in Russian)].
18. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Сергеев А.В. Функциональные особенности мозга (по данным динамики потенциала Р300) в процессе хронизации ГБН // Патогенез. 2005. № 1. С. 48 [Rachin A.P., Judelson J.B., Sergeev A.V. Funkcional'nye osobennosti mozga (po dannym dinamiki potenciala R300) v processe hronizacii GBN // Patogenez. 2005. № 1. S. 48 (in Russian)].
19. Geisser M.E., Roth R.S., Theisen M.E. et al. Negative affect, self-report of depressive symptoms, and clinical depression: relation to the experience of chronic pain // Clin. J. Pain. 2000. Vol. 16. P. 67–75.
20. Рачин А.П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы // Справочник поликлинического врача. 2007. № 6. С. 64–68 [Rachin A.P. Terapija rasstrojstv sna: klassifikacionnyj i analiticheskij podhody // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007. № 6. S. 64–68 (in Russian)].
21. Maxwell T.D., Gatchel R.J., Mayer T.G. Cognitive predictors of depression in chronic low back pain: Toward an inclusive model // J Behav Med. 1998. 21. P. 131–143.
22. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K. Depression and pain comorbidity: A literature review // Arch Intern Med. 2003. Vol. 163. P. 2433–2445.
23. Nekovarova T., Yamamoto A., Vales K. et al. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? // Front Behav Neurosci. 2014. Vol. 8. P. 99.
24. Graffari M., Fredrickson B.E., Apkarian A.V. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study // Pain. 2000. Vol. 89(1). P. 7–18.
25. Blumer D., Heiborn M. Chronic pain as a variant of depressive disease: the pain prone disorder // J. Nerv. Dis. 1981. Vol. 170. P. 381–406.
26. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике // PMЖ. 2004. № 22. С. 1277–1283 [Starostina E.G. Generalizovannoe trevozhnoe rasstrojstvo i simptomy trevogi v obshhemedicinskoj praktike // RMZh. 2004. № 22. S. 1277–1283 (in Russian)].
27. Gatchel J.R. Psychological disorders and chronic pain: cause-and-effect relationships. In: Gatchel J.R., Turk D.C., editors. Psychological approaches to pain management: a practitioner's handbook // New York: Guilford. 1996. P. 3–52.
28. Кукушкин М.Л. Механизмы хронизации болевых синдромов // Патогенез. 2005. № 1. С. 16–17 [Kukushkin M.L. Mehanizmy hronizacii bolevykh sindromov // Patogenez. 2005. № 1. S. 16–17 (in Russian)].
29. Аверченкова А.А. Оптимизация терапии пациентов с хронической люмбагией в амбулаторной практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 4. С. 40–45 [Averchenkova A.A. Optimizacija terapii pacientov s hronicheskoy lumalgiej v ambulatornoj praktike // Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2014. № 4. S. 40–45 (in Russian)].
30. Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 1. С. 19–22 [Parfenov V.A. Prichiny, diagnostika i lechenie boli v nizhnej chasti spiny // Nevrologija, nejropsihiatrija i psihosomatika. 2009. № 1. S. 19–22 (in Russian)].
31. Last A.R., Hulbert K. Chronic Low Back Pain: Evaluation and Management, Racine Family Medicine Residency Program, Medical College of Wisconsin // Am Fam Physician. 2009. Vol. 79(12). P. 1067–1074.
32. Подчуфарова Е.В. Лечение острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации // Справочник поликлинического врача. 2006. Т. 4. № 4. С. 57–60 [Podchufarova E.V. Lechenie ostryx bolevykh sindromov pojasnicho-krestcovojoj lokalizacii // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2006. T. 4. № 4. S. 57–60 (in Russian)].
33. Козлов С.Н., Страчунский Л.С., Рачина С.А., Тарасов А.А., Аленкина О.А., Емельянова Л.А., Дмитренко О.В., Добровольская Т.Ф., Карамышева А.А., Кузин В.Б., Ортенберг Э.А., Чемезов С.А. Анализ антибактериальной терапии острого синусита в амбулаторной практике: результаты многоцентрового исследования // Вестник оториноларингологии. 2004. № 6. С. 51 [Kozlov S.N., Strachunskij L.S., Rachina S.A., Tarasov A.A., Alenkina O.A., Emeljanova L.A., Dmitrenko O.V., Dobrovol'skaja T.F., Karamysheva A.A., Kuzin V.B., Ortenberg J.E., Chemezov S.A. Analiz antibakterial'noj terapii ostrogo sinusita v ambulatornoj praktike: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija // Vestnik otorinolaringologii. 2004. № 6. S. 51 (in Russian)].
34. Rachini A., Pietrella D., Lupo P. et al. An antiglycan monoclonal antibody inhibits growth and capsule formation of cryptococcus neoformans in vitro and exerts therapeutic, anticryptococcal activity in vivo // Infection and Immunity. 2007. Vol. 75(11). P. 5085.
35. Haldeman S. Low back pain. Current physiologic concepts // Neurol. Clin. 1999. Vol. 17(1). P. 1–15.
36. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase // JAMA. 2006. Vol. 13(296). P. 1–12.
37. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МедПресс, 2009. 302 с. [Alekseev V.V., Barinov A.N., Kukushkin M.L. i dr. Bol': rukovodstvo dlja vrachej i studentov / pod red. N.N. Jahno. M.: MedPress, 2009. 302 s. (in Russian)].

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

1 - 2 июня
2017 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 ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Организация реабилитационной помощи и ухода за больным пожилым и старческого возраста, проблемы и перспективы;
- Реабилитация при хронической недостаточности мозгового кровообращения;
- Реабилитация при хронической недостаточности спинального кровообращения и дисметаболических нарушениях (дисциркуляторные миелопатии, полинейропатии, синдром перемежающейся каудогенной хромоты и др.);
- Поздняя реабилитация и уход при церебральном инсульте в пожилом и старческом возрасте;
- Реабилитация и качество жизни при болезни Паркинсона;
- Пароксизмальные состояния;
- Коморбидность;
- Инконтиненция;
- Реабилитация при поздних дискинезиях;
- Реабилитация и качество жизни при симптоматической эпилепсии;
- Реабилитация и уход при сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, болезни Бинсвангера, хорее Гентингтона и др.;
- Реабилитация при боли в спине у пациентов пожилого и старческого возраста;
- Реабилитация при кардиocereбральном синдроме;
- Тревожно-депрессивные расстройства в пожилом возрасте, особенности реабилитации и ухода;
- Головокружение;
- Нарушения равновесия;
- Расстройства высших психических функций;
- Остеопороз.

Подробная информация размещена на официальном сайте Конгресса «Нейрореабилитация 2017» <http://congress-neuro.ru>

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

Правила оформления статей, представляемых к публикации в PMЖ «Неврология»

Журнал «Неврология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.legmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международного непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различных полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывать еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на **книгу** следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.»

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белосу Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.



свежий подход

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям нервной системы
в разделе «Неврология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

Vertigoheel®

Вертигохель®



- Препарат Вертигохель® показан для терапии головокружений различного генеза и является самым популярным препаратом в Германии при данном показании¹
- Оказывает психотонизирующее, сосудорасширяющее и олигодинамическое действие
- Компоненты препарата оказывают комплексное действие на вестибулярный аппарат, систему капиллярного кровотока и ЦНС
- По своему действию Вертигохель® не уступает бетажистину, дименгидринату и экстракту гинкго билоба²
- Применяется в терапии вертебробазилярной недостаточности

1. Данные IMS, Германия, 2015

2. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments: a metaanalysis of clinical trials. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2005; 55 (1): 23-29



-Heel

www.heel.com