

НЕВРОЛОГИЯ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

План минимизации рисков развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов с рассеянным склерозом; план дифференциальной диагностики, основанной на сборе анамнеза, между нейрогенными и ненейрогенными болевыми синдромами в области туловища и конечностей

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Болезнь Паркинсона: данные об эффектах и взаимодействии противопаркинсонических препаратов; немедикаментозные методы лечения больных паркинсонизмом; анализ «затраты/полезность» терапии; импульсивно-компульсивные расстройства и ассоциированные с ними поведенческие нарушения, возникающие на фоне применения дофаминергической терапии

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Вопросы ранней послеоперационной реабилитации у пациентов после первичного тотального эндопротезирования коленного сустава; педиатрические аспекты мигрени; панические атаки в неврологической практике (клинические примеры)



4 602009 279522



Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных

средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МНЦ имени А.С. Логина ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РМЖ

№ 13, 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. Шиндяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 218138

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 – 0,481

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

24.07.2017

Содержание:

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Обновленная стратификация риска и план
минимизации рисков развития натализумаб-
ассоциированной прогрессирующей
мультифокальной лейкоэнцефалопатии

Н.В. Хачанова, М.В. Давыдовская, Е.П. Евдошенко

930

Болевые синдромы в области туловища и конечностей

Н.В. Пизова

935

Боль в шее: клиника, диагностика, терапия

А.А. Пилипович

940

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Современные подходы к оценке эффективности
каротидной эндартэктомии в остром периоде
ишемического инсульта

И.В. Стафеева, И.А. Вознюк, И.П. Дуданов

945

Роль базовых физических качеств в формировании
дорсопатий и связанных с ними болевых синдромов

С.В. Вакуленко, М.А. Еремушкин,
Ю.И. Колягин, Е.И. Чесникова

950

Эффективность ранней послеоперационной
реабилитации у пациентов после первичного
тотального эндопротезирования коленного сустава
в зависимости от различных методик
послеоперационной анальгезии

Е.А. Гомжина, Е.В. Гераськов,
А.В. Овсянкин, В.А. Корячкин

953

ОБЗОРЫ

Современные подходы к лечению болезни Паркинсона

Е.Я. Страчунская, Н.П. Грибова

957

Импulsивно-компульсивные расстройства при болезни
Паркинсона

Н.Н. Шипилова, Д.А. Катунин, Н.В. Титова

963

Особенности терапии боли в спине

М.В. Путилина

968

Педиатрические аспекты мигрени
в современной международной классификации
головных болей III beta (2013)

Ю.Е. Нестеровский, Н.Н. Заваденко

973

Клиническая фармакология нестероидных
противовоспалительных препаратов: курс –
на безопасность

Е.В. Довгань

979

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Панические атаки в неврологической практике

А.А. Кузюкова, А.П. Рачин

986

Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии

К.м.н. Н.В. Хачанова^{1,2}, д.м.н. М.В. Давыдовская^{1,2}, к.м.н. Е.П. Евдошенко^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУ «Центр клинических исследований и оценки медицинских технологий» ДЗ Москвы

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Натализумаб одобрен для лечения пациентов с активным ремиттирующим рассеянным склерозом (РС). Как правило, препарат рекомендован для пациентов с агрессивным течением РС или при неэффективности терапии иммуномодулирующими препаратами первой линии. Ожидаемая польза от лечения должна превосходить возможные риски, особенно в отношении развития серьезного осложнения в виде прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). В группу наиболее высокого риска ПМЛ входят пациенты, получающие препарат натализумаб более 24 мес., имеющие серопозитивный статус антител к JC-вирусу (JCV), а также применявшие ранее иммуносупрессивную терапию (ИСТ). В исследованиях доказано, что раннее выявление ПМЛ и неотложно начатое лечение асимптомной ПМЛ (которая, по данным некоторых авторов, достигает 90%) могут привести к улучшению исходов.

Отчет Европейского медицинского агентства в апреле 2016 г. и выход новой инструкции по медицинскому применению препарата натализумаб послужили основанием для пересмотра прежних рекомендаций по ведению пациентов, получающих терапию натализумабом, включая частоту МРТ-исследований, и создания алгоритма стратификации риска ПМЛ. Данный алгоритм позволит индивидуализированно подходить к оценке рисков у серопозитивных пациентов, желающих продолжить лечение натализумабом свыше 24 мес.

Ключевые слова: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, натализумаб, антитела к JC-вирусу, активный рассеянный склероз.
Для цитирования: Хачанова Н.В., Давыдовская М.В., Евдошенко Е.П. Обновленная стратификация риска и план минимизации рисков развития натализумаб-ассоциированной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии // PMЖ. 2017. № 13. С. 930–934.

ABSTRACT

Updated risk stratification and risk management plan for Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy

Khachanova N.V.^{1,2}, Davydovskaya M.V.^{1,2}, Evdoshenko E.P.^{2,3}

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

²Center of Clinical Trials and Health Technology Assessment of Moscow Department of Healthcare

³City Clinical Hospital №31, Saint-Petersburg

Natalizumab is approved for the treatment of patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). As a rule, the drug is recommended for patients with aggressive course of MS or in case of ineffective therapy with immunomodulating drugs of the first line. The expected benefits of treatment should exceed the possible risks, especially with regard to the development of a serious complication in the form of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). The group with the highest risk of PML includes patients who receive natalizumab for more than 24 months, who have a seropositive JCV antibody status, and previously received immunosuppressive therapy (IST). Studies have shown that early detection of PML and the urgent treatment of "asymptomatic" PML (which reaches 90% according to some authors) can lead to better outcomes.

The report of the European Medical Agency in April 2016 and the issuance of a new medication guide for natalizumab served as a basis for reviewing the previous recommendations on natalizumab treatment management plan, including MRI monitoring schedule and risk stratification algorithm. This algorithm will allow an individualized approach to PML risk assessment in seropositive patients wishing to continue treatment with natalizumab for more than 24 months.

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, natalizumab, JCV antibody, active multiple sclerosis.

For citation: Khachanova N.V., Davydovskaya M.V., Evdoshenko E.P. Updated risk stratification and risk management plan for Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // RMJ. 2017. № 13. P. 930–934.

Применение препарата натализумаб у пациентов с агрессивным течением рассеянного склероза (РС) или в качестве препарата второго выбора при неэффективности терапии иммуномодулирующими препаратами первой линии приводит к значительному снижению частоты обострений, стабили-

зации состояния пациента и выраженному подавлению радиоэлектрической активности болезни. Однако важно помнить о том, что лечение препаратом натализумаб сопряжено с риском развития серьезных осложнений, в частности подострого демиелинизирующего инфекционного заболевания центральной нервной системы (ЦНС), связанно-

го с поражением вещества головного мозга JC-вирусом (JCV) – прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Оценка риска развития ПМЛ является очень важным этапом принятия обдуманного решения об инициации и продолжении терапии как со стороны лечащего врача, так и со стороны пациента.

В октябре 2016 г. были опубликованы **рекомендации, касающиеся алгоритма выбора терапии препаратом натализумаб и плана управления рисками терапии у пациентов с ремиттирующим РС на территории РФ**, разработанные экспертами Всероссийского общества неврологов, Российского комитета по изучению рассеянного склероза (РОКИРС) и Минздрава РФ [1]. Эти рекомендации основаны на результатах регистрационных исследований препарата, накопленном клиническом пострегистрационном опыте применения натализумаба коллегами из зарубежных центров рассеянного склероза, данных программ по минимизации рисков терапии, действующих в Северной Америке (TOUCH) и Европе в рамках наблюдательных исследований (TYGRIS, TOP) [2, 3]. В мае 2015 г. по запросу Европейской комиссии в соответствии со статьей 20 постановления Европейского союза было инициировано **рассмотрение накопленных данных о лекарственном препарате натализумаб, применяемом во всем мире под торговым наименованием Тизабри®**. Рассмотрение вначале было проведено Комитетом по оценке фармаконадзорных рисков, рекомендации которого были направлены в Европейское медицинское агентство (ЕМА). В феврале 2016 г. ЕМА завершило обзор известных факторов риска развития ПМЛ на фоне использования натализумаба. Публикация в апреле 2016 г. отчета ЕМА с обновленной стратификацией риска ПМЛ и выход новой инструкции по медицинскому применению препарата натализумаб послужили основанием для пересмотра рекомендаций по ведению пациентов на фоне терапии натализумабом и плана минимизации риска развития ПМЛ во всем мире, включая РФ [4, 5].

Известно, что в процессе клинических испытаний препарата натализумаб было зарегистрировано лишь 2 случая ПМЛ у пациентов с РС, получавших терапию в течение 2 лет в дополнение к терапии интерфероном бета-1а (ИНФβ-1а) [6]. При использовании натализумаба после его регистрации риск ПМЛ был подробно охарактеризован в течение первых 6 лет терапии с выделением разных уровней риска ПМЛ в различных подгруппах пациентов. По данным на 6 марта 2017 г., зарегистрировано 714 случаев развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом, из которых 711 случаев развились у пациентов с РС, 3 случая – у пациентов с болезнью Крона [7]. Хотя патология, вызываемая JC-вирусом, связана с поражением ЦНС и наблюдается очень редко в человеческой популяции, сероэпидемиологические исследования показывают, что более 60% населения Европы транзитивно или латентно инфицированы данным вирусом, при этом число серопозитивных индивидов с возрастом увеличивается [8].

Наличие анти-JCV антител у пациентов с РС, получающих натализумаб, – хорошо изученный фактор риска развития ПМЛ. Ранние сообщения выявили 100% распространенность анти-JCV антител среди пациентов с РС, у которых терапия натализумабом ассоциировалась с развитием ПМЛ [9, 10]. При анализе 566 случаев натализумаб-ассоциированной ПМЛ, по данным компании «Биоген» на 31 марта 2015 г., для серологического исследования были доступны образцы крови 296 пациентов, взятые за 6 мес.

до постановки диагноза ПМЛ. При этом у 292 пациентов (99%) были выявлены антитела к JC-вирусу [7]. На основании данных постмаркетингового применения препарата у приблизительно 125 тыс. пациентов частота ПМЛ у индивидов, не имеющих антител к JCV, составила 0,1/1000 пациентов [10, 11]. В связи с этим, согласно рекомендациям ЕМА, анализ сыворотки крови на наличие антител к JCV необходимо выполнять всем новым пациентам на начальных этапах терапии (в течение 1-го мес.) и пациентам, уже получающим терапию при исходно неизвестном статусе антител [12]. Однако необходимо помнить о том, что даже у серонегативного на момент исследования пациента имеется риск развития ПМЛ из-за возможной сероконверсии (1–2% в год), флюктуирующего характера выявления антител или ложноотрицательного результата диагностики [1]. В связи с этим у всех пациентов с первоначальным негативным статусом антител к JCV необходимо динамически оценивать их уровень каждые 6 мес. терапии натализумабом. Анализы должны выполняться только с использованием соответствующего и валидированного набора, например, STRATIFY JCV [13, 14]. Анализ на наличие антител к JCV не должен выполняться в течение и на протяжении минимум 2 нед. после проведения плазмафереза вследствие удаления антител из сыворотки крови. В РФ определение антител против JC вируса в сыворотке крови осуществляется в лаборатории «Юнимед». Результаты анализа на наличие антител к JCV не должны использоваться для постановки диагноза ПМЛ.

Пациенты, у которых в любое время был получен положительный результат анализа на наличие антител к JCV, должны расцениваться как группа повышенного риска ПМЛ, вне зависимости от результатов ранее проведенных или последующих аналогичных анализов. Важно понимать, что ПМЛ развивается лишь у незначительной доли пациентов с выявленными антителами к JCV (серопозитивный статус), поскольку данный вирус является лишь одним из нескольких необходимых факторов развития ПМЛ. Поэтому, несмотря на то, что выявление антител к JCV является основным фактором, определяющим риск развития ПМЛ, их наличие не становится противопоказанием к назначению натализумаба.

В случае серопозитивного статуса антител к JCV дополнительно после 24 мес. терапии необходимо провести тестирование индекса антител к JCV, на основании которого следует принимать решение о возможности дальнейшего продолжения терапии натализумабом [5]. Индекс анти-JCV антител отражает степень гуморального иммунитета против циркулирующих вирусных белков. Более высокие титры позволяют предположить, что иммунная система была повторно подвержена действию вирусных частиц или самого вируса, и подразумевается либо новая усиленная репликация вируса, либо недостаточность клеточного иммунитета, контролирующего распространение вируса. Несмотря на высокий статус репликации вируса JC, нарастание индекса анти-JCV антител не обязательно означает, что ПМЛ неизбежна. По данным продольных исследований, значение индекса анти-JCV антител может колебаться с течением времени, хотя верхний предел теста может ограничивать возможность отслеживания изменений высоких показателей [15]. Так, согласно данным T. Plavina et al., у 87% исходно серонегативных пациентов отрицательный статус сохранялся при динамическом тестировании, в случае же сероконверсии у 97% пациентов значение ин-

декса антител к JCV в течение 18 мес. не превышало порога в 1,5. Лишь у оставшихся 3% пациентов при изменении статуса антител к JC-вирусу с отрицательного на положительный значение индекса антител превышало порог, равный 1,5, к 18-му мес. наблюдения [16]. С другой стороны, среди серопозитивных пациентов, у которых впоследствии была диагностирована ПМЛ, у 84% в течение не менее 6 мес. до развития ПМЛ и во время последующих исследований крови сохранялось значение индекса анти-JCV антител более 1,5. Продольные данные были относительно схожими для пороговых значений индекса в 0,9, 1,2 и 1,5. Таким образом, поскольку пока нет никаких доказательств того, что растущее значение индекса антител к JCV указывает на повышенный риск развития ПМЛ, есть некоторые данные в поддержку практического использования порогового значения индекса анти-JCV антител, равного 1,5 [17]. В настоящее время имеются доказательства того, что риск развития ПМЛ является низким при значениях индекса антител к JCV $<0,9$ [5].

Антитела к JCV имеют наибольшую ценность в стратификации риска ПМЛ, когда положительный результат анализа используется в комбинации с другими идентифицированными факторами риска ПМЛ. Повышенный риск ПМЛ при терапии натализумабом также связан с увеличением продолжительности лечения и значительно повышается у пациентов, получающих терапию натализумабом более 2 лет, при значениях индекса анти-JCV антител $>1,5$ [5].

Еще одним независимым фактором, повышающим риск развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом, является **предшествующая иммуносупрессивная терапия** (ИСТ) вне зависимости от препарата, дозы, длительности терапии и сроков ее окончания [9]. Проведенный P. Sorensen et al. анализ показал, что в случае предшествующей ИСТ риск развития ПМЛ повышается в 4 раза [18, 19]. Тем не менее предшествующая ИСТ не рассматривается в качестве противопоказания к началу терапии натализумабом, тем более у серонегативных пациентов. По данным наблюдательного исследования TYGRIS, 20% пациентов, получающих терапию натализумабом, ранее была проведена ИСТ [2].

Для пациентов, не получавших ранее ИСТ, обновлена стратификация риска ПМЛ в зависимости от длительности терапии и индекса антител к JCV (табл. 1). Согласно представленным в отчете ЕМА данным, пациенты с индексом анти-JCV антител $\leq 1,5$ обладают более низким риском ПМЛ по сравнению с общей популяцией серопозитивных пациентов. Из данных, приведенных в таблице 1, видно, что для пациентов с индексом антител $\leq 0,9$ риск составляет 0,1/1000 пациентов в течение 2 лет терапии и остается

низким при продолжении терапии в течение 4 лет и более. Пациенты со значением индекса $0,9-1,5$ обладают риском менее 0,3/1000 пациентов в течение 24 мес. терапии натализумабом. Для пациентов с исходным индексом антител $>1,5$ в течение 24 мес. терапии натализумабом риск ПМЛ не превышает 0,9/1000 пациентов, но заметно увеличивается до 10/1000 пациентов при продолжении терапии свыше 5 лет.

У пациентов, имеющих антитела к JCV, оценка риска основана на данных, полученных в объединенной когорте из 21 696 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA [20, 21]. Оценка риска по данному методу производится с ежегодными интервалами (например, оценка риска, соответствующая 25–36 мес. терапии натализумабом, представляет собой оценку риска ПМЛ, рассчитанную для следующего года у пациентов, получавших препарат натализумаб в течение 24 мес.). Оценка риска ПМЛ в популяции пациентов, серопозитивных к JCV и получавших ранее ИСТ, основана на данных клинического исследования применения препарата натализумаб у пациентов, получавших ранее митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолата мофетил [9]. Точный механизм действия, в соответствии с которым эти 5 видов ИСТ приводят к повышению риска развития ПМЛ, неизвестен. Ассоциации между более высокими значениями индекса антител к JCV и повышением риска ПМЛ в этой популяции получено не было. Биологическое объяснение данного эффекта не найдено.

Таким образом, на основании рекомендаций ЕМА можно выделить следующие **группы повышенного риска ПМЛ**:

- Пациенты, получающие терапию препаратом натализумаб более 24 мес. и имеющие индекс антител к JCV $\geq 1,5$, без ИСТ в анамнезе.

- Пациенты, имеющие все 3 фактора риска развития ПМЛ: получавшие ранее ИСТ, получающие препарат натализумаб более 2 лет, серопозитивный статус антител к JCV.

Тем не менее, вне зависимости от наличия факторов риска ПМЛ, необходимо сохранять настороженность в отношении данного патологического состояния у всех пациентов, получающих натализумаб, а также в течение 6 мес. после завершения терапии.

По течению и исходам натализумаб-ассоциированная ПМЛ отличается от ПМЛ, возникшей на фоне ВИЧ-инфекции [22]. Общая выживаемость среди всех пациентов с диагнозом натализумаб-ассоциированной ПМЛ составляет около 80–85% [23, 24]. Несмотря на такие наблюдения, те пациенты, которые выживают после ПМЛ, часто остаются с тяжелым неврологическим дефицитом. В этой связи, согласно ряду сообщений, описаны случаи диагностики ПМЛ на досимптомной стадии в результате частого МРТ-мониторинга, проводимого пациентам каждые 3–4 мес. после 2 лет терапии натализумабом. Так, по состоянию на 4 июня 2015 г. 62 из 566 подтвержденных случаев ПМЛ (10,9%) были клинически бессимптомными на момент постановки данного диагноза [7]. Период с момента появления подозрений в отношении развития ПМЛ до постановки диагноза у пациентов с асимптомной ПМЛ был короче, чем у пациентов, у которых наблюдалась клиническая симптоматика (медиана — 28 дней против 53 дней) [7]. Дополнительно к этому, на момент констатации подозрения пациенты с асимптомной ПМЛ имели более локализованное поражение по данным МРТ головного мозга по сравнению с пациентами, имевшими симптомы заболевания. По дан-

Таблица 1. Стратификация риска развития ПМЛ с учетом индекса антител к JCV

Длительность терапии, мес.	Без предшествующей ИСТ				ИСТ в анамнезе
	Индекс неизвестен	$\leq 0,9$	$0,9-1,5$	$>1,5$	
1–12	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36	2	0,2	0,8	3	4
37–48	4	0,4	2	7	8
49–60	5	0,5	2	8	8
61–72	6	0,6	3	10	6

Для Ваших пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза

1 РАЗ
В 4 НЕДЕЛИ
300 МГ В/В

ТИЗАБРИ
(натализумаб)

ЛЕЧИТЬ СЕЙЧАС ЛЕЧИТЬ ЭФФЕКТИВНО^{1,2}

**ДЕЙСТВУЙТЕ
РЕШИТЕЛЬНО**

42% снижение риска прогрессирования по шкале EDSS^{1,2}

68% снижение ежегодной частоты обострений^{1,2}



EDSS 5.0
EDSS 4.0
EDSS 3.0
EDSS 2.0
EDSS 1.0

Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высокоактивных форм ремиттирующего рассеянного склероза у следующих групп взрослых пациентов:

- Пациенты с активным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения указаны в разделе «Особые указания»).
- Пациенты с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т. е. перенесших 2 или большее число инвалидирующих обострений в течение года и имеющих 1 и более очаг по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, накапливающий контрастные средства для МРТ, содержащие гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ)³

Список литературы:

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006; 354(9): p.899-910.

2. TYSABRI (natalizumab) Summary of Product Characteristics. Biogen Idec. October 2013

3. Инструкция по медицинскому применению Тизабри от 14.04.2017

* По шкале EDSS

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТИЗАБРИ от 14.04.2017

Регистрационный номер: ЛСР-008582/10

Торговое наименование: Тизабри

Международное непатентованное наименование (МНН): натализумаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузии

Фармакотерапевтическая группа: антитела моноклональные

Показания к применению

Тизабри показан в качестве препарата, изменяющего течение рассеянного склероза, для монотерапии высокоактивных форм ремиттирующего рассеянного склероза у следующих групп взрослых пациентов:

• Пациентов с активным течением заболевания, несмотря на проведение полного и адекватного курса лечения как минимум 1 препаратом, изменяющим течение рассеянного склероза (исключения указаны в разделе «Особые указания»).

• Пациентов с быстро прогрессирующим тяжелым ремиттирующим рассеянным склерозом (т. е. перенесших 2 или большее число инвалидирующих обострений в течение года и имеющих 1 и более очаг по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, накапливающий контрастные средства для МРТ, содержащие гадолиний, либо значительное увеличение объема поражения в режиме T2 по сравнению с результатами предыдущей МРТ).

Противопоказания: гиперчувствительность к натализумабу или любому из вспомогательных веществ; прогрессирующая мультиочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ); повышенный риск инфекции условно-патогенными микроорганизмами, в т.ч. иммунодефицитные состояния (например, больные, получающие или получавшие иммунодепрессанты, такие как митоксантрон или циклофосфамид, см. также раздел «Особые указания»); одновременное применение с другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза; эпиконизация; за исключением базальноклеточного рака кожи; дети и подростки младше 18 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: На основании результатов клинических исследований, проспективного регистра применения препарата во время беременности, данных пострегистрационного наблюдения и имеющихся литературных источников предполагается, что препарат Тизабри не влияет на исход беременности. В опубликованных литературных данных сообщаются случаи проходящих тромбоцитопении и анемии от легкой до умеренной степени у младенцев, рожденных у женщин, получавших препарат Тизабри в третьем триместре беременности. Поэтому рекомендуется наблюдение новорожденных на предмет потенциальных гематологических нарушений. Если пациентка забеременеет во время лечения препаратом Тизабри, следует рассмотреть необходимость отмены данного препарата. При оценке соотношения риска и пользы применения препарата Тизабри во время беременности необходимо учитывать клиническое состояние пациентки, а также возможность реактивации заболевания после отмены терапии. Натализумаб выделяется с грудным молоком. Влияние натализумаба на новорожденных/младенцев неизвестно. Во время терапии препаратом Тизабри кормление грудью необходимо прекратить.

Способ применения и дозы: Тизабри 300 мг вводится внутривенно в виде инфузии (после разведения концентрата 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) 1 раз в 4 недели.

Побочное действие: Во время плацебо-контролируемого исследования на 1617 больных РС, получавших натализумаб в течение 2 лет (плацебо 1135), нежелательные явления, приведшие к досрочному прекращению участия, наблюдались у 5,8 % пациентов, получавших натализумаб (и 4,8 %, получавших плацебо). Возможно развитие реакции на инфузию, реакции гиперчувствительности, инфекции, включая ПМЛ и инфекции условно-патогенными микроорганизмами, редкие случаи острого некроза сетчатки, JC-вирусной гранулярно-клеточной нейропатии, реакции со стороны печени, анемии (в т. ч. гемолитические). НЯ включали: инфекции мочевыводящих путей, назофарингит, крапивницу, гиперчувствительность, головную боль, головокружение, рвоту, тошноту, боль в суставах, озноб, лихорадку, утомляемость.

Передозировка: О случаях передозировки не сообщалось.

Особые указания: Применение Тизабри может повысить риск развития ПМЛ. Инфекция, вызванная условно-патогенным JC ДНК полиовирусом, может привести к смертельному исходу или тяжелой инвалидизации. В связи с наличием риска развития ПМЛ врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска при лечении препаратом Тизабри. На всем протяжении терапии необходимо регулярное наблюдение за пациентами, кроме того, самим пациентам и осуществляющим уход за ними лицам следует проинформировать о характерных для ПМЛ ранних симптомах и жалобах. Врачу следует обсудить преимущества и риски терапии Тизабри с пациентом и предоставить ему специальную карточку, содержащую важную информацию о безопасности. Тизабри может вызывать реакции гиперчувствительности, в т. ч. серьезные общие реакции. В лечебном учреждении должно быть все необходимое для лечения реакций гиперчувствительности. Безопасность и эффективность Тизабри в сочетании с другими иммуносупрессорами или противоопухолевыми препаратами пока недостаточно установлена. У пациентов, ранее получавших иммунодепрессанты, существует повышенный риск развития ПМЛ. Ухудшение симптомов заболевания или нежелательные реакции на инфузию могут свидетельствовать о выработке антител к натализумабу. За период постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы спонтанные серьезные нежелательные явления со стороны печени. Если лечащий врач принимает решение прекратить терапию натализумабом, ему следует помнить, что препарат сохраняется в циркулирующей крови и продолжает оказывать фармакодинамическое действие (например, приводя к лимфоцитозу) приблизительно 12 недель после введения последней дозы.

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами: Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций, не проводились. Исходя из механизма действия натализумаба, вероятность его влияния на данные способности незначительна.

Условия хранения: Концентрат и готовый к применению раствор: при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: Концентрат: 4 года. Готовый к применению раствор: 8 часов. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска: Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения: Биоген Айдек Лимитед., Великобритания, Инновэйшн Хаус, 70, Норден Роуд, Мейденхед, Беркшир, SL6 4AY.

Претензии потребителей направлять по адресу: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, тел. (495) 755 83 57, факс (495) 755 83 58

Перед применением обязательно ознакомиться с полным текстом инструкции!

Реклама

PHRU/TIZ/0517/0012

ным МРТ монолобарное поражение головного мозга на момент постановки диагноза отмечалось у 60% пациентов с асимптомной ПМЛ против 37% пациентов с клиническими проявлениями ПМЛ. Напротив, диссеминированное поражение по данным МРТ отмечалось у 16% пациентов без симптомов ПМЛ по сравнению с 40% пациентов с клинической картиной ПМЛ [25–30]. Раннее выявление ПМЛ и неотложно начатое лечение асимптомной ПМЛ могут привести к улучшению исходов. По данным T. Dong-Si et al., выживаемость при асимптомной ПМЛ достигает 90% [31]. Перед началом терапии препаратом натализумаб рекомендуется иметь результаты недавно проведенной МРТ (обычно в течение 3 мес.). Всем пациентам МРТ головного мозга должна выполняться как минимум 1 раз в год. Врачу необходимо оценивать результаты ежегодно проводимых МРТ у бессимптомных пациентов, получающих препарат натализумаб, на наличие любых признаков ПМЛ [32].

На основе критической оценки имеющихся ограниченных данных в настоящее время для снижения риска ПМЛ рекомендован дополнительный МРТ-мониторинг пациентов, относящихся к группе повышенного риска ПМЛ.

МРТ-исследование пациентов:

- серонегативных или с индексом антител к JCV < 1,5, получающих терапию натализумабом < 2 лет, должно проводиться не реже 1 раза в год;
- с индексом антител к JCV > 1,5, получающих терапию натализумабом < 2 лет, должно проводиться каждые 6 мес.;
- с индексом антител к JCV > 1,5 на фоне терапии натализумабом > 2 лет должно проводиться каждые 3–6 мес.

При более частом мониторинговании целесообразно проводить **МРТ-исследование по сокращенному протоколу** [5]:

- сагиттальные и аксиальные 2D FLAIR изображения;
- аксиальные FSEPD/T2W изображения;
- аксиальные DWI изображения.

Если при проведении сокращенного протокола МРТ выявлены изменения, которые могут соответствовать ПМЛ, то **протокол МРТ должен быть расширен** и включать постконтрастные T1-взвешенные изображения с целью выявления характерных признаков, а также возможного сосуществования ПМЛ и ПМЛ с воспалительным синдромом восстановления иммунитета (ПМЛ-ВСВИ) [5]:

- сагиттальные и аксиальные 2D FLAIR или 3D FLAIR изображения;
- аксиальные FSE PD/T2 изображения;
- аксиальные DWI изображения;
- аксиальные T1Wспин-эхо (пред- и постконтрастные) изображения;
- введение контрастного препарата, содержащего гадолиний, в дозе 0,1 ммоль/кг в течение 30 с;
- 5-минутный интервал после введения контраста.

Лечащим врачам при назначении МРТ с целью наблюдения рекомендуется информировать радиологов о том, что в перечень дифференциальной диагностики необходимо включать ПМЛ и другие оппортунистические инфекции. Поскольку описаны случаи бессимптомной ПМЛ, подозреваемой по данным МРТ, то для подтверждения диагноза необходимо как можно раньше провести исследование цереброспинальной жидкости с целью определения ДНК JC-вируса. В случае подозрения на развитие ПМЛ терапию натализумабом рекомендовано прекратить и не возобновлять до полного исключения диагноза.

До начала терапии необходимо информировать пациентов о пользе и рисках использования препарата натализумаб и предоставлять им памятки пациента. Кроме того, рекомендовано регулярно консультировать пациентов о риске развития ПМЛ во время проведения терапии натализумабом. Пациент должен быть повторно информирован о рисках развития ПМЛ на фоне терапии препаратом натализумаб через 24 мес., проинструктирован вместе с ухаживающими за ним лицами о ранних проявлениях и симптомах ПМЛ. Пациенты, завершившие терапию препаратом натализумаб, должны быть также проинформированы о том, что случаи ПМЛ регистрировались на протяжении до 6 мес. после введения последней дозы препарата натализумаб.

Целью данной статьи является стремление представить практичный алгоритм тестирования на антитела к JCV и МРТ-мониторинг в рамках плана минимизации рисков ПМЛ на фоне терапии препаратом натализумаб. Данный алгоритм позволит индивидуализированно подходить к оценке рисков у серопозитивных пациентов, желающих продолжить лечение натализумабом свыше 24 мес.

Литература

1. Давыдовская М.В., Хачанова Н.В., Евдошенко Е.П. и др. Рекомендации по алгоритму выбора препарата и плану управления рисками терапии Натализумабом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии. 2016. № 10(2). С. 77–95 [Davydovskaya M.V., Khachanova N.V., Evdoshenko E.P. i dr. Recommendations on the algorithm of drug selection and risk management plan of Natalizumab therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Zh. Nevrol i psih. 2016. № 10(2). S. 77–95 (in Russian)].
2. Kappos L., Bates D., Edan G. et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring // The Lancet Neurology. 2011. Vol. 10(8). P. 745–758.
3. Butzkueven H., Kappos L., Pellegrini F. et al.; TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014. Vol. 85(11). P. 1190–1197.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тизабри: Министерство здравоохранения Российской Федерации от 14.04.2017 [The Ministry of Health of Russian Federation 14.04.2017: Instructions for use of the drug for medical use of Tysabri (in Russian)].
5. EMA confirms recommendations to minimize risk of brain infection PML with Tysabri. 2016. 5 p.
6. Kleinschmidt-DeMasters B., Tyler K. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis // New England Journal of Medicine. 2005. Vol. 353(4). P. 369–374.
7. Biogen. TYSABRI (natalizumab): PML Incidence in patients receiving TYSABRI [online]. Available at: <http://medinfo.biogen.com>.
8. Bozic C., Subramanyam M., Richman S. et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial // Eur J Neurol. 2014. Vol. 21. P. 299–304.
9. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // N Engl J Med. 2012. Vol. 366. P. 1870–1880.
10. Gorelik L., Lerner M., Bixler S. et al. Anti-JC virus antibodies: Implications for PML risk stratification // Ann Neurol. 2010. Vol. 68. P. 295–303.
11. Fernández O., García-Merino J., Arroyo R. et al. Spanish consensus on the use of natalizumab (Tysabri®)-2013 // Neurologia (English Edition). 2015. Vol. 30(5). P. 302–314.
12. EMA (European Medicines Agency). Tysabri: Procedural steps taken and scientific information after authorisation. 2016.
13. Lee P., Plavina T., Castro A., Berman M., Jaiswal D., Rivas S., Schlain B., Subramanyam M. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification // J Clin Virol. 2013. Vol. 57(2). P. 141–146.
14. Outteryck O., Zephir H., Salleron J. et al. JC-virus seroconversion in multiple sclerosis patients receiving natalizumab // Mult Scler. 2014. Vol. 20. P. 822–829.
15. Raffel J., Gafson A., Malik O., Nicholas R. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment // Mult Scler. 2015. Vol. 21. P. 1833–1838.
16. Plavina T., Subramanyam M., Bloomgren G. et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy // Annals of Neurology. 2014. Vol. 76(6). P. 802–812.
17. McGuigan C., Craner M., Guadagno J. et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016. Vol. 87. P. 117–125.
18. Sorensen P., Bertolotto A., Edan G. et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab // Multiple Sclerosis Journal. 2012. Vol. 18(2). P. 143–152.

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

Болевые синдромы в области туловища и конечностей

Профессор Н.В. Пизова

ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В статье приведены данные о причинах болевых синдромов (БС) в области туловища и конечностей с более детальным рассмотрением БС в области плечевого пояса и верхних конечностей. Рассмотрены причины и различия нейрофизиологических, психофизиологических и клинических особенностей острой и хронической (длящейся не менее 3 мес.) боли. Приводится дифференциальная диагностика, основанная на сборе анамнеза, между нейрогенными и ненейрогенными БС, обсуждается важность дифференцирования органических и психогенных причин возникновения БС. Описаны причины, распространенность и клинические проявления таких синдромов, как грыжа шейного межпозвонкового диска (МПД) и шейный спондилез, дегенеративные поражения суставов шейного отдела позвоночника, невралгическая амиотрофия плеча, ночная парестетическая мералгия, комплексный регионарный болевой синдром (КРБС). Приведены клинические характеристики КРБС различных типов, а также данные о распространенности и диагностические признаки КРБС. Представлены результаты исследований об эффективности применения различных форм кеторолака в лечении БС. Показано, что Кеторол оказывает достоверно выраженное обезболивающее действие и может быть с успехом использован для эффективного купирования различных БС как в стационарной, так и в амбулаторной практике.

Ключевые слова: болевые синдромы в области плечевого пояса и верхних конечностей, Кеторол.

Для цитирования: Пизова Н.В. Болевые синдромы в области туловища и конечностей // РМЖ. 2017. № 13. С. 935–939.

ABSTRACT

Pain syndromes in the regions of the trunk and the extremities

Pizova N.V.

Yaroslavl Medical University

The article contains data on causes of pain syndromes (PS) involving the trunk and the extremities, with more detailed description of PS in the regions of shoulder girdle and upper extremities. Neurophysiological, pathophysiological and clinical aspects are reviewed with regard to causes and peculiarities of acute and chronic (lasting at least three months) pain. Differentiation diagnostics between neurogenic and non-neurogenic PS is presented, based on anamnestic features. Importance of distinguishing organic and psychogenic causes of PS is discussed. The author describes causes, frequency and clinical signs of the following syndromes: herniation of the intervertebral disc (HID) and spondylosis of the neck, degenerative changes in the joints of the cervical spine, neuralgic amyotrophy of the shoulder, nocturnal meralgia paresthetica, complex regional pain syndrome (CRPS). Clinical characteristics of different types of CRPS are given, as well as prevalence and diagnostic features of CRPS. Results of investigations are shown, concerning usage of different forms of Ketorol in treatment of PS. Ketorol renders significantly strong analgesic action and can be used for effective termination of various PS in both in- and out-patient setting.

Key words: pain syndromes in the region of shoulder girdle and upper extremities, Ketorol.

For citation: Pizova N.V. Pain syndromes in the regions of the trunk and the extremities // RMJ. 2017. № 13. P. 935–939.

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет ее как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1]. В случае реального повреждения тканей развиваются острая (эпикритическая) боль и повышенная чувствительность (гипералгезия), которые носят защитный характер и в норме полностью регрессируют после заживления, что биологически оправданно. Боль, которая связана с активацией болевых рецепторов (ноцицепторов) после тканевого повреждения и соответствует степени тканевого повреждения и длительности действия повреждающих факторов, а затем полностью регрессирует после заживления, называется ноцицептивной или острой болью. В противоположность острым болям неприятные сенсорные ощущения могут сохраняться или появляться после заживления, не неся в этом случае

защитной функции, а являясь причиной страдания. Появление таких болей обычно связано с поражением периферической или центральной нервной системы, и они относятся к хроническим. IASP определяет хроническую боль как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления» [1–4]. По мнению экспертов IASP, о хронической боли следует говорить в тех случаях, когда срок ее существования составляет не менее 3 мес. Но главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения [5].

Так как боль часто носит нейрогенный характер, именно невролог в повседневной практике особенно часто сталкивается с болевыми синдромами (БС), причины которых не очевидны. В таких случаях необходима дифференциальная диагностика между нейрогенными и ненейрогенными БС. Первый шаг в диагностике БС — подробное выяснение ха-

рактера боли (табл. 1) [6]. Поскольку боль часто вызывается и поддерживается психогенными факторами, важно дифференцировать органические и психогенные причины.

Некоторые основные причины возникновения БС туловища и конечностей на разных уровнях представлены в таблице 2.

Боль в шее является широко распространенной патологией, которая поражает значительную часть населения. Наиболее распространена среди людей среднего возраста, причем приблизительно 66% людей испытывают боль в шее и связанные с ней симптомы достаточно длительно или неоднократно на протяжении их жизни [7, 8]. Боль в шее является частым симптомом в популяции [9], однако нередко возникают трудности с ее диагностикой [10] и, следовательно, лечением.

Среди многих причин боли в области шеи дегенеративное заболевание шейного отдела позвоночника является наиболее частым [11] – с распространенностью 3,3 случая на 1000 человек [12]. Оно характеризуется серией дегенеративных изменений (включающих повреждение МПД), формированием остеофитов, гипертрофией связочного аппарата и другими патологическими процессами [13]. Дегенеративное поражение суставов шейного отдела позвоночника происходит в основном на 4-й и 5-й декаде жизни людей и связано с процессом естественного старения [14]. Основными признаками цервикобрахиалгии, вызванной грыжей или грыжами МПД шейного отдела позвоночника и шейным спондилезом, могут быть кривошея, боль и ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, усиление боли при кашле, иногда парестезии, снижение чув-

ствительности, парезы, амиотрофия и выпадение рефлексов в зоне иннервации соответствующих корешков [13, 15–17].

Идиопатическая невралгическая амиотрофия (НА) плечевого пояса характеризуется остро возникающими интенсивными болями в области плечевого пояса и руки, которые сменяются мышечной слабостью и гипотрофией. Распространенность НА составляет 2–4 случая на 100 тыс. населения в год [18], мужчины страдают чаще, чем женщины [19, 20]. Первое описание этого синдрома, сделанное Dreschfeld, датируется 1887 г., за этим последовало множество других сообщений: Feinberg (1897) [21], Bramwell и Struthers (1903) [22], Wyburn-Mason (1941) [23], Burnard (1942) [24] и Spillane (1943) [25]. В 1948 г. M. Parsonage и J. Turner, проанализировав 136 случаев неврита плечевого пояса, имеющего острое начало и благоприятный исход, представили классическое описание синдрома (выраженный БС и в последующем грубая атро-

Таблица 2. Основные причины болевого синдрома в области туловища и конечностей

Локализация	Заболевания
Боль в области плечевого пояса и верхних конечностей (цервикобрахиалгия)	Грыжа шейного МПД и шейный спондилез Поражение на уровне верхней апертуры грудной клетки (синдром лестничных мышц в сочетании с шейным ребром или без него) Невралгическая амиотрофия плеча Ночная парестетическая мералгия Каузалгия Интрамедуллярные процессы Плечелопаточная периастропатия Синдром плечо – кисть Комплексный регионарный БС (КРБС) Наружный эпикондилит плеча («локоть теннисиста») Внутренний эпикондилит плеча («локоть игрока в гольф») Приступ подагры «Щелкающая» лопатка Брахиалгии, вызванные перегрузкой руки Лопаточно-реберный синдром Артериопатии Вазомоторные нарушения Венозные тромбозы Гломусные опухоли Отраженная боль
Боль в области туловища	Опоясывающая боль Хроническая постгерпетическая невралгия Патологическая подвижность X (или IX) ребра Боль в области брюшной стенки
Боль в спине	Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) Спондилолистез Феномен Бааструпа («целующиеся позвонки») Синдром крестцово-подвздошного сочленения Кокцигодия Компрессия ветвей спинномозговых нервов Другие виды боли в спине (дегенерация МПД, арахноидальные кисты, «неспецифическая» боль в спине и др.)
Боль в области тазового пояса и нижних конечностей	Боль в подвздошной области (варикозное расширение тазовых вен, гинекологические заболевания) Боль в паху (подвздошно-паховый синдром, грыжи) Боль в ягодице (синдром грушевидной мышцы, седалищный бурсит, миофасциальные триггерные зоны) Боль в бедре (кокситроз, периастропатия тазобедренного сустава, альгодистрофия бедра) Боль в колене (невропатия надколенника, синдром Хаушипа – Ромберга) Боль в голени (синдром переднего мышечного ложа голени, ночные спазмы икроножных мышц) Боль в стопе (пяточная шпора, воспаление подошвенной фасции, синдром тарзального канала, метатарзалгии Мортон)

Таблица 1. Сбор анамнеза у пациента с болью

Где локализуется боль?	Четко локализованная или диффузная? Постоянная локализация? Иррадиация?
С какого времени пациент испытывает боль?	Время начала боли неопределенное, или она началась после какого-либо события?
Какая боль: постоянная или рецидивирующая?	Если постоянная: всегда ли одинаковой интенсивности? Если рецидивирующая: сколько продолжается эпизод боли и как часто повторяется?
Каков характер боли?	Пульсирующая? Простреливающая? Колющая? Ноющая? Тупая?
Интенсивность боли	10-балльная шкала (от отсутствия боли до непереносимой боли)
Чем вызывается (или усиливается) боль?	Не зависит ни от каких факторов? Постоянные провоцирующие механизмы (какие)? Различные факторы (какие)? Зависит ли от положения тела?
При каких обстоятельствах боль уменьшается?	Ни при каких? При каких-либо определенных, постоянных обстоятельствах? При применении лекарственных средств (дозы, продолжительность приема)?
Вызывает ли боль функциональные ограничения?	В профессиональной деятельности? В быту?
Как объясняет пациент возникновение боли? Есть ли другие жалобы? Есть ли другие заболевания? Какова жизненная ситуация у пациента?	

фия мышц) и выделили его в отдельную нозологическую форму [26]. Это болезненное нетравматическое поражение, для него характерна сильная боль в плече, которая может длиться несколько часов или до 2–3 нед., со спонтанным улучшением. БС может локализоваться не только в области плеча, но и в области лопатки и межлопаточной области. Часто боль распространяется на руку или область шеи. Наиболее часто вовлекаются следующие нервы: надлопаточный, длинный грудной, подкрыльцовый, кожно-мышечный, лучевой и передний межкостный [27–29]. После болезненного состояния появляются мышечная слабость, а также паралич и атрофия иннервированной мускулатуры в сегменте. Наиболее часто мышечная слабость развивается в дельтовидной, надостной, подостной, передней зубчатой мышцах, двуглавой и трехглавой мышцах плеча. Чувствительные расстройства в виде ощущений покалывания или онемения носят, как правило, переменный характер и чаще локализованы на латеральной поверхности руки [30–33].

Ночная парестетическая мералгия – один из частых БС в руке, встречающихся в неврологической практике. Типичная форма ночной парестетической мералгии – проявление синдрома запястного канала. Туннельная невропатия срединного нерва на уровне карпального канала (карпальный туннельный синдром (КТС)) впервые была описана J. Paget в 1863 г., впоследствии подробное описание симптомокомплекса было выполнено G. Phalen в 1949 г. [34]. Распространенность КТС составляет, по данным разных авторов, 10%, среди лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом, – 50% [35]. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 1:3, преимущественно среди лиц с избыточной массой тела (58%) [35]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет (хотя это заболевание может возникать в любом возрасте, лишь 10% страдающих этим заболеванием моложе 31 года) [36]. К предрасполагающим факторам относят беременность, ревматологические заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), сахарный диабет [37], гипотиреоз, акромегалию, гиперпаратиреоз [34]. Общие симптомы КТС составляют боль, онемение, парестезии и слабость, распространяющиеся на ладонную поверхность большого, указательного, среднего и 1/2 безымянного пальцев, а также на тыльную поверхность указательного и среднего пальцев (исключая чувствительную иннервацию кожи области тенара, т. к. последняя иннервируется ладонной кожной ветвью) [38]. Боль и парестезии заставляют пациента просыпаться ночью. Проснувшись, он ощущает

отечность и малоподвижность кисти. Боль может ощущаться во всей руке и распространяться вплоть до плеча и шеи. По данным литературы, в 18–25% случаев туннельной невропатии на уровне карпального канала развиваются симптомы нейропатической боли, которые включают позитивные симптомы (спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии, парестезии) и негативные симптомы (гипестезия, гипалгезия) в зоне чувствительной иннервации срединного нерва [39–41]. Объективные признаки поражения срединного нерва в запястном канале могут проявляться иногда лишь через несколько лет. В случае длительно текущего КТС возможна атрофия в зоне тенара (проекция короткой мышцы, отводящей большой палец кисти) (рис. 1).

КРБС руки (синдром Зудека) относится к разряду нечастых неврологических синдромов. Это патологическое состояние в виде хронического БС, который развивается после воздействия повреждающего фактора и не ограничивается зоной иннервации одного периферического нерва, явно не пропорционален воздействию фактору [42–44]. КРБС встречается примерно у 2–5% взрослых и до 20% – среди детской популяции. Верхняя конечность чаще поражается у взрослых, нижние конечности – у детей [45]. Также КРБС чаще отмечается у женщин, чем у мужчин (соотношение 3,5:1 у взрослых пациентов и 9:1 у детей) [43, 45]. Распространенность наиболее высока у лиц белой расы [44]. К факторам риска развития КРБС относятся непосредственно сама травма (независимо от ее степени и тяжести), иммобилизация конечности [46], а также центральное поражение нервной системы (инсульт, опухоли, травмы головного мозга, боковой амиотрофический склероз, менингит).

Рассматриваются несколько патофизиологических механизмов развития КРБС, среди которых воспалительный компонент, нарушения в периферической и центральной нервной системе, окислительный стресс [42, 46–48].

Клиническая картина КРБС переменна. Основные проявления: мучительные болезненные ощущения в одной руке, чаще в дистальных ее отделах, в сочетании с чувствительными нарушениями (гипо- или анестезия, гиперпатия, аллодиния (восприятие любого раздражения как болевого), вегетативно-трофическими расстройствами (отек, изменение окраски кожных покровов, локальное изменение кожной температуры, нарушение потоотделения, изменение скорости роста ногтей и волос, локальный остеопороз) и расстройствами движений в форме негрубого пареза



Рис. 1. Атрофические изменения в области тенара кисти при КТС

Таблица 3. Характеристика КРБС I и II типов

КРБС I типа	КРБС II типа
Иницируется травмой или иммобилизацией	Иницируется повреждением нерва
Длительная боль, аллодиния или гипералгезия, причем боль по интенсивности не соответствует иницирующему событию	Длительная боль, аллодиния или гипералгезия после повреждения нерва, но обязательно не ограничивающаяся зоной иннервации поврежденного нерва
Отек, изменения кровотока в коже или аномальное потоотделение в болевой зоне	Отек, изменения кровотока в коже или аномальное потоотделение в болевой зоне
Диагноз ставится при исключении условий, способных иным образом вызвать эти симптомы	Диагноз исключается при наличии условий, которые могли бы стать причиной симптомов

[49–52]. Выделяют КРБС I и II типов (табл. 3): тип I – без признаков повреждений нервов, тип II – с признаками повреждения крупного нерва [53–57]. Кроме того, выделяют КРБС III типа, к которому следует относить все случаи, не соответствующие клиническим диагностическим критериям I и II типов.

В зависимости от того, через какой промежуток времени развиваются те или иные симптомы КРБС (сразу, через несколько дней или недель после травмы), можно выделить 3 стадии в его течении [42, 46]. Для первой стадии заболевания (длится 2–3 мес. после травмы) характерно наличие БС различной интенсивности, нарушается сон, появляются вазомоторные нарушения. Во вторую стадию (через 3–6 мес.) отмечается снижение интенсивности БС, нарастает ригидность суставов, возникают контрактуры, что сопровождается изменениями кожи (гипертрофия, потеря эластичности, первоначальная гиперемия сменяется бледностью или цианотичностью, постепенно нарастают сухость, атрофия, глянцеитовость, часто с гиперкератозом и гипертрихозом). В третью стадию (более чем через 6 мес.) формируется атрофия всех тканевых структур с контрактурами суставов [58]. На всех стадиях наблюдаются эмоциональные нарушения, причем частота депрессии составляет от 31 до 96% [59].

Диагноз КРБС – клинический [42, 60]. Исследования проводятся только для исключения других диагнозов. Диагностические признаки включают симптомы и признаки, которые не имеют другой причины, в нескольких категориях (табл. 4).

В целом диагностика типа КРБС является ситуационной и в определенной степени определяется причиной, вызвавшей БС (табл. 5) [58].

Таблица 4. Диагностические признаки КРБС

Симптом, признак	Характеристика
Боль	Ноющая, колющая, жгучая, стреляющая. Локализуемая глубоко в тканях. Усиливающаяся при механическом раздражении или движениях в суставе. Обычно локализуется в дистальных отделах конечности, но может распространяться в проксимальном направлении и охватывать всю конечность, а иногда и большую часть тела на той стороне
Нарушения чувствительности	Аллодиния. Гипералгезия на механические или термические раздражители. Гиперестезия. Температурная гиперчувствительность. Гипестезия. Может страдать вся конечность или вся половина тела
Вегетативные нарушения	Потливость. Изменения цвета (покраснение и мраморность). Изменения температуры (конечность обычно более теплая, но может стать холодной на поздних стадиях заболевания). Изменения потоотделения
Двигательные расстройства	Слабость. Уменьшение амплитуды движений. Тремор. Дистония. Миоклонус
Трофические расстройства	Нарушение роста ногтей (ломкость и истонченность). Нарушение регенерации кожи (кожа тонкая и блестящая вплоть до развития гиперкератоза и ладонного фиброза). Нарушение роста волос (прогрессирующее). Деминерализация костей

Течение КРБС у разных пациентов различно. У некоторых пациентов симптомы спонтанно разрешаются в течение нескольких недель или месяцев, в то время как у других пациентов остаются постоянная боль и аллодиния, формируются контрактуры и т. д. [42–44, 60].

Таким образом, видно, что многие заболевания манифестируют БС, как острым, так и хроническим, что приводит пациента к врачу той или иной специализации.

Лечение

С учетом знаний о патогенезе БС, как правило, в лечении предпочтение отдается нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). Спектр этих средств достаточно широк, поэтому выбор препарата должен быть хорошо аргументирован. Все эти средства, назначаемые чаще всего парентерально или перорально, зарекомендовали себя как высокоэффективные, имеющие, помимо жаропонижающего, выраженный анальгетический и противовоспалительный эффект. Основным механизмом действия НПВП – ингибирование синтеза простагландинов и тромбоксанов путем блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) метаболизма арахидоновой кислоты. Существуют два изофермента ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые ингибируются НПВП [61]. Основными требованиями к анальгетикам являются быстрое и мощное противовоспалительное и обезболивающее действие; проникновение через гематоэнцефалический барьер; минимальное токсическое действие на органы кроветворения и внутренние органы. В этом отношении несомненное преимущество принадлежит НПВП, а именно инъекционным формам, разрешенным для внутривенного применения, обладающим способностью купировать боль в диапазоне от сильной до умеренной по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Препаратом с механизмом действия, подавляющим активность обеих форм ЦОГ, является кеторолак (международное непатентованное название), торговое название – Кеторол, активное вещество препарата – кеторолака трометамин. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь (–)S- и (+)R-энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено (–)S-формой [62]. По степени анальгезии он превосходит другие НПВП и входит в число препаратов первой линии для кратковременного лечения выраженной боли [63, 64]. Кеторолак связывается с белками плазмы – около 99%; основной путь метаболизма кеторолака – связывание с глюкуроновой кислотой; выводится почками (90%) и кишечником (10%). Продолжительность действия препарата – 6–10 ч. Выпускается в трех формах: таблетки для приема внутрь по 10 мг и раствор для парентерального введения, который можно вводить в/в и в/м, в ампулах по 30 мг / 1 мл, а также в виде 2% геля [65–68]. После приема

Таблица 5. Причины КРБС

КРБС I типа	КРБС II типа	КРБС III типа
- Травма конечности. - Переломы, вывихи, растяжения. - Фасциит, бурсит, лигаментит. - Тромбозы вен и артерий. - Васкулит	- Синдромы сдавления. - Туннельные синдромы. - Радикулопатии. - Плексопатии. - Невропатии	- Церебральные инсульты. - Опухоли головного мозга. - Черепно-мозговая травма. - Травма спинного мозга. - Сирингомиелия

внутри 10 мг эффект развивается через 10–60 мин, после внутримышечного введения 30 мг – через 15 мин. Продолжительность анальгетического действия препарата – до 10 ч. Длительность приема инъекционной формы – не более 2 дней, таблетированной – до 5 дней. Возможно применение схемы «2+3», где 2 дня применяется инъекционная форма, а затем с 3-го дня переходят на прием таблеток. В таком режиме, как показали исследования, интенсивность БС к 3-му дню лечения снижается на 66%, к 5-му – на 82% [69]. Исследованием С. Brown et al. доказано, что в/м введение 30 мг кеторолака оказывает действие, сопоставимое с эффектом 10–12 мг морфина или 50 мг меперидина [70]. В многоцентровом исследовании, проведенном G. Innes et al. [71], обезболивающее действие кеторолака при боли в спине оказалось сравнимо с эффектами кодеина при значительно меньшем количестве неблагоприятных явлений. По данным М.А. Тамкаева и соавт., после инъекции диклофенака пациенты отмечали заметное уменьшение боли через $20,6 \pm 0,9$ мин, по скорости наступления отчетливого обезболивающего эффекта диклофенак достоверно уступал ($p < 0,01$) кеторолаку – заметное уменьшение боли наступало в среднем через $13,1 \pm 0,6$ мин. Таким образом, согласно оценке динамики боли с помощью ВАШ и шкалы облегчения боли, по силе обезболивающего действия исследуемые препараты можно расположить следующим образом: кеторолак > диклофенак [72].

В двойном слепом проспективном исследовании пациентов с острым мышечно-скелетным БС [73] сравнивали эффективность кеторолака и опиоидного анальгетика меперидина. По основным параметрам, характеризующим болевые проявления, кеторолак продемонстрировал сопоставимый с меперидином обезболивающий эффект и в то же время отличался более благоприятным профилем переносимости.

Таким образом, кеторолак во всех лекарственных формах оказывает достоверно выраженное обезболивающее действие и может быть с успехом использован для эффективного купирования выраженных БС при различных заболеваниях как в стационарной, так и в амбулаторной практике.

Литература

1. Merskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd Edition // Seattle, Washington: International Association for the Study of Pain (IASP) Press, 1994.
2. Woolf C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management // Ann Intern Med. 2004. Vol. 140. P. 441–451.
3. Crofford L.J., Casey K.L. Central modulation of pain perception // Rheum Dis Clin NA. 1999. Vol. 25. P. 1–13.
4. Napadow V., Harris R.E. What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of 'centralized' pain? // Arthritis Res Therapy. 2014. Vol. 16. P. 425.
5. Bushnell M.C., Ceko M., Low L.A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain // Nat Rev Neurosci. 2013. Vol. 14. P. 502–511.
6. Мументалер М., Матле Х. Неврология / пер с нем. / под ред. О.С. Левина. 2-е изд. М.: Медпресс-информ, 2009. 920 с. [Mumentaler M., Matle H. Nevrologija / per s nem. / pod red. O.S. Levina. 2-e izd. M.: Medpress-inform, 2009. 920 s. (in Russian)].

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




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.

Боль в шее: клиника, диагностика, терапия

К.м.н. А.А. Пилипович

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Боль в шее (БШ) – распространенное явление, которое хотя бы однажды испытывали около 2/3 населения. Главными причинами БШ считаются дегенеративные заболевания позвоночника – остеоартроз и остеохондроз, распространенность которых увеличивается с возрастом. Источником боли при этом являются межпозвоночные суставы и диски, связки позвоночника и мышцы спины. Остеофиты при остеохондрозе могут сдавливать спинномозговые корешки (радикулопатия) и спинной мозг (миелопатия). Дифференциальная диагностика болевого синдрома (БС) направлена прежде всего на исключение симптоматических болей, причинами которых могут быть тяжелая соматическая патология, иммунные заболевания, инфекции и опухоли. Большинство БШ устраняются при применении консервативных методов лечения, однако часто рецидивируют. В основном используется комплексный подход с применением нефармакологических методов (ортопедическое лечение, ЛФК, физиотерапия и т. д.) и лекарственных препаратов. Для купирования острых болей при дегенеративных заболеваниях скелетно-мышечного аппарата наиболее широко используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В большинстве случаев наиболее оправданно назначение селективных НПВП, таких как нимесулид (Найз®), что объясняется хорошими показателями эффективности на фоне пониженного риска побочных явлений.

Ключевые слова: боль в шее, острая кривошея, дегенеративные заболевания позвоночника, остеохондроз, остеоартроз, терапия боли, нимесулид, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Пилипович А.А. Боль в шее: клиника, диагностика, терапия // PMЖ. 2017. № 13. С. 940–944.

ABSTRACT

Pain in the neck: clinic, diagnostics, therapy

Pilipovich A.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pain in the neck (PN) is a widely-spread phenomenon, and it is experienced at least once in life in about 2/3 of population. Degenerative diseases of the vertebra – osteoarthritis and osteochondrosis are considered to be the main causes of PN, and their prevalence grows with age. The sources of such pains are intervertebral discs and joints, as well as ligaments of the spine and muscles of the back. In osteochondrosis, osteophytes compress the nerve roots of the spine (radiculopathy) and the spine itself (myelopathy). The differential diagnosis is aimed primarily at exclusion of the symptomatic pains, which can be caused by severe somatic pathology, immune disorders, infections and tumors. Usually PN can be stopped by conservative treatments, but relapses are frequent. Complex approach is used most frequently, including non-pharmacological methods (orthopedics, exercises, physiotherapy, etc.) and medicines. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used most widely to terminate acute pain in degenerative diseases of the musculoskeletal apparatus. In the majority of cases it is most reasonable to use selective NSAIDs, such as Nimesulide (Nise®), taking into consideration high effectiveness backed by low risk of side effects.

Key words: pain in the neck, acute torticollis, degenerative diseases of the vertebra, osteochondrosis, osteoarthritis, therapy of pains, nimesulide, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

For citation: Pilipovich A.A. Pain in the neck: clinic, diagnostics, therapy // RMJ. 2017. № 13. P. 940–944.

Боль в шее (БШ), или цервикалгия, – очень распространенное явление: более 2/3 населения испытывали ее хотя бы однажды [1], 30–50% взрослых людей – ежегодно [2].

БШ – это общий синдром, который включает самые разные анатомические нарушения и патологические состояния. Специальная группа по изучению проблемы БШ (The Neck Pain Task Force) отмечает, что «БШ может быть признаком практически любого расстройства и заболевания, которое локализуется выше лопаток» и ограничивается «болью, находящейся в анатомической области шеи ..., с или без иррадиации на голову, туловище и верхние конечности» [3]. Это состояние иногда также называют «неспецифической БШ».

Соответственно, причин, вызывающих БШ, существует довольно много (табл. 1), главными причинами неспеци-

фической БШ считаются дегенеративные заболевания позвоночника и травмы [4]. Основными немодифицируемыми факторами риска развития неспецифической БШ считаются возраст, пол (чаще страдают женщины) и генетическая предрасположенность. Среди модифицируемых факторов называют психологические травмы, стрессы, нарушения сна, избыточный вес и курение табака [5–7]. Надо сказать, что дегенерация позвоночных дисков в ряде работ не идентифицируется как фактор риска БШ [8]. Вероятно, это объясняется тем, что структурные аномалии, обнаруженные при диагностической визуализации, зачастую мало связаны с интенсивностью и прогнозом БШ, даже при наличии травматического повреждения (например, хлыстовой травмы) в анамнезе [9]. Несмотря на наличие неврологической симптоматики, частота истинных травматических поражений невелика. Нет четкой корреляции меж-

ду субъективными симптомами или клиническими признаками и результатами МРТ [10]. Безусловно, МРТ необходимо использовать для выявления пациентов с грыжей диска, которым показано хирургическое лечение. Однако диагностика и классификация БШ на основе нейровизуализации практически невозможны [11].

Как правило, БШ носит эпизодический характер, однако существует значительный риск хронизации симптомов (10% случаев), что нередко ведет к существенной инвалидизации [12–14]. При наличии эпизода БШ в анамнезе вероятность его повторения еще раз в течение следующих 5 лет существенно увеличивается [15], в течение нескольких месяцев возникает примерно в 1/4 случаев [16]. Эпизоды цервикалгии в анамнезе очевидно ухудшают прогноз текущего БС.

Дегенеративные заболевания позвоночника: остеохондроз и остеоартроз – наиболее частые причины возникновения БШ. Источником боли при этом могут быть межпозвоночные суставы и диски, связки позвоночника и мышцы спины [17]. Распространенность данной патологии увеличивается с возрастом, рентгенологические признаки остеохондроза шейного отдела позвоночника (уменьшение высоты межпозвоночных дисков, остеофиты, дегенеративные изменения межпозвоночных суставов) обнаруживаются у половины населения старше 50 лет и у 75% – старше 65 лет, однако нередко встречаются и у более молодых людей. Довольно сложно уловить границу между нормальным старением позвоночника и началом патологического процесса, тем более что взаимосвязь нейровизуализационных находок и клинической симптоматики далеко не всегда бывает очевидной. Патогенез таких болей обычно комплексный [18].

Дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника могут приводить к развитию ряда довольно разнообразных симптомов и 4-х основных синдромов [19]:

- локальная боль (цервикалгии);
- иррадиирующие боли из области шеи в руку (цервикобрахиалгия), голову (цервикокраниалгия) или грудную клетку;

- корешковый синдром (радикулопатии);
- миелопатия.

Симптомы поражения шейного отдела позвоночника:

- БШ;
- ограничение движений головы;
- боль в лице, ухе;
- кривошея;
- головная боль, в т. ч. мигренеподобная;
- миелопатия (проявляется двигательными и чувствительными нарушениями в руках и ногах);
- боль в руке (отраженная и корешковая);
- нарушение чувствительности волосистой части головы на стороне поражения;
- боли в верхней части грудной клетки;
- головокружение;
- боль в области лопатки;
- нарушение зрения.

Цервикалгия при остеохондрозе – обычно тупая, ноющая, реже острая, чаще односторонняя, локализуется в задней части шеи. Также выявляются напряжение мышц шеи и ограничение движений. Боль часто появляется после длительного пребывания в неудобном положении, например, утром после сна, может усиливаться при движениях, ослабевает в покое и тепле. При осмотре обнаруживаются болезненность межпозвоночных суставов, ограничение подвижности шейного отдела позвоночника.

Довольно распространены случаи острой БШ, или острая кривошея. Это фиксированное положение шеи вследствие спазма мышц и выраженного БС. Острая кривошея нередко возникает утром, после сна, обычно длится от нескольких дней до 2 нед. Чаще всего встречается в возрасте 12–30 лет. Причины ее возникновения до конца не известны, предположительно это микрповреждения межпозвоночных дисков и суставов, которые не видны при рентгенографическом исследовании. При осмотре обычно обнаруживается вынужденное положение – голова наклонена и слегка повернута в сторону, противоположную боли, разгибание головы ограничено, боль обычно локализуется в шее и не иррадирует [20].

Радикулопатия возникает при компрессии или раздражении корешка спинномозгового нерва. Это достаточно частая причина БШ, типичный возраст начала – пятое-шестое десятилетия жизни. Изменения внутрипозвоночного диска являются причиной приблизительно 20% случаев заболевания, в основном обнаруживается комбинация дискогенных и спондилогенных нарушений. Связь начала болей с физическими нагрузками или травмами выявляется менее чем у 15% пациентов. Проявления радикулопатии на шейном уровне включают чувствительные нарушения (БШ, парестезии и радикулярные боли), снижение мышечной силы и гипорефлексию). Чаще всего страдает нижний шейный отдел. Сенсорные симптомы обычно присутствуют в области дерматомы и миотомы, чаще на уровне дерматомы корешка C4 (60% случаев). Боль в области лопатки обнаруживается приблизительно в половине случаев. Типичны болезненность при пальпации области шейного отдела позвоночника и ограничение объема движений, угнетение глубоких сухожильных рефлексов с бицепса, супинатора и трицепса. Слабость в верхних конечностях об-

Таблица 1. Основные причины болей в шее

Дегенеративные заболевания позвоночника	Остеохондроз, остеоартроз
Травмы	Межпозвоночных суставов, дисков, мышц и связок (в т. ч. хлыстовая), позвонков
Иммунные заболевания	Ревматоидный артрит, псориатический артрит, артриты при воспалительных заболеваниях кишечника, синдром Рейтера и реактивные артриты, анкилозирующий спондилит, ревматическая полимиалгия
Инфекции	Поражение костных тканей при остеомиелите и туберкулезе, лимфаденит, острый тиреоидит, полиомиелит, столбняк, опоясывающий лишай, менингит
Опухоли	Опухоли шейного отдела позвоночника, метастазы (часто – рака молочной железы, предстательной железы, легкого, реже – меланомы, рак почки, щитовидной железы)
Отраженные боли	Заболевания внутренних органов: сердца (боль по передней части шеи), пищевода, рак легкого, внутричерепные объемные образования, кровоизлияния, абсцессы
Фибромиалгия	Первичная и вторичная
Психогенные боли	-

наруживается в 15% случаев, снижение чувствительности – у 1/3 пациентов. Гипотрофия мышц встречается менее чем в 2% случаев, при этом наиболее типичный уровень – поражение С6–С7. Двухстороннее вовлечение встречается в 5–36% случаев [21, 22]. Необходимо помнить, что при грыже межпозвоночного диска обычно поражается только один спинномозговой корешок, если поражены сразу несколько корешков, нужно исключать злокачественное новообразование (метастазы в позвоночник, лимфому и пр.) (табл. 2).

Грыжи, костные шипы, утолщенные спинальные связки и прочие проявления возрастной дегенерации могут сузить спинномозговой канал и вызвать компрессию спинного мозга, т. е. *миелопатию*. Повреждение спинного мозга прогрессирует обычно медленно и не всегда сопровождается болевыми ощущениями. Развиваются чувствительные нарушения: парестезии и онемение конечностей, снижение вибрационной чувствительности и глубокого мышечного чувства, появляются слабость и неловкость в руках, нарушения походки, связанные с сенсорной атаксией и/или спастическим парезом конечностей. Повышение тонуса может наблюдаться в руках и ногах, однако снижение силы мышц более типично для верхних конечностей. Очень характерно изменение сухожильных рефлексов, подошвенные рефлексы усилены, возможны клonusы, патологические рефлексы с рук и ног; нарушения функций органов малого таза.

Длительность и течение БС при дегенеративных изменениях шейного отдела позвоночника могут варьировать. Выделяют острые (менее 4-х нед.), подострые (1–4 мес.) и хронические (более 4-х мес.) боли. Как уже говорилось, значительная часть болей имеет склонность к повторению или хронизации. Одно из исследований, проведенных в Великобритании, показало, что у 58% пациентов, пришедших на прием с БШ, через 1 год эта жалоба сохранялась [23]. В Норвегии из 10 тыс. опрошенных пациентов у 34% была цервикалгия в анамнезе [24].

Травматические повреждения довольно часто вызывают БШ. Ярким примером является хлыстовая травма позвоночника – резкое двухэтапное хлыстовое движение шеи. Чаще всего ее получают в автомобильных авариях. Удар сзади приводит к внезапному переразгибанию шеи с последующим резким ее сгибанием, при лобовом столкновении, наоборот, происходит сначала сгибание, а затем разгибание. Эти резкие движения приводят к повреждению в первую очередь межпозвоночных суставов, а также мышц, связок, дисков и спинномозговых корешков. Симп-

томы обычно развиваются в течение суток: появляются БШ и боль в плечах, которые могут иррадиировать в затылок, руки и межлопаточную область, движения головы ограничены. Могут наблюдаться длительная головная боль, чаще в затылке, иногда с иррадиацией в висок и глазницу, а также головокружение и тошнота. Если во время травмы произошло повреждение корешков или формирование грыжи со сдавлением корешка, то развиваются корешковые боли. Последствиями хлыстовой травмы также могут стать: нарушение зрения, дисфагия, головокружения, невроз, посттравматический остеоартроз. При более мягком повреждении травма может остаться незамеченной при клиническом и рентгенологическом исследовании и долгое время проявляться только хроническими БШ. У многих из таких больных наряду с хронической хлыстовой травмой выявляются аномалии позвоночных суставов или плечевого сплетения. До сих пор неясно, каково влияние дегенеративных изменений, существовавших до травмы, на течение и исход травматических болей [25].

Диагностика причины БШ направлена прежде всего на исключение симптоматических болей, причинами которых могут стать тяжелая соматическая патология, иммунные заболевания, инфекции и опухоли. Боли, сопровождающиеся повышением температуры тела, ознобом, лейкоцитозом и другими признаками воспаления, могут быть вызваны **инфекционным процессом**. Сильная БШ наблюдается при остром тиреоидите (довольно редкое заболевание, может быть гнойным), при сифилисе. При подостром гранулематозном тиреоидите наблюдаются менее интенсивная боль, увеличение щитовидной железы и дисфагия. Длительные и постоянные БШ могут быть обусловлены опухолью шейного отдела позвоночника. Такие опухоли требуют проведения тщательного онкопоиска, поскольку обычно бывают метастатическими. Чаще всего в позвоночник метастазирует рак молочной железы, предстательной железы и легкого, несколько реже – меланома, рак почки и рак щитовидной железы. **Отраженные боли в области шеи** характерны для болезней сердца (боль по передней части шеи) и пищевода, рака легкого, внутричерепных объемных образований, кровоизлияний и абсцессов. Разлитые БШ, боли в конечностях и туловище характерны для **фибромиалгии**, обычно они сопровождаются депрессией, нарушением сна, утренней скованностью, усталостью. Пальпаторно выявляют болевые точки определенной локализации, характерной для данного заболевания. Причинами БШ могут быть депрессия и другие психические расстройства.

Таблица 2. Симптомы поражения шейных корешков

Корешок	Иннервируется		Нарушены	
	кожа	мышца	движения	рефлексы
C5	Наружная поверхность плеча	Дельтовидная	Отведение руки	С бицепса
C6	Наружная поверхность предплечья, большой палец, часть указательного пальца	Двуглавая плеча	Сгибание предплечья	С бицепса и лучевой рефлекс
C7	Ладонь, часть указательного, среднего и безымянный пальцы	Трехглавая плеча	Разгибание предплечья	С трицепса
C8	Внутренняя поверхность предплечья и кисти, мизинец	Длинный разгибатель большого пальца кисти, поверхностный и глубокий сгибатели пальцев	Сжимание пальцев в кулак	–
Th1	Внутренняя поверхность плеча	Межкостные	Отведение и приведение пальцев	–

Алгоритм диагностического поиска включает следующие этапы:

- детальный сбор жалоб и анамнеза (выясняются характер и локализация болей, их интенсивность, связь с движением и физическими нагрузками, суточный ритм болей, сопутствующие симптомы и заболевания, операции, травмы), главные вопросы отражены в таблице 3;

- физикальное обследование: осмотр шеи, пальпация (шейных позвонков и мышц, лимфоузлов, щитовидной железы), оценка положения головы и плеч, пассивных и активных движений, их объема, неврологический осмотр для исключения корешкового синдрома и миелопатии;

- лабораторные анализы: общий анализ крови, СОЭ, ревматоидный фактор, антиген HLA B27 (для исключения анкилозирующего спондилита, синдрома Рейтера и других аутоиммунных заболеваний);

- инструментальные исследования: рентгенография позвоночника, КТ позвоночника, КТ с миелографией (перед операцией по поводу грыжи межпозвоночного диска), скintiграфия костей, МРТ.

Лечение болей в шее

Большинство БШ хорошо откликаются на консервативные методы лечения [26], однако часто рецидивируют. Обзор исследований показывает, что среди пациентов с хроническими БШ, проходящих повторное лечение, у 20–78% пациентов симптомы возобновляются, независимо от проводимой терапии. При выборе терапевтического подхода важно правильно оценить факторы риска и возможные осложнения имеющихся методов лечения индивидуально для каждого пациента. В основном используется комплексный подход с применением лекарственных и нелекарственных методов [27]. К нелекарственным методам лечения относятся:

- соблюдение режима (тепло и покой);
- ортопедическая терапия;
- лечебная физкультура;
- физиотерапия;
- мануальная терапия.

В острую стадию при выраженном БС применяют воротник Шанса для разгрузки шейного отдела позвоночника, это позволяет в ряде случаев уменьшить БС. После купирования выраженного БС используют различные способы и методики. Мануальная терапия БШ представляет собой систему ручных лечебно-диагностических приемов, направленных на устранение или коррекцию патологических проявлений со стороны суставов (фасеточных и су-

Таблица 3. Основные вопросы к пациенту с болью в шее

Где место наибольшей болезненности? Покажите
Есть ли боль рано утром? Не просыпаетесь ли вы от боли?
Не появляется ли боль при запрокидывании головы?
Легко ли поворачивать голову?
Не было ли у вас травм головы и шеи?
Нет ли ограничений в движениях головой, хруста во время движений?
Нет ли головной боли и головокружения?
Боль приступообразная или постоянная?
Нет ли боли, покалывания, онемения, слабости в руках?
Усиливается ли боль при движениях?
Не болят ли плечи?

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

ставов руки), мышц и связочного аппарата (постизометрическая релаксация). Лечебная гимнастика очень полезна в качестве реабилитационного и профилактического средства. Большое количество исследований, посвященных терапии острого и хронического БС в шее, свидетельствуют о хорошем терапевтическом эффекте методов мобилизационной физиотерапии и/или мануальных манипуляций и ЛФК (при отсутствии противопоказаний) [28, 29]. Хорошие результаты дают сочетание этих методик и добавление психотерапевтических воздействий. Эффективность акупунктуры, тракционных и электростимуляционных методов оказалась менее очевидна и требует доказательных исследований [30, 31]. Раннее начало мобилизационной физиотерапии и своевременное возвращение к нормальной физической активности после травматических воздействий являются хорошей профилактикой развития хронического БС [32].

Лекарственная терапия БШ обычно комбинированная, в ее состав входят неопиоидные анальгетики и НПВП [33]. При наличии триггеров в мышцах применяются инъекции в триггерные точки локальных анестетиков, кортикостероидов, НПВП, ботулинического токсина или проведение инъекций сухой иглой [34, 35]. Важным компонентом терапии болей являются препараты, снимающие мышечный спазм, – миорелаксанты (баклофен, тизанидин, толперизон, ботулинический токсин). Полезно применение стимуляторов микроциркуляции (пентоксифиллин, гемодериват, никотиновая кислота) и антиоксидантов (витамины С, Е, тиоктовая кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат). Фибромиалгические боли поддаются терапии антидепрессантами (амитриптилин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и пр.) и противосудорожными средствами (прегабалин). Эти же препараты полезны для устранения психогенных компонентов боли.

Как при острых, так и при хронических болях используется местное воздействие: аппликации, мази с НПВП, согревающие мази и пластыри.

НПВП наиболее широко применяются в клинической практике для купирования острых болей при дегенеративных заболеваниях скелетно-мышечного аппарата, т. к. оказывают сразу и анальгетический, и противовоспалительный эффект: снимают боль, отек и гиперемию. Недостатком этих препаратов является ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, органов кровотока, почек. В терапии хронических, рецидивирующих болей безопасность назначаемых средств особенно актуальна, поскольку пациенту предстоит их частое применение [36]. Поэтому при выборе анальгетика следует руководствоваться не только эффективностью, но и безопасностью применения препарата. Например, у пациентов с язвенной болезнью, диабетической или другой нефропатией, а также пожилых пациентов не следует злоупотреблять назначением НПВП. В большинстве таких случаев более оправданно назначение селективных НПВП (ингибиторов ЦОГ-2), таких как нимесулид (Найз®). Как известно, основные терапевтические эффекты НПВП – анальгетический, противовоспалительный и жаропонижающий основаны на снижении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ существует в 2-х формах: ЦОГ-1 постоянно присутствует во всех тканях, ЦОГ-2 синтезируется на фоне воспаления. Неселективные НПВП и большинство ненаркотических анальгетиков ингибируют

оба вида ЦОГ. Вышеперечисленные побочные эффекты вызывает преимущественно блок ЦОГ-1. Нимесулид (Найз®) селективно блокирует ЦОГ-2, сохраняя достаточный уровень синтеза простагландинов. Препарат обладает рядом свойств, нашедших свое применение в терапии остеоартроза и других заболеваний скелетно-мышечного аппарата [37], – это:

- ингибция высвобождения фактора некроза опухоли-α, которая обуславливает уменьшение образования воспалительных цитокинов;
- подавление синтеза интерлейкина-6, урокиназы и металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращающее разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани;
- антиоксидантное действие (уменьшение активности миелопероксидазы и торможение образования токсических продуктов распада кислорода);
- активация глюкокортикоидных рецепторов, усиливающая противовоспалительное действие препарата.

Безопасность применения нимесулида изучалась в ряде клинических исследований [38, 39]. Оценивался риск развития побочных эффектов у пациентов при приеме нимесулида по сравнению с пациентами, не получавшими терапии НПВП или принимавшими другие препараты данной группы. В последнем исследовании, проведенном в 2001–2008 гг. в Италии, где нимесулид является самым популярным НПВП, относительный риск развития желудочно-кишечных побочных эффектов при приеме нимесулида был оценен как низкий или средний и оказался существенно меньше, чем у других НПВП (ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба, мелоксикама, кетопрофена и пироксикама) [40].

Профилактика БШ занимает особое место в борьбе с этим неприятным явлением. Прежде всего нужно устранить факторы, провоцирующие боль. Необходимы ежедневная физическая активность, правильная организация рабочего места. Спортивные занятия должны подбираться индивидуально. Однако есть ряд общих правил, которые необходимо соблюдать каждому:

- прямо сидеть во время чтения, письма, работы за компьютером;
- делать перерывы с гимнастическими упражнениями для шеи и плечевого пояса, не сидеть перед монитором компьютера часами, не разгибаясь;
- следить за осанкой;
- спать на небольшой упругой или ортопедической подушке, высокие подушки исключаются;
- не запрокидывать надолго голову, не наклонять ее во время поднятия тяжестей;
- убрать лишний вес;
- заниматься физкультурой и плаванием.

Терапия БШ должна быть комплексной, с применением как лекарственных, так и нелекарственных методов (ортопедическое лечение, ЛФК, физиотерапия и т. д.). Важно правильно оценить факторы риска и возможные осложнения имеющихся методов лечения индивидуально для каждого пациента. Терапевтический прогноз острых БШ обычно хороший, однако он становится менее предсказуемым, если боли приобретают хронический характер. Профилактические мероприятия и комплексная терапия дают хорошие результаты и в большинстве случаев позволяют избавиться от выраженных болей и существенно улучшить состояние пациента.

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

Современные подходы к оценке эффективности каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта

К.М.Н. И.В. Стафеева¹, профессор И.А. Вознюк², профессор И.П. Дуданов¹

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»

²ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

РЕЗЮМЕ

Введение: преимущества хирургического лечения перед консервативными методами у пациентов с гемодинамически значимым сужением сонных артерий активно обсуждаются. В настоящее время основные дискуссионные вопросы: время от начала инсульта до проведения операции и критерии отбора пациентов для выполнения хирургического вмешательства. Наибольшую актуальность приобрели нейрофизиологические методы исследования спонтанной и вызванной активности головного мозга, которые способны выявить функциональные нарушения, имеющие важное прогностическое значение.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики спектрально-когерентных показателей ЭЭГ и показателей соматосенсорных вызванных потенциалов у больных атеротромботическим ишемическим инсультом (ИИ), которым в острейшем периоде была выполнена каротидная эндартерэктомия на стороне ишемии.

Материал и методы: обследованы 106 пациентов с ИИ, которым в остром периоде была выполнена каротидная эндартерэктомия, анализировали динамику спектральных, когерентных характеристик ЭЭГ и амплитудно-латентных показателей соматосенсорных вызванных потенциалов в послеоперационном периоде. Сопоставляли динамику спектров мощности, внутриполушарной ЭЭГ, латентности и амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов и клинических показателей.

Результаты: выявлены значительное угнетение мощности альфа-активности на стороне обеих полушарий, снижение внутриполушарной когерентности (ВПК) и амплитуды N20–P23 на стороне клинически интактного полушария. Эти данные коррелировали с тяжестью клинического состояния, оцениваемого по шкале NIHSS. Увеличение показателей латентности пиков N30 и P45 по сравнению с показателями 1-х сут как на стороне поражения, так и на стороне клинически интактного полушария сохранялось в течение первых 2 нед. после операции. На стороне клинически интактного полушария к концу 2-й нед. после операции латентность пиков P23, N30 и P45 была выше, чем в группе сравнения.

Выводы: при проведении каротидной эндартерэктомии в остром периоде ИИ комплекс электрофизиологических характеристик (нарушение когерентности, снижение амплитуд вызванных потенциалов и т. п.) может быть использован в качестве прогностического маркера, определяющего период восстановления неврологического дефицита в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: ишемический инсульт, электроэнцефалография, каротидная эндартерэктомия, спектры мощности, когерентность, соматосенсорные вызванные потенциалы.

Для цитирования: Стафеева И.В., Вознюк И.А., Дуданов И.П. Современные подходы к оценке эффективности каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта // ПМЖ. 2017. № 13. С. 945–949.

ABSTRACT

Modern approaches to assessing the efficiency of carotid endarterectomy in the acute period of ischemic stroke

Stafeeva I.V.¹, Voznyuk I.A.², Dudanov I.P.¹

¹Petrozavodsk State University

²St. Petersburg research institute of emergency care named after I. I. Janelidze

Introduction. Currently, the advantages of surgical treatment over conservative methods in patients with hemodynamically significant stenosis of the carotid arteries are actively discussed. The main discussion issues at present are the time from the onset of the stroke to the operation and the criteria for selecting patients for the surgical intervention. Now the most relevant methods are the neurophysiological methods of studying spontaneous and induced brain activity, which can reveal functional disorders and important prognostic deviations.

The aim of this study was to analyze the dynamics of the spectral-coherent EEG indices and somatosensory evoked potentials in patients with ischemic atherothrombotic stroke, who underwent carotid endarterectomy on the side of the infarction in the acute period.

Patients and methods. We examined 106 patients with ischemic stroke, who underwent carotid endarterectomy in the acute period, analyzed the spectral, coherent EEG characteristics and amplitude-latent indicators of somatosensory evoked potentials in the postoperative period. The dynamics of power spectra, intra-hemispheric EEG, latency and amplitude of somatosensory evoked potentials and clinical indices were compared.

Results. The results of the study revealed a significant inhibition of alpha activity on the side of both hemispheres, a decrease of intra-hemispheric coherence and amplitude of N20-P23 on the side of clinically intact hemisphere. These data correlated with the severity of the clinical condition, assessed by the NIHSS scale. The increase in the latency indices of the N30 and P45 peaks in comparison with the first day's indices both on the side of the lesion and on the side of the clinically intact hemisphere remained for the first 2 weeks after the operation. On the side of the clinically intact hemisphere, by the end of the second week after the operation, the latencies of the peaks P23, N30 and P45 were higher compared to the control group.

Conclusions. For the carotid endarterectomy in an acute period of ischemic stroke, the complex of electroneurophysiological characteristics (violation of coherence, reduction of amplitudes of evoked potentials, etc.) can be used as a prognostic marker determining the period of recovery of neurologic deficit in the postoperative period.

Key words: ischemic stroke, electroencephalography, carotid endarterectomy, power spectra, coherence, somatosensory evoked potentials.

For citation: Stafeeva I.V., Voznyuk I.A., Dudanov I.P. Modern approaches to assessing the efficiency of carotid endarterectomy in the acute period of ischemic stroke // RMJ. 2017. № 13. P. 945–949.

Введение

В настоящее время активно обсуждаются преимущества хирургического лечения перед применением консервативных методов у пациентов с гемодинамически значимым сужением сонных артерий [1–6]. Основными целями хирургического лечения являются как профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения, так и улучшение реабилитационного прогноза у пациентов. Реваскуляризация головного мозга в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) до сих пор является поводом для обсуждения среди специалистов и предметом исследований. Основными дискуссионными вопросами в настоящее время являются время от начала инсульта до проведения операции и критерии отбора пациентов для выполнения хирургического вмешательства [4–7]. В последние годы наибольшую актуальность приобрели нейрофизиологические методы исследования спонтанной и вызванной активности головного мозга, способные выявить функциональные нарушения, имеющие важное прогностическое значение, значительно влияющие на исход заболевания и определяющие возможности восстановления нарушенных при ИИ функций [8–11].

Таким образом, все изложенное обусловило актуальность изучения нейрофизиологических особенностей у больных ИИ в процессе восстановления нарушенных функций, которым в острейшем периоде была выполнена реваскуляризация головного мозга, что определило цель исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики спектрально-когерентных показателей ЭЭГ и показателей соматосенсорных вызванных потенциалов у больных атеротромботическим ИИ, которым в острейшем периоде была выполнена каротидная эндартерэктомия на стороне поражения.

Материал и методы

В основу работы положены результаты обследования 54 пациентов с первым в анамнезе атеротромботическим ИИ с полушарной локализацией вследствие гемодинамически значимого поражения внутренней сонной артерии на стороне развития ишемии. Всем пациентам в течение 2 нед. от начала заболевания была выполнена каротидная эндартерэктомия. Среди них мужчин было 44 человека (81%), женщин – 10 (19%). Средний возраст пациентов – $69,14 \pm 7,4$ года. Левополушарная локализация очага ишемии наблюдалась у 29 (53,7%) человек, правополушарная локализация – у 25 (46,3%). Суммарный балл по шкале NIHSS в 1-е сут составил $12,4 \pm 2,7$. Средняя величина стенозирующего поражения внутренней сонной артерии на стороне поражения составила $81,2 \pm 3,1$. Средние сроки оперативного лечения в этой группе составили $4,7 \pm 2,7$ дня.

При определении показаний к операции на сонных артериях руководствовались известными положениями: диагноз «ишемический инсульт»; отсутствие данных за геморрагический инсульт; очаг ишемии, по данным СКТ или

МРТ головного мозга, не превышающий 1/3 области полушарий (в среднем величина очага составила $3,2 \pm 0,2$ см), кровоснабжаемого ипсилатеральной среднемозговой артерией; отсутствие грубого неврологического дефицита (non disabling – неинвалидизирующий инсульт), средний балл по шкале NIHSS не превышал 14; наличие гемодинамически значимого поражения экстракраниального отдела ипсилатеральной сонной артерии в виде стеноза более 60% просвета сосуда и/или признаки нестабильности, и/или изъязвления атеросклеротической бляшки. Противопоказаниями к оперативному лечению были: выраженный отек головного мозга, стойкая артериальная гипертензия, плохо поддающаяся медикаментозной терапии, обширная зона ишемии головного мозга, тяжелые сопутствующие заболевания (недавно перенесенный инфаркт миокарда, признаки острой и хронической недостаточности внутренних органов), наличие пенумбры менее 50% от размера ишемического очага по данным перфузионной КТ головного мозга.

Группу сравнения составили 52 пациента, прооперированных спустя 2 нед. после развития инсульта: 27 (51,9%) пациентов с левополушарной локализацией очага и 25 (48,1%) пациентов – с правополушарной. Среди них мужчин было 40 человек (76,9%), женщин – 12 (23,1%). Средний возраст пациентов составил $68,2 \pm 7,1$ года. Средний балл на момент поступления по шкале NIHSS составил $12,7 \pm 2,8$. Средняя величина стенозирующего поражения внутренней сонной артерии на стороне ишемии составила $84,1 \pm 3,5$. Средние сроки оперативного лечения в этой группе составили $18,4 \pm 2,3$ дня.

Для регистрации ЭЭГ использовали 19-канальный цифровой электроэнцефалограф-нейрокартограф фирмы Nicolet One (США). Для количественной оценки спектра мощности использовали программу «Нейрокартограф», которая позволяла рассчитать мощности и показатели ВПК для основных диапазонов частот ЭЭГ: дельта (0–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа-1 (8–10 Гц), альфа-2 (10–13 Гц), бета (13–30 Гц). Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) выполняли на 4-канальном электронейромиографе с функциями исследования вызванных потенциалов мозга «Нейро-МВП-4» фирмы «Нейрософт» (Россия). Выделялись основные пики вызванного потенциала: P18, N20, P23, N30, P45. Вычислялись латентные периоды пиков N20, P23, N30, P45 и амплитуда N20–P23 пиков. Для лучшей идентификации компонентов ССВП проводили сопоставление результатов при ипси- и контралатеральной регистрации. Запись проводилась до операции и на 2, 7, 14, 21-е сут после операции. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета статистических программ S-Plus 2005 (Math Soft Inc) с использованием методов непараметрической статистики. Для выявления достоверных различий между средними выборками использовались критерии Вилкоксона и Колмогорова.

Результаты

Динамика выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS у пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести, прооперированных в различные сроки от развития инсульта, представлена на рисунке 1.

В 1-е сут после операции у пациентов основной группы выявлены достоверно более высокие ($p < 0,05$) показатели мощности спектра медленноволновой активности во всех областях обоих полушарий, преимущественно в передних, центральных и теменных отделах, по сравнению с группой сравнения. Альфа-активность была дезорганизована с нарушением зональных различий. При количественном анализе отмечалось перераспределение мощности спектра альфа-активности с более низкими показателями мощности спектра в височно-затылочных отделах, преимущественно пораженного полушария. Бета-активность была распределена диффузно с некоторым преобладанием в лобно-центральных, центральных, теменных и лобно-височных отделах интактного полушария.

На 7-е сут после операции отмечалось достоверное ($p < 0,05$) уменьшение медленноволновой активности, преимущественно тета-диапазона, в обоих полушариях с некоторым преобладанием ее в лобно-центральных, центральных, теменных и височных отделах пораженного полушария. Преимущественным изменением у больных в этот период было угнетение альфа-активности в обоих полушариях ($p < 0,05$), и наиболее выраженными были изменения альфа-2-активности. При этом в группе сравнения альфа-активность, преимущественно альфа-1 диапазона, регистрировалась широко, наблюдали ее достоверное увеличение в лобно-центральных, теменных, височно-затылочных и затылочных отделах пораженного полушария ($p < 0,05$). К концу 2-й нед. после операции у пациентов обеих групп выявлялось значительное уменьшение медленноволновой активности в обоих полушариях с преобладанием ее в пораженном полушарии по сравнению с предыдущим исследованием. В основной группе сохранялось общее угнетение альфа-активности в обоих полушариях, более выраженное на стороне очага поражения. Отмечалось уменьшение альфа-1-активности в лобно-центральных, центральных и лобно-височных отделах пораженного и клинически интактного полушарий ($p < 0,05$). Эти данные коррелировали с тяжестью клинического состояния, оцениваемого по шкале NIHSS ($p < 0,05$). В группе сравнения отмечали значительное нарастание ($p < 0,05$) альфа-актив-

ности, преимущественно альфа-1 диапазона, в интактном полушарии в лобно-центральных, центральных, теменных, височных и затылочных отделах. В то же время в лобно-центральных, лобно-височных и затылочных отделах пораженного полушария имело место уменьшение альфа-активности, преимущественно альфа-1-диапазона ($p < 0,05$). К 21 сут послеоперационного периода наблюдалось дальнейшее уменьшение медленноволновой активности у пациентов обеих групп. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение тета- и дельта-активности в лобно-центральных и лобно-височных областях в сравнении с предыдущим исследованием. У больных обеих групп отмечалось увеличение альфа-активности во всех отделах, за исключением затылочных. Наиболее выраженное ее увеличение в основной группе наблюдалось в лобно-центральной, центральной и височной отделах пораженного полушария по сравнению с предыдущим исследованием ($p < 0,05$). Эти данные коррелировали с тяжестью клинического состояния, оцениваемого по шкале NIHSS ($p < 0,05$).

В 1-е сут после операции в обеих группах наблюдалось усиление внутриполушарных связей в интактном полушарии. Были выявлены достоверно более высокие ($p < 0,05$) показатели ВПК во всех частотных диапазонах в лобно-височной, центрально-височной и центрально-затылочной областях. Усиление внутриполушарных взаимодействий в интактном полушарии наблюдалось в течение всего острейшего периода. Эти данные коррелировали с тяжестью клинического состояния, оцениваемого по шкале NIHSS ($p < 0,05$).

У пациентов обеих групп к концу 1-й нед. после операции отмечалось повышение показателей ВПК в пораженном полушарии. Зарегистрировано статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) ВПК в лобно-височных и височно-затылочной областях пораженного полушария в альфа-, тета-диапазонах по сравнению с предыдущим исследованием. Кроме того, наблюдалось достоверное повышение ($p < 0,05$) ВПК в центрально-височной и лобно-центральной областях интактного полушария в альфа- и тета-диапазонах. В остальных областях интактного полушария, по сравнению с показателями 1-х сут после операции, сохранялись высокими показатели ВПК в большинстве частотных диапазонов.

Анализ динамики показателей ВПК выявил, что в конце 2-й нед. после операции в основной группе происходило усиление внутриполушарных взаимосвязей в большинстве областей пораженного полушария ($p < 0,05$). В клинически интактном полушарии отмечалось уменьшение показателей ВПК во всех частотных диапазонах, более выраженное в лобно-височных, центрально-височных и центрально-затылочных отделах, по сравнению с предыдущим исследованием ($p < 0,05$). Эти данные коррелировали с тяжестью клинического состояния, оцениваемого по шкале NIHSS ($p < 0,05$). В группе сравнения наблюдали выраженное увеличение показателей ВПК в лобно-центральных и, в большей степени, в лобно-височных областях обоих полушарий, преимущественно в клинически интактном полушарии ($p < 0,05$). Эти данные коррелировали с изменениями тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS ($p < 0,05$).

К концу 3-й нед. после операции в основной группе наблюдалось достоверное уменьшение показателей ВПК во всех частотных диапазонах в лобно-центральной и лобно-височной областях интактного полушария по сравнению с предыдущим исследованием ($p < 0,05$) (рис. 2). В лобно-височных, лобно-центральных, центрально-височных обла-

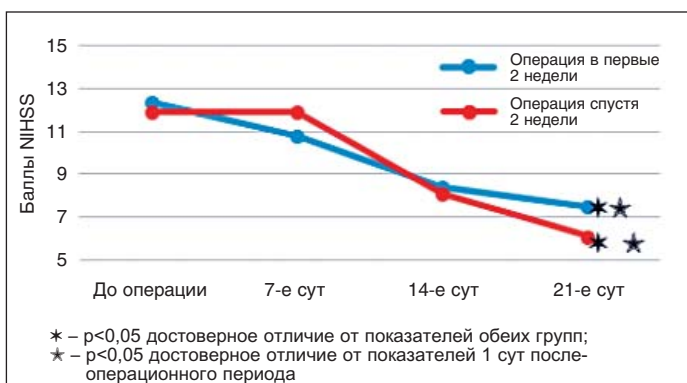


Рис. 1. Динамика выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS у пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести, прооперированных в различные сроки от развития инсульта

стях на стороне очага поражения регистрировались высокие показатели ВПК во всех частотных диапазонах без динамики по сравнению со 2-й нед. после операции. Эти данные коррелировали с тяжестью клинического состояния, оцениваемого по шкале NIHSS ($p < 0,05$). В группе сравнения отмечали увеличение показателей ВПК в передних областях обоих полушарий, преимущественно в альфа- и бета-диапазонах, по сравнению с предыдущим исследованием. Выявили достоверное увеличение ($p < 0,05$) ВПК в лобно-височной области пораженного полушария. Эти данные также коррелировали с изменениями тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS ($p < 0,05$).

В 1-е сут после операции у пациентов обеих групп отмечалось достоверное уменьшение латентности всех пиков, наиболее выраженное для N30 и P45 обоих полушарий, при этом изменения преобладали на стороне поражения ($p < 0,05$). Однако к концу 1-й нед. послеоперационного периода у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое увеличение латентности пиков P23, N30 и P45 на стороне поражения и пиков N20, N30 и P45 – на стороне клинически интактного полушария по сравнению с показателями 1-х сут ($p < 0,05$). При этом увеличение показателей латентности пиков N30 и P45, по сравнению с показателями 1-х сут как на стороне поражения, так и на стороне клинически интактного полушария, сохранялось в течение первых 2 нед. после операции. На стороне клинически интактного полушария к концу 2-й нед. после операции латентность пиков P23, N30 и P45 были выше по сравнению с таковой в группе сравнения ($p < 0,05$). В группе сравнения наблюдалось статистически

значимое уменьшение латентности пиков N30 и P45 на стороне обоих полушарий по сравнению с показателями основной группы ($p < 0,05$). При этом уменьшение показателей латентности пиков N30 и P45 по сравнению с показателями основной группы на стороне пораженного полушария сохранялось в течение всех 3-х нед. после операции. К концу 3-й нед. послеоперационного периода отмечалось статистически значимое снижение латентности N20, P23, N30 и P45 на стороне поражения и латентности N30, P45 на стороне клинически интактного полушария по сравнению с показателями 7 сут ($p < 0,05$). При этом показатели латентностей на стороне пораженного полушария были ниже, а на стороне клинически интактного полушария – выше (достоверно ниже для P45 ($p < 0,05$)) по сравнению с группой сравнения (табл. 1).

В первые 2 нед. после операции в обеих группах отмечалось достоверное увеличение показателей амплитуды комплекса N20-P23 как на стороне пораженного, так и на стороне клинически интактного полушария ($p < 0,05$). Однако к концу 2-й нед. после операции в основной группе отмечалось значительное снижение амплитуды как на стороне пораженного, так и на стороне клинически интактного полушария по сравнению с показателями 1-х сут после операции. При этом снижение амплитуды на стороне поражения было также достоверным по сравнению с показателями 7-х сут после операции и показателями группы сравнения ($p < 0,05$). К концу 3-й нед. послеоперационного периода отмечалось увеличение показателей амплитуды на стороне пораженного полушария по сравнению с контрольной группой и 1-ми сут после операции ($p < 0,05$). Вместе с этим амплитуда комплекса N20-P23 на стороне клинически интактного полушария была ниже по сравнению с показателями группы сравнения ($p < 0,05$) (табл. 2).

Обсуждение

Таким образом, для пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS вне зависимости от сроков оперативного вмешательства было характерным уменьшение патологических изменений ЭЭГ в виде снижения мощности спектра медленноволновой активности к концу 1-й нед. после операции. Наиболее выраженными эти изменения были в лобно-центральных и лобно-височных отделах обоих полушарий. У пациентов, прооперированных в первые 2 нед. после развития инсульта, начиная с 1-й и до конца 2-й нед. послеоперационного периода наблюдалось угнетение альфа-активности, пре-

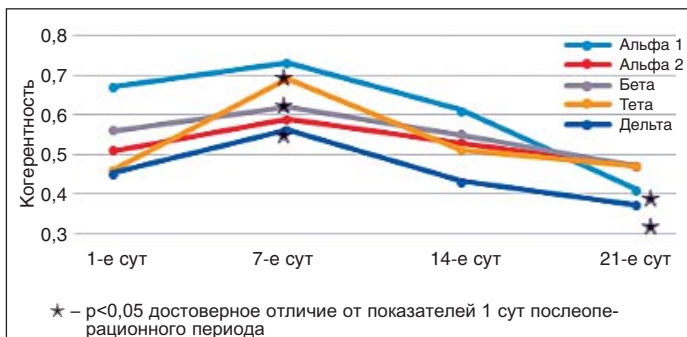


Рис. 2. Динамика внутриполушарной когерентности в послеоперационном периоде у больных с неврологическим дефицитом средней степени тяжести (по шкале NIHSS) в лобно-височных отделах клинически интактного полушария (операция в первые 2 недели)

Таблица 1. Характеристика латентных показателей соматосенсорных вызванных потенциалов в группе хирургического лечения в первые 2 нед. у пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS ($M \pm m$), $n=54$

Пик	Латентность, мс							
	$M_{пор}$				$M_{инт}$			
	1 сут	7 сут	14 сут	21 сут	1 сут	7 сут	14 сут	21 сут
N20	25,45 $\pm$ 5,3 ³	32,13 $\pm$ 10,8	31,1 $\pm$ 9,6	25,28 $\pm$ 6,3 ²	24,41 $\pm$ 5,2 ³	32,1 $\pm$ 6,4 ¹	31,1 $\pm$ 9,8	22,9 $\pm$ 9,8
P23	31,41 $\pm$ 6,5 ³	39,0 $\pm$ 7,7 ¹	37,4 $\pm$ 9,7	29,58 $\pm$ 6,1 ²	31,0 $\pm$ 9,5	38,9 $\pm$ 6,7	37,3 $\pm$ 6,2 ³	27,8 $\pm$ 9,5
N30	39,91 $\pm$ 6,8 ³	47,23 $\pm$ 7,8 ¹	46,5 $\pm$ 8,2 ¹	37,87 $\pm$ 6,6 ²	39,8 $\pm$ 7,4 ³	47,2 $\pm$ 8,2 ¹	46,5 $\pm$ 7,4 ^{1,3}	35,7 $\pm$ 7,9 ²
P45	48,98 $\pm$ 8,3 ³	57,83 $\pm$ 10,1 ¹	56,7 $\pm$ 9,6 ¹	49,10 $\pm$ 7,5 ^{2,3}	49,1 $\pm$ 8,1 ³	57,8 $\pm$ 8,1 ¹	55,9 $\pm$ 8,1 ^{1,3}	43,5 $\pm$ 7,2 ^{2,3}

¹ – $p < 0,05$ (достоверные отличия от показателей 1-х сут)

² – $p < 0,05$ (достоверные отличия от показателей 7-х и 21-х сут)

³ – $p < 0,05$ (достоверные отличия от показателей группы сравнения).

Примечания: $M_{пор}$ – мастоидальное отведение пораженного полушария, $M_{инт}$ – мастоидальное отведение клинически интактного полушария.

Таблица 2. Характеристика амплитудных показателей соматосенсорных вызванных потенциалов в группе хирургического лечения в первые 2 нед. с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS ($M \pm m$), $n=54$

Основные пики	Амплитуда, мкВ							
	$M_{пор}$				$M_{инт}$			
	1-е сут	7-е сут	14-е сут	21-е сут	1-е сут	7-е сут	14-е сут	21-е сут
N20-P23	$1,38 \pm 0,21^3$	$1,99 \pm 0,11^3$	$0,94 \pm 0,08^{1,2,3}$	$1,86 \pm 0,06^{1,3}$	$1,49 \pm 0,3$	$1,37 \pm 0,13^3$	$1,08 \pm 0,04^1$	$1,45 \pm 0,28^3$

¹ – $p < 0,05$ (достоверные отличия от показателей 1-х сут);

² – $p < 0,05$ (достоверные отличия от показателей 7-х и 14-х сут);

³ – $p < 0,05$ (достоверные отличия от показателей группы сравнения).

Примечания: $M_{пор}$ – мастоидальное отведение пораженного полушария, $M_{инт}$ – мастоидальное отведение клинически интактного полушария

имущественно альфа-2-диапазона, в обоих полушариях. По нашим данным, редукция альфа-активности является важным функциональным признаком тяжести патологического процесса. Выраженная депрессия альфа-активности на стороне обоих полушарий является неблагоприятным прогностическим фактором для выполнения каротидной эндартерэктомии и восстановления нарушенных функций после операции. Наличие стадии увеличения мощности альфа-ритма на стороне клинически интактного полушария с одновременной депрессией альфа-ритма на стороне пораженного полушария в послеоперационном периоде является благоприятным прогностическим фактором для восстановления нарушенных функций и коррелирует со статистически значимым уменьшением выраженности неврологического дефицита. У пациентов с инсультом средней тяжести по шкале NIHSS, прооперированных в первые 2 нед. после развития инсульта, начиная со 2-й нед. послеоперационного периода, в клинически интактном полушарии отмечалось уменьшение показателей ВПК, что, по-видимому, связано с ослаблением межполушарного взаимодействия и «истощением» регуляторного воздействия стволовых отделов головного мозга. Это коррелировало ($p < 0,05$) с отсутствием динамики выраженности неврологического дефицита (по шкале NIHSS) у пациентов данной группы в этот период.

Вне зависимости от сроков выполнения оперативного вмешательства у пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS в 1-е сут после операции отмечается уменьшение показателей латентности основных пиков, преимущественно N30 и P45, на стороне обоих полушарий, более выраженное на стороне пораженного полушария ($p < 0,05$). Однако в конце 1-й нед. послеоперационного периода в основной группе мы наблюдали увеличение латентности пиков N20, N30 и P45 на стороне обоих полушарий ($p < 0,05$), которое сохранялось в течение первых 2-х нед. после операции.

Наряду с этим, начиная с 1-х сут и в течение 1-й нед. после операции, вне зависимости от сроков отмечалось увеличение амплитуды потенциала на стороне обоих полушарий. Это, по-видимому, является отражением улучшения кровоснабжения в зоне ишемии в 1-е сут после операции, которое затем плавно перерастает в развитие легкого гиперперфузионного синдрома вследствие развития вазогенного отека головного мозга, вызывающего угнетение функциональной активности головного мозга. Регистрация дальнейшего увеличения латентности пиков N30 и P45 и снижение амплитуды комплекса N20–P23 как на стороне пораженного, так и на стороне клинически интактного полушария в основной группе к концу 2-й нед., вероятно, также подтверждают эту теорию.

Только к концу 3-й нед. после операции благодаря подключению компенсаторных механизмов, вероятно, коллаateralного кровоснабжения происходит нормализация основных показателей в виде снижения показателей латентности и увеличения амплитуды потенциала на стороне поражения. При этом на стороне клинически интактного полушария показатели латентности были выше, а показатели амплитуды – ниже, чем в группе сравнения, что свидетельствует об «истощении» компенсаторного резерва.

Патологические изменения соматосенсорных вызванных потенциалов в виде увеличения латентности N30, P45 и снижения амплитуды N20–P23 на стороне поражения являются более ранними динамическими показателями в послеоперационном периоде по сравнению с изменениями неврологического статуса и данными ВПК.

Заключение

Полученные результаты отражают функциональную дезинтеграцию коры головного мозга вследствие структурных изменений и разобщения функциональных связей на фоне ишемического повреждения. Динамика спектрально-когерентных показателей ЭЭГ и показателей соматосенсорных вызванных потенциалов обоснованно служит инструментом оценки прогрессивного течения цереброваскулярной патологии и эффективности применяемых лечебных стратегий. При проведении каротидной эндартерэктомии в остром периоде ИИ комплекс электро-нейрофизиологических характеристик (нарушение когерентности, снижение амплитуд вызванных потенциалов и т. п.) может быть использован в качестве прогностического маркера, определяющего период восстановления неврологического дефицита в послеоперационном периоде.

Литература

1. Дуданов И.П., Белинская В.Г., Жуков А.Е. и соавт. Активная реперфузия головного мозга в остром периоде ишемического инсульта. Изменение диагностического стандарта // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2015. Т. VII (специальный выпуск). С. 17–19 [Dudanov I.P., Belinskaja V.G., Zhukov A.E. i soavt. Aktivnaja reperfuzija golovnogo mozga v ostrejšem periode ishemičeskogo insul'ta. Izmenenie diagnostičeskogo standart'a // Rossijskij neirohirurgičeskij zhurnal im. prof. A.L. Polenova. 2015. T. VII (special'nyj vypusk). S. 17–19 (in Russian)].
2. Дуданов И.П., Васильченко Н.О., Коблов Е.С. Хирургическое лечение стенозированных сонных артерий у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом в остром периоде ишемического инсульта // Нейрохирургия. 2013. № 2. С. 18–24 [Dudanov I.P., Vasil'chenko N.O., Koblov E.S. Hirurgičeskoe lečenie stenozirovannyh sonnnyh arterij u pacientov s vyrazhennym nevrologičeskim deficitom v ostrom periode ishemičeskogo insul'ta // Neirohirurgija. 2013. № 2. S. 18–24 (in Russian)].
3. AbuRahma A.F., Robinson P., Holt S.M. et al. Perioperative and late stroke rates of carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion: results from a randomized trial // Stroke. 2000. Vol. 31(2). P. 1566–1571.
4. Ahmed N., Steiner T., Caso V., Wahlgren N. Recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm, 13–15 November 2016 // European Stroke Journal. 2017. Vol. 0(0). P. 1–8.

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

Роль базовых физических качеств в формировании дорсопатий и связанных с ними болевых синдромов

С.В. Вакуленко, профессор М.А. Еремушкин, к.м.н. Ю.И. Колягин, Е.И. Чесникова

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Введение: в данной статье освещается роль базовых физических качеств, таких как тонус, сила и выносливость основных постуральных мышц в формировании дорсопатий и связанных с ними болевых синдромов (БС). Описывается также возможность комплексной функциональной оценки состояния позвоночника и миофасциального аппарата с последующей разработкой индивидуальных корригирующих программ, основанных на полученных результатах.

Цель исследования: проведение комплексной функциональной оценки состояния позвоночника и миофасциального аппарата с анализом динамики показателей в процессе реализации индивидуальных корригирующих программ с использованием специализированной тензо-динамометрической диагностической системы.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 18 пациентов (13 женщин, 5 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил 40 ± 15 лет) с различными клиническими вариантами дорсопатий поясничного отдела позвоночника.

Результаты: согласно полученным данным, изолированное «хорошее» разгибание спины отмечалось в 61% случаев, тогда как «хорошее» сгибание – в 50% случаев. Оценка силового соотношения «флексия/экстензия» (сгибание/разгибание) лишь у 11% участников исследования соответствовала «хорошим» показателям, а у 89% – значениям «плохо» и «очень плохо». При изолированных боковых наклонах туловища влево в 100% случаев были показаны «хорошие» результаты; вправо – 78% «хорошо», 16,7% – «плохо», 5,2% – «очень плохо». Силовое соотношение между правой и левой половиной туловища оказалось «плохо» и «очень плохо» суммарно в 67,7%, «хорошо» – лишь в 33,3% случаев.

Выводы: нарушение силового взаимоотношения между мышцами спины и брюшного пресса приводит к неадекватной нагрузке на поясничный отдел позвоночника, вследствие чего происходит его статическая деформация, развиваются БС и формируются неоптимальные двигательные стереотипы. Объективные методы диагностики с биологической обратной связью и интегральной оценкой исходного функционального состояния мышечного аппарата, а также умение правильно интерпретировать полученные результаты позволяют выстроить индивидуальные корригирующие программы, что поможет повысить эффективность терапии пациентов с дорсопатиями.

Ключевые слова: дорсопатии, мышечный тонус, опорно-двигательный аппарат, функциональная оценка.

Для цитирования: Вакуленко С.В., Еремушкин М.А., Колягин Ю.И., Чесникова Е.И. Роль базовых физических качеств в формировании дорсопатий и связанных с ними болевых синдромов // PMJ. 2017. № 13. С. 950–953.

ABSTRACT

The role of basic physical characteristics in the formation of dorsopathy and associated pain syndromes

Vakulenko S.V., Eremushkin M.A., Kolyagin Yu.I., Chesnikova E.I.

Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow

Introduction: The article pays special attention to the role of basic characteristics such as tone, strength, and endurance that the key posture-dependent muscle groups have and that are involved in spinal disease development and dorsopathy-associated pain syndromes. A possibility to carry out integrated functional evaluation of the spinal state and myofascial system is presented as well. Results of this functional assessment are used to produce dedicated personal corrigent programs.

Aim of the study. Conducting a complex functional evaluation of the spine and myofascial system with an analysis of the dynamics of indicators in the process of implementing personal corrigent programs using a specialized strain gauge dynamometric diagnostic system.

Patients and methods. The study involved 18 patients (13 women, 5 men) aged 18 to 60 years (mean age 40 ± 15) with different clinical dorsopathies of the lumbar spine.

Results. According to the data obtained, the isolated «good» back extension was noted in 61% of cases, whereas «good» flexion was noted in 50% of cases. Only 11% of the participants of the study had «good» evaluation of the flexion / extension ratio, and 89% - the values of «bad» and «very bad». Isolated lateral flexion of the body to the left in 100% of cases showed «good» results; to the right - 78% «good», 16.7% - «bad», 5.2% - «very bad». The power ratio between the right and left halves of the body was «bad» and «very bad» in total in 67.7%, «good» only in 33.3% of cases.

Conclusions. Violation of the power relationship between the muscles of the back and the abdominal press leads to an inadequate load on the lumbar spine, as a result of which its static deformation occurs, pain syndromes develop and non-optimal motor stereotypes are formed. Objective diagnostic methods with biological feedback and an integral assessment of the initial functional state of the muscular apparatus, as well as the ability to correctly interpret the results obtained, allow to produce dedicated personal corrigent programs that will help to improve the effectiveness of therapy for patients with dorsopathies.

Key words: dorsopathy, muscle tone, musculoskeletal system, functional evaluation.

For citation: Vakulenko S.V., Eremushkin M.A., Kolyagin Yu.I., Chesnikova E.I. The role of basic physical characteristics in the formation of dorsopathy and associated pain syndromes // RMJ. 2017. № 13. P. 950–953.

Введение

Дорсопатии (по МКБ-10) и связанные с ними БС сегодня являются одной из основных медицинских, социальных и экономических проблем населения урбанизированных стран. Подобная ситуация обусловлена высокой распространенностью данной патологии и постоянно увеличивающимся числом больных в общей популяции [1–4]. Стоит отметить, что вертеброгенные заболевания по инвалидизации взрослого населения занимают 2–3-е места наряду с патологией сердечно-сосудистой системы [5].

Под термином «дорсопатия» подразумеваются БС в области туловища и конечностей невисцеральной этиологии, связанные с дистрофическими изменениями позвоночного столба, его сухожильно-связочного аппарата или окружающих мягких тканей. Данное понятие охватывает широкий спектр жалоб и клинических проявлений, характеризующихся как «неспецифические боли в спине». Для объяснения этиологии и патогенеза дорсопатий выдвинут ряд теорий, среди которых наибольшее признание получили инфекционная, инволюционная, микротравматическая, аутоиммунная, сосудистая, аномалийная, мультифакторная, психогенная и т. д. [6–9]. Однако ни одна из перечисленных концепций определения ведущего этиологического фактора недостаточна для объективной интерпретации физиологического субстрата развития БС в спине. Наличие изменения только хрящевой ткани не может объяснить всего разнообразия клинических проявлений дорсопатий [3].

По данным литературы, до 50% больных с выраженными рентгенологическими изменениями в позвоночнике никогда не испытывают болей в спине, тогда как дисбаланс тазового кольца, выпрямление физиологических изгибов, нарушение тонусно-силовых показателей постуральных мышечных групп всегда сопровождаются болями в нижней части спины [10]. В связи с этим главным принципом лечения дорсопатий и коррекции связанных с ними ортопедических и неврологических нарушений, предлагаемым большинством авторов, является устранение БС. Для этого активно применяются стандартные протоколы фармакотерапии (противовоспалительные, хондропротективные, антиоксидантные препараты и т. д.), хирургические вмешательства, а также немедикаментозные технологии, такие как методики различного физиотерапевтического воздействия и мануальной терапии, комплексы лечебной корригирующей гимнастики, ряд других методов. Данные меры призваны достичь единой цели – разгрузить межпозвонковые диски и улучшить функцию мышечного корсета туловища [5, 11–13]. Таким образом, можно заключить, что в большинстве работ отражена преимущественно синдромальная направленность по устранению болевого компонента, без учета функционального состояния опорно-двигательного аппарата в целом и стабилизирующей системы позвоночника в частности.

Реализация оптимальной деятельности органов движения и опоры напрямую зависит от функциональных характеристик самих структур двигательного аппарата (изолированная мышца, мышечная группа, кинематическая мышечная цепь и т. п.), к которым относится состояние мышечного тонуса, мышечной силы, выносливости, т. е. базовые физические качества [14, 15].

Актуальность

Анализ работ российских и зарубежных авторов выявил недостаточность теоретической базы в вопросах из-

учения функционального состояния опорно-двигательного аппарата и стабилизирующей системы позвоночника. Кроме того, в большинстве предложенных лечебно-диагностических подходов отсутствует объективная оценка состояния вовлеченных в патологический процесс мышечных групп у пациентов с дорсопатиями. По этой причине эффективность применения реализуемых в настоящее время методик не в полной мере соответствует принципам доказательной медицины.

Цель исследования – проведение комплексной функциональной оценки состояния позвоночника и миофасциального аппарата с анализом динамики показателей в процессе реализации индивидуальных корригирующих программ с использованием специализированной тензо-динамометрической диагностической системы.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 18 пациентов (13 женщин, 5 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил 40 ± 15 лет) с различными клиническими вариантами дорсопатий поясничного отдела позвоночника. Все пациенты до начала исследования имели малоподвижный образ жизни с низким уровнем физической активности. Все участники предъявляли жалобы неспецифического характера на боли в поясничном отделе в течение нескольких месяцев, ограничение подвижности и ощущение скованности в нижней части спины. При объективном осмотре иррадиация боли, чувствительные нарушения встречались крайне



Рис. 1. Тензо-динамометрическая диагностическая система

редко. У всех пациентов отмечались проявления различных вариантов миофасциальных синдромов.

Общепринятые инструментальные методы исследования (ядерная МРТ или рентгенография поясничного отдела позвоночника) выявили признаки дегенеративно-дистрофических изменений (остеохондроз, спондилоартроз, спондилез, протрузии дисков поясничного отдела позвоночника от 6 до 8 мм без признаков компрессии нервных структур). Выраженность БС определялась путем количественной оценки по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), среднее значение которой составило 3–4 балла.

Мы определили ряд критериев «невключения» в программу: обострение БС, препятствующее проведению исследования; предшествующие оперативные вмешательства на опорно-двигательном аппарате и позвоночнике; аномалии развития; ортопедическая патология, которая могла бы исказить интерпретацию результатов.

В своей работе мы использовали тензо-динамометрическую диагностическую систему Back-Check Dr. Wolff (Германия). Данный комплекс представляет собой современное высокотехнологичное решение реабилитационных программ и сочетает в себе возможности функциональной оценки состояния позвоночника и миофасциального аппарата, систему биологической обратной связи и цифровой обработки полученных результатов с формированием базы данных всего реабилитационного процесса (рис. 1).

В диагностической стойке Back-Check проводилась оценка состояния поверхностных и глубоких мышц спины и брюшного пресса по таким критериям, как сила, выносливость, а также их силовое соотношение «флексия/экстензия» (сгибание/разгибание). Кроме того, осуществлялось сравнение параметров между мышцами туловища справа и слева. В базу программы вносились основные данные пациентов: пол, возраст, рост (в см), вес (в кг). Полученные результаты исследования были сформированы на основе сравнения эталонных значений с реальными показателями по каждому пациенту и представлены графически.

Результаты

Для интерпретации результатов мы использовали средние значения показателей, входящих в диапазон «хорошо», «плохо», «очень плохо» (табл. 1).

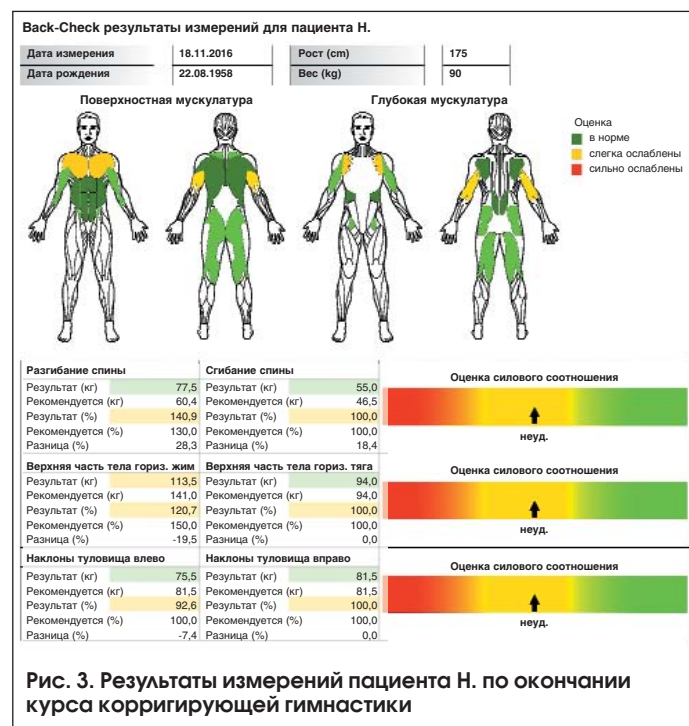
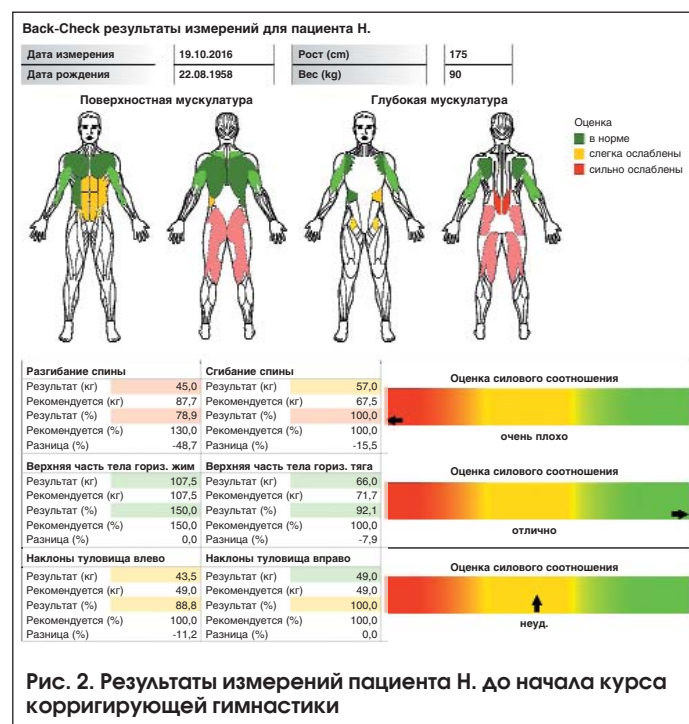
Полученные данные полностью коррелировали с результатами кинестетических тестов оценки мышечной силы для мышц живота и спины, проведенных по методике

Таблица 1. Оценка состояния поверхностных и глубоких мышц брюшного пресса

Тестовое движение	Хорошо (количество пациентов, %)	Плохо (количество пациентов, %)	Очень плохо (количество пациентов, %)
Разгибание спины	11/61	3/16,7	4/22,3
Сгибание спины	9/50	7/39	2/11
Силовое соотношение «флексия/экстензия»	2/11	4/22,3	12/66,7
Наклон туловища влево	18/100	0	0
Наклон туловища вправо	14/77,8	3/16,7	1/5,5
Силовое соотношение	6/33,3	3/16,7	9/50

В. Янды (2004) в отношении изолированного сгибания/разгибания, боковых наклонов туловища. Однако, по нашему мнению, данные кинестетические тесты не отражают в полной мере оценку силового взаимоотношения «флексия/экстензия», нарушение которого можно отнести к числу основополагающих причин формирования неоптимального двигательного стереотипа у пациентов с дорсопатиями.

В результате исследования, выполненного в диагностической стойке Back-Check, было также выявлено несоответствие между эталонными и фактическими возрастными нормами (в 83% случаев). Аналогичные данные были получены в рамках функционального тестирования по В. Янде на выносливость мышц живота и спины



к статическим и динамическим нагрузкам при проведении двигательных заданий.

В последующем значения исходных параметров (мышечной силы и выносливости к статическим и динамическим нагрузкам для мышц живота и спины) использовались для создания индивидуальных корректирующих программ для работы с пациентами, у которых ранее были выявлены различные формы проявления дорсопатий. Данные программы включали курс лечебной гимнастики (10 процедур), в котором были реализованы упражнения изометрического характера, прежде всего для мышц спины и живота, при этом время удержания мышечного напряжения составляло не более 10–15 с, количество повторений – не более 8–10 раз.

Проведенные повторно измерения продемонстрировали восстановление показателей базовых физических качеств до эталонных возрастных норм у всех 18 пациентов, участвовавших в исследовательской программе.

В качестве клинического примера приводим результаты обследования на диагностической стойке Back-Check пациента Н., 59 лет, с диагнозом «дорсопатия, поясничный остеохондроз, постуральный миоадаптивный синдром» до (рис. 2) и после (рис. 3) курса лечебной гимнастики.

Выводы:

1. Отклонение показателей базовых физических качеств от возрастной нормы может рассматриваться в качестве предиктора развития дорсопатий.

2. Нарушение силового взаимоотношения между мышцами спины и брюшного пресса приводит к неадекватной нагрузке на поясничный отдел позвоночника, вследствие чего происходит его статическая деформация, развиваются БС и формируются неоптимальные двигательные стереотипы.

3. Раннее выявление на доклинической стадии дисбаланса основных опорных мышечных групп обеспечивает возможность эффективного профилирования развития патологических состояний опорно-двигательного аппарата путем использования специальных физических упражнений, направленных на повышение выносливости к статической нагрузке мышц спины и живота.

4. Объективные методы диагностики с биологической обратной связью и интегральной оценкой исходного функционального состояния мышечного аппарата, а также умение правильно интерпретировать полученные результаты позволяют выстроить индивидуальные корректирующие программы. В результате внедрения и активного применения данных программ возможно повысить эффективность терапии пациентов с дорсопатиями. В свою очередь, это способно привести к улучшению качества жизни, уменьшению частоты обострений, снижению инвалидизации, сохранению трудоспособности и, соответственно, оптимизации экономических показателей эффективности лечения.

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

Эффективность ранней послеоперационной реабилитации у пациентов после первичного тотального эндопротезирования коленного сустава в зависимости от различных методик послеоперационной аналгезии

К.М.Н. Е.А. Гомжина¹, Е.В. Гераськов¹, к.м.н. А.В. Овсянкин¹, профессор В.А. Корячкин²

¹ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Смоленск

²ФГБУ «Российский орден Трудового Красного Знамени НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: в статье отражены особенности ранней реабилитации после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) у пациентов на фоне применения высокообъемной местной инфильтрационной анестезии в сравнении с традиционными методиками послеоперационной аналгезии.

Цель исследования: изучить эффективность и результаты ранней послеоперационной реабилитации у пациентов после первичного ТЭКС в зависимости от различных методик послеоперационной аналгезии.

Материал и методы: в исследование включены данные о результатах ранней послеоперационной реабилитации 102 пациентов в возрасте от 40 до 72 лет, которым было проведено первичное ТЭКС по поводу гонартроза 3-й степени. Пациенты были разделены на 3 сопоставимые по своим характеристикам группы. У 34 пациентов (1-я группа) применяли мультимодальную аналгезию (ММА), 35 оперированным (2-я группа) проводилась продленная эпидуральная аналгезия (ЭА), в 3-й группе у 33 пациентов применяли сочетание интраоперационной высокообъемной местной инфильтрационной анестезии (ВМИА) с послеоперационной внутрисуставной инфузией местного анестетика.

Результаты: в группе ВМИА время до первой вертикализации после операции было меньше по сравнению с группами ЭА и ММА; анализ параметров объема движений в оперированном суставе на 2-е сут после операции не выявил статистически значимых различий между группами, что свидетельствует об удовлетворительном уровне послеоперационной аналгезии в группе с применением ВМИА, сопоставимом с таковым при применении традиционных методик. Пациенты на фоне применения ВМИА были способны к самостоятельной ходьбе с дополнительной опорой на расстояние 50–100 м раньше пациентов из 2-х контрольных групп, что в конечном итоге приводило к увеличению дистанции ходьбы, освоенной в раннем послеоперационном периоде к моменту выписки из стационара.

Выводы: при использовании методики ВМИА отмечались: адекватное обезболивание без использования наркотических анальгетиков (НА); более раннее начало всех мероприятий ранней послеоперационной реабилитации; более эффективное увеличение объема движений в оперированном суставе; увеличение дистанции ходьбы, освоенной в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: реабилитация, анестезия, тотальное эндопротезирование коленного сустава.

Для цитирования: Гомжина Е.А., Герасков Е.В., Овсянкин А.В., Корячкин В.А. Эффективность ранней послеоперационной реабилитации у пациентов после первичного тотального эндопротезирования коленного сустава в зависимости от различных методик послеоперационной аналгезии // РМЖ. 2017. № 13. С. 953–956.

ABSTRACT

Efficiency of early postoperative rehabilitation in primary total knee arthroplasty depending on methods of postoperative analgesia

Gomzhina E.A.¹, Geraskov E.V.¹, Ovsyankin A.V.¹, Koryachkin V.A.²

¹Federal center of traumatology, orthopedics and endoprosthesis, Smolensk

²Russian scientific research Institute of traumatology and orthopedics named after R. R. Vreden, St. Petersburg

Introduction: The article describes the features of early rehabilitation after total knee arthroplasty in patients with high volume local infiltration anesthesia compared with traditional methods of postoperative anesthesia.

Aim of the study. To analyze the efficacy and results of early postoperative rehabilitation in patients after the operation of primary TKR, depending on various techniques of postoperative analgesia.

Patients and methods. The study included data on the results of early postoperative rehabilitation of 102 patients aged 40 to 72 years who underwent primary TKR for the diagnosis of grade 3 gonarthrosis. Patients were divided into 3 groups comparable in their characteristics. In 34 patients (the first group), multimodal analgesia (MMA) was used, in 35 operated patients (the second group) the prolonged epidural analgesia (EA) was performed, in the third group, a combination of intraoperative high-volume intralesional anesthesia (HVIA) with postoperative intraarticular infusion of local anesthetic was used.

Results. In the HVIA group, the time before the first verticalization after surgery was less than in the EA and MMA groups; analysis of the parameters of the volume of movements in the operated joint on the second day after the operation did not reveal statistically significant differences between the groups, which indicates a satisfactory level of postoperative analgesia in the group using HVIA comparable to traditional methods. Patients with HVIA were able to walk independently with additional support at a distance of 50–100 meters earlier than the patients from two control groups, which ultimately led to an increase in the walking distance in the early postoperative period by the time of discharge from the hospital.

Conclusions. When using the HVIA, the following were noted: adequate anesthesia without the use of NA; earlier start of post-operative rehabilitation; more effective increase in the volume of movements in the operated joint; increase in the walking distance in the early postoperative period.

Key words: rehabilitation, anesthesia, total knee arthroplasty.

For citation: Gomzhina E.A., Geraskov E.V., Ovsyankin A.V., Koryachkin V.A. Efficiency of early postoperative rehabilitation in primary total knee arthroplasty depending on methods of postoperative analgesia // RMJ. 2017. № 13. P. 953–956.

ТЭКС в настоящее время является широко распространенной и даже в некоторой степени рутинной операцией в специализированных центрах и клиниках РФ [1]. Ежегодно в РФ выполняется более 10 тыс. ТЭКС. У большого количества пациентов эти операции выполнены на обоих коленных суставах (КС). Качество жизни пациентов с имплантатом КС во многом зависит от своевременных и эффективных реабилитационных мероприятий, проведенных в послеоперационном периоде [2–6]. Общепринятые в мировой хирургической практике концепции FAST TRACK и RAPID RECOVERY внедрены сегодня в практику клиник РФ, и активизация пациентов осуществляется в первые часы после операции [7–9]. Комплексные реабилитационные мероприятия начинают проводить в первые дни после операции. Их раннее начало и эффективность во многом зависят от выбранной во время операции методики аналгезии [10, 11].

Цель исследования: изучить эффективность и результаты ранней послеоперационной реабилитации у пациен-

тов после первичного ТЭКС в зависимости от различных методик послеоперационной аналгезии.

Задачи исследования

У пациентов после ТЭКС в зависимости от выбранной методики послеоперационной аналгезии было необходимо:

1. Определить сроки первой вертикализации после операции.
2. Сравнить динамику увеличения объема движений в оперированном суставе на 2-е и 6-е сут после операции.
3. Сравнить сроки восстановления способности пациентов к самостоятельной ходьбе с дополнительной опорой на расстояние 50–100 м в раннем послеоперационном периоде.

Материал и методы

В исследование включены данные о результатах ранней послеоперационной реабилитации 102 пациентов в возрасте от 40 до 72 лет, которым было проведено первичное ТЭКС по поводу гонартроза 3-й степени в ФГБУ «ФЦТОЭ»

Минздрава России (г. Смоленск) за период с августа 2014 г. по ноябрь 2015 г.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от участия в исследовании, аллергия на местные анестетики амидного типа, наличие противопоказаний к проведению спинальной анестезии, ревизионное эндопротезирование КС, выявление тромбозов вен нижних конечностей на 2-е сут после операции, хронический болевой синдром (БС) (требующий применения НА в дооперационном периоде), ожирение с индексом массы тела ≥ 40 , выраженная сопутствующая соматическая патология (декомпенсация сердечно-сосудистой патологии, печеночной и почечной недостаточности, инсулинонезависимый сахарный диабет, серопозитивный ревматоидный артрит, требующий назначения глюкокортикоидов и цитостатиков).

Пациенты были разделены на 3 сопоставимые по своим характеристикам группы. У 34 пациентов (1-я группа) применяли мультимодальную аналгезию (ММА), 35 оперированным (2-я группа) проводилась продленная эпидуральная аналгезия (ЭА), в 3-й группе у 33 пациентов применяли сочетание интраоперационной высокообъемной местной инфильтрационной анестезии (ВМИА) с послеоперационной внутрисуставной инфузией местного анестетика. Между группами не было статистически значимых различий по возрасту, полу, массе тела, росту, физическому статусу пациентов по классификации ASA (табл. 1).

Всем пациентам интраоперационная анестезия обеспечивалась интратекальным введением 2,0–3,0 мл 0,5% бупивакаина, седация – в/в введением 5 мг мидазолама и инфузией пропофола со скоростью 3–4 мг/кг/ч.

Пациентам 1-й группы (ММА) в послеоперационном периоде проводилась системная мультимодальная аналгезия, включающая НА (морфин, промедол), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол. Во 2-й группе (ЭА) послеоперационная аналгезия обеспечивалась эпидуральным введением 0,2% ропивакаина при помощи одноразовых эластомерных помп со скоростью 2–4 мл/ч, дополнительно назначались НПВП и парацетамол. Пациентам группы ВМИА интраоперационно выполняли высокообъемную (150–170 мл 0,2% раствора ропивакаина) инфильтрацию тканей КС. После установки компонентов эндопротеза в полость сустава устанавливали внутрисуставной катетер, через который инфузия местного анестетика (0,2% раствор ропивакаина) осуществлялась со скоростью 6–8 мл/ч в течение 48 ч в послеоперационном периоде. Пациенты данной группы также получали трамадол (по требованию), НПВП и парацетамол в течение 3–5 дней.

Критериями активизации пациента после операции были интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до занятий лечебной физкультурой (не более 3 баллов), отсутствие послеоперационной гипотонии и регрессия сенсо-

моторного блока. С целью определения эффективности ранней послеоперационной реабилитации оценивались следующие показатели: сроки первой вертикализации после операции, динамика увеличения объема движений в оперированном суставе на 2-е и 6-е сут после операции, сроки начала занятий лечебной физкультурой (ЛФК) на электромеханическом тренажере ARTROMOT K1 и проведение процедур физиотерапии (лазеротерапия, магнитотерапия, локальная воздушная криотерапия, глубокая осцилляция (хивамат)) и массажа, способность к самостоятельной ходьбе с дополнительной опорой на расстояние 50–100 м.

Статистический анализ проводился при помощи программного пакета Statistica 6,0. Для признаков, распределение которых было признано нормальным, вычислялись среднее значение признака и среднее квадратическое отклонение (СКО), указывались минимальное и максимальное значения признака. Для признаков, распределение которых было отличным от нормального, определялись медиана, верхний и нижний квартили, указывались минимальное и максимальное значения признака. Для качественных признаков определялись доли (%).

Результаты и обсуждение

Первая вертикализация проводилась после полной реверсии спинального блока у пациентов без явлений послеоперационной гипотонии при уровне БС 1–3 балла по ВАШ. Были проанализированы сроки первой вертикализации после операции. В группе ВМИА время до первой вертикализации после операции было меньше по сравнению с группами ЭА и ММА (табл. 2). Отличие в сроках вертикализации между группами было статистически значимо ($p < 0,0001$).

Необходимо отметить, что при наличии качественной аналгезии у пациентов с применением продленной ЭА более поздняя вертикализация связана с длительным периодом послеоперационной гипотонии – до 24–48 ч после операции, тогда как в 2-х других группах длительность послеоперационной гипотонии не превышала 4–8 ч.

Таблица 2. Значения оцениваемых показателей в группах

Группы	Показатели		
	Медиана	Квартили 25-й и 75-й	Минимум – максимум
<i>Сроки первой вертикализации, n (часы после операции)</i>			
ВМИА	7	6–8	3,5–24
ЭА	23	21–27	18–46
ММА	21	19–23	10–31
<i>Объем движений в прооперированном суставе на 2-е сут после операции, n (градусы)</i>			
ВМИА	50	50–60	45–75
ЭА	50	45–55	35–65
ММА	45	40–50	35–70
<i>Способность к самостоятельной ходьбе с дополнительной опорой</i>			
ВМИА	4	3–5	3–5
ЭА	5	4–6	3–8
ММА	4,5	4–5	3–6
<i>Объем движений в прооперированном суставе на 6-е сут после операции, n (градусы)</i>			
ВМИА	75	70–90	60–90
ЭА	70	60–80	60–90
ММА	70	65–80	55–90

Таблица 1. Характеристика включенных пациентов, n = 102 (M±SD)

Показатели	Группа 1 (ММА) (n=35)	Группа 2 (ЭА) (n=35)	Группа 3 (ВМИА) (n=33)
Возраст (годы)	53,6±4,3	58,2±3,4	54,5±4,1
Пол (муж./жен.)	4/31	7/28	8/25
Масса тела (кг)	80,3±4,2	81,4±4,1	81,2±3,8
Рост (см)	172,3±4,2	170,1±3,9	170,2±4,0
ASA II/III (n)	22/12	24/11	23/10

Таблица 3. Показатели ранней послеоперационной реабилитации у пациентов после первичного ТЭКС в зависимости от различных методик послеоперационной аналгезии

Показатели	Группы пациентов с различными методиками обезболивания		
	ММА	ЭА	ВМИА
Длительность послеоперационной гипотонии	4–8 ч	24–48 ч	4–8 ч
Послеоперационная аналгезия	НА (промедол, морфин), трамадол, НПВП	0,2% нарופן в ЭК 3–6 мл/ч + трамадол, НПВП	0,2% нарופן в ИК 8 мл/ч, трамадол (редко), НПВП
Вертикализация после операции	Через 12–16 ч	Через 24–36 ч	Через 4–8 ч
ЛФК на тренажере ARTROMOT	3-е сут после операции	2-е сут после операции	2-е сут после операции
Физиотерапия, массаж	3-е сут после операции	2-е сут после операции	2-е сут после операции
Динамика увеличения объема движений в оперированном суставе на 2-е сут	40–450	40–500	50–600
Динамика увеличения объема движений в оперированном суставе на 6-е сут	55–90°	60–90°	60–90°
Ходьба на расстояние 50–100 м	4–5 сут	4–6 сут	3–4 сут

Определение объема движений в оперированном суставе на 2-е сут проводилось у пациентов при наличии стойкого послеоперационного гемостаза, стабильных гемодинамических показателей, уровне БС 1–3 балла по ВАШ. Определяли угол сгибания конечности в оперированном суставе до повышения интенсивности БС 3–4 балла по ВАШ. Анализ параметров объема движений в оперированном суставе на 2-е сут после операции не выявил статистически значимых различий между группами ($p=0,1007$) (табл. 2), что свидетельствует об удовлетворительном уровне послеоперационной аналгезии в группе с применением ВМИА, сопоставимом с таковым при применении традиционных методик.

При оценке сроков освоения ходьбы на 50–100 м в раннем послеоперационном периоде была отмечена статистически значимая разница между группами ($p=0,0122$). Пациенты на фоне применения ВМИА были способны к самостоятельной ходьбе с дополнительной опорой на расстояние 50–100 м раньше пациентов из 2-х контрольных групп (табл. 2), что в конечном итоге приводило к увеличению дистанции ходьбы, освоенной в раннем послеоперационном периоде, к моменту выписки из стационара.

Анализ параметров объема движений в прооперированном суставе на 6-е сут после операции не выявил статистически значимых различий между группами ($p=0,2043$) (табл. 2).

Показатели ранней послеоперационной реабилитации у пациентов после первичного ТЭКС в зависимости от различных методик послеоперационной аналгезии отражены в суммарной таблице 3.

Выводы

При использовании методики ВМИА отмечались:

1. Адекватное обезболивание без использования НА.
2. Более раннее начало всех мероприятий ранней послеоперационной реабилитации.
3. Более эффективное увеличение объема движений в оперированном суставе.
4. Увеличение дистанции ходьбы, освоенной в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

Эффективность и результаты ранней послеоперационной реабилитации после первичного ТЭКС напрямую зависят от выбранной методики послеоперационной аналгезии.

Применение ВМИА позволяет раньше активизировать пациента, добиться большего объема движений в оперированном суставе и освоить ходьбу на большие расстояния, чем при применении ММА и ЭА. Это, безусловно, положительно влияет на качество жизни пациента и дает возможность сократить сроки его пребывания в стационаре и более эффективно подготовить к следующим этапам реабилитации.

Литература

1. Богомолов Б.И. Выбор метода анестезии и послеоперационного обезболивания при тотальном эндопротезировании коленного сустава // Воен. медицина. 2013. № 1. С. 39–44 [Bogomolov B.I. Vybor metoda anestezi i posleoperacionnogo obezboivaniya pri total'nom jendoprotezirovanii kolennogo sustava // Voen. medicina. 2013. № 1. S. 39–44 (in Russian)].
2. 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)].
3. Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. Артропластика коленного сустава. СПб., 2012. 228 с. [Kornilov N.N., Kuljaba T.A. Artroplastika kolennogo sustava. SPb., 2012. 228 s. (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. Корячкин В.А., Эмануэль В.Л., Страшнов В.И. Диагностика в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб., 2011. 414 с. [Korjachkin V.A., Jemanujel' V.L., Strashnov V.I. Diagnostika v anesteziologii i intensivnoj terapii. SPb., 2011. 414 s. (in Russian)].
6. Комкин В.А., Бабушкин В.Н., Жирова Т.А. и др. Местная однократная инфильтрационная аналгезия послеоперационной раны у пациентов после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов // Фундам. исследования. 2014. № 4–3. С. 524–529 [Komkin V.A., Babushkin V.N., Zhirova T.A. i dr. Mestnaja odnokratnaja infiltracionnaja analgezija posleoperacionnoj rany u pacientov posle jendoprotezirovanija kolennogo i tazobedrennogo sustavov // Fundam. issledovaniya. 2014. № 4–3. S. 524–529 (in Russian)].
7. Banerjee P., Rogers B.A. Systematic review of high-volume multimodal wound infiltration in total knee arthroplasty // Orthopedics. 2014. Vol. 37(6). P. 403–412.
8. Азимова Ю.Э., Нувахова М.Б., Рачин А.П. Артропатия и дорсалгии: особенности диагностики и терапии // Поликлиника. 2016. № 3. С. 36–39 [Azimova Ju.E., Nuva-hova M.B., Rachin A.P. Artropatija i dorsalgii: osobennosti diagnostiki i terapii // Polikli-nika. 2016. № 3. S. 36–39 (in Russian)].
9. Fowler S.J., Christelis N. High volume local infiltration analgesia compared to peripheral nerve block for hip and knee arthroplasty—what is the evidence? // Anaesth Intensive Care. 2013. Vol. 41(4). P. 458–462.
10. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром. М., 2009. Сер. Актуальные вопросы медицины. 115 с. [Rachin A.P., Jakunin K.A., Demeshko A.V. Miofascial'nyj bolevoj sindrom. M., 2009. Ser. Aktual'nye voprosy mediciny. 115 s. (in Russian)].
11. Wyatt M.C., Wright T., Locker J. et al. Femoral nerve infusion after primary total knee arthroplasty: a prospective, double-blind, randomised and placebo-controlled trial // Bone and Joint Research. 2015. Vol. 4(2). P. 11–16.

Современные подходы к лечению болезни Паркинсона

Д.м.н. Е.Я. Страчунская, профессор Н.П. Грибова

ФГБОУ ВО «Смоленский ГМУ» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена одному из наиболее распространенных во всем мире заболеваний – болезни Паркинсона (БП), распространенность которой в России достигает 10% в популяции. Количество больных паркинсонизмом увеличивается, причем за счет лиц трудоспособного возраста.

В статье подробно рассматриваются фармакокинетика, фармакодинамика, эффекты, данные о клинических исследованиях, нежелательных явлениях (НЯ) и взаимодействии противопаркинсонических препаратов: дофаминсодержащих, агонистов дофамина, ингибиторов МАО-Б, антихолинергических средств, а также комбинированных препаратов.

Также в статье уделено внимание немедикаментозным методам лечения больных паркинсонизмом: хирургическому лечению (стереотаксической деструкции вентролатерального ядра зрительного бугра), физическим упражнениям, которые призваны помочь больным лучше передвигаться и выполнять повседневную работу, несмотря на двигательные затруднения, связанные с болезнью.

Эффективность терапии пациентов с БП должна быть основана на индивидуальном подходе в зависимости от стадии заболевания, выраженности клинических проявлений и наличии или отсутствии осложнений. В статье приведен алгоритм анализа «затраты/полезность» терапии больных паркинсонизмом. Информационная система многокритериального анализа может рассматриваться как частный вариант системы поддержки принятия решений при выборе пожизненной терапии пациентам с паркинсонизмом.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дофамин, ингибиторы МАО-Б, пирибедил, амантадин, QALM.

Для цитирования: Страчунская Е.Я., Грибова Н.П. Современные подходы к лечению болезни Паркинсона // PMJ. 2017. № 13. С. 957–962.

ABSTRACT

Modern approaches to treatment of Parkinson's disease

Strachunskaya E.Ya., Gribova N.P.

Smolensk Medical University

The article is devoted to one of the commonest ubiquitous ailments – Parkinson's disease (PD). Its prevalence in Russia reaches 10% of the population. The number of patients with parkinsonism is growing, mainly due to spread in working age group. The article provides a thorough review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, effects, data on clinical investigations, untoward reactions, and interactions of antiparkinson drugs: dopamine-containing, agonists of dopamine, MAO-B inhibitors, anticholinergic and combined drugs. The article also focuses on the non-pharmacological methods of treatment of patients with parkinsonism: surgery (stereotactic destruction of ventrolateral nucleus of the optic thalamus), physical exercises for improvement of motility and of daily activities, in spite of movement limitations linked with the disease.

The effectiveness of therapy for PD should be based on individual approach depending on the stage of the disorder, severity of clinical signs and on lack or absence of the complications. The article presents a tool "Expenses-Usefulness" for assessing treatment of patients with parkinsonism. The information system of multi-criteria analysis can be viewed as a option for support of decision-making when choosing a life-long therapy for patients with parkinsonism.

Key words: Parkinson's disease, dopamine, MAO-B inhibitors, Piribedil, Amantadine, QALM.

For citation: Strachunskaya E.Ya., Gribova N.P. Modern approaches to treatment of Parkinson's disease // RMJ. 2017. № 13. P. 957–962.

Актуальность

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных во всем мире заболеваний. Это тяжелое прогрессирующее расстройство центральной нервной системы, которое затрагивает в основном людей среднего и пожилого возраста. В странах Европы и Северной Америки оно встречается в среднем у 100–200 человек на 100 тыс. населения. В Азии и Африке БП встречается намного реже, в России заболевание обнаруживают у 8–10% популяции [1, 2]. При этом в связи с увеличением продолжительности жизни людей и старением населения количество больных паркинсонизмом, к сожалению, тоже увеличивается. С другой стороны, БП молодеет – возраст дебюта все более смещается в сторону зрелого работоспособного возраста 45–55 лет. Зависимость времени ухода на пенсию также связана с временем начала и длительностью болезни.

Эффективность пожизненной терапии этих пациентов основана на индивидуальном подходе и зависит от целого ряда факторов, таких как стадия болезни, наличие или отсутствие осложнений, степень их выраженности и т. д. При этом становится понятным, что лечение не может быть стабильным. Оно меняется вместе с изменением клинической симптоматики как количественно (изменение доз одного и того же препарата), так и качественно (применение комбинированных препаратов или сочетание лекарственных средств разных фармакологических групп). Такие подходы к лечению характерны для всех развитых стран. Зачастую выбор схемы терапии представляет определенные трудности, особенно если этим занимается не специально обученный паркинсолог, а невролог в рамках амбулаторного поликлинического приема. Поэтому нами была предпринята попытка систематизации противопаркинсонических препаратов с расставлением акцентов на плюсах и минусах каждой группы.

Лечение

Еще несколько десятилетий назад паркинсонизм был практически неизлечимым заболеванием. Сейчас мы уже можем говорить о целом ряде существенных достижений в этой области. Однако необходимо сразу заметить, что речь идет только о симптоматической и патогенетической терапии, поскольку этиологического лечения этого заболевания не разработано, к сожалению, и до настоящего времени. Иначе говоря, эта страница остается открытой, а тема – весьма актуальной для всех исследователей БП [3, 4].

Дофаминсодержащие препараты

Открытие дефицита дофамина в мозге больных паркинсонизмом стало в свое время сильнейшим толчком к дальнейшей разработке патогенетически обоснованного лечения этого заболевания. Покрытие указанного дефицита при помощи заместительной терапии до сих пор является основным в лечении этой формы патологии. Однако, поскольку сам дофамин почти не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), с этой целью применяют его метаболитический предшественник – леводопу, которая достаточно хорошо проходит через ГЭБ, накапливается в базальных ганглиях и, превращаясь в дофамин, восполняет его недостаток в экстрапирамидной системе.

Основным правилом ее назначения считается применение как можно меньших доз, насколько это позволяет состояние больного, что связано с тем, что теоретически леводопа может оказывать негативное влияние на функционирование и так уже неполноценной собственной дофаминергической системы организма пациента при этом заболевании [1, 5, 6]. Кроме того, чем большие количества этого препарата мы вводим больному и чем длительнее курс терапии, тем больше вероятность проявления побочных эффектов (особенно хореоидных гиперкинезов) лечения леводопой [7, 8]. Нежелательным является также постепенно нарастающее при длительно проводимой терапии снижение чувствительности постсинаптических нейронов к дофамину [8, 9].

Назначение дофаминсодержащих препаратов производится по нарастающей схеме. Обычно вначале рекомендуется однократное утреннее или двукратное (утром и в обед) применение небольших доз леводопы – 50–125 мг. Затем, в зависимости от тяжести состояния, дозу увеличивают (с повышением приблизительно 1 раз в неделю) до получения ее оптимальной концентрации в организме больного, проявляющейся стойким улучшением клинической симптоматики [1, 10].

В случае нахождения больного под постоянным контролем врача коррекцию дозы можно проводить более плавно и постепенно, увеличивая ее каждые 2–3 дня.

Кроме абсолютной величины суточной дозы леводопы, актуальной является проблема кратности ее применения. Леводопа хорошо всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация определяется в крови через 1–2 ч. К этому времени часть препарата уже трансформирована в дофамин (не проходящий через ГЭБ) и другие продукты метаболизма, выводящиеся преимущественно через почки. Иначе говоря, основная часть леводопы подвергается биохимическим превращениям вне мозга в паренхиматозных органах и кишечнике, и только около 1/5 введенного вещества достигает базальных ядер мозга. Учитывая, что время его биологического полураспада составляет всего 27 мин, становится понятным достаточно быстрое сниже-

ние терапевтической концентрации леводопы в организме больного, что клинически проявляется развитием «on-off феномена» [1, 11].

С целью повышения клинической эффективности лечения без повышения дозы вводимой леводопы (что может потенцировать развитие побочных церебральных эффектов) были предложены к применению комбинированные препараты, содержащие в качестве второго вещества ингибиторы декарбоксилазы, которые, не проникая через ГЭБ, блокируют превращение леводопы в дофамин только на периферии и тем самым увеличивают процент попадания дофамина к базальным ядрам мозга и приводят к потенцированию его клинических эффектов [6, 8].

Их действие несколько отличается от изолированного применения леводопы: они начинают действовать несколько позже после приема, но зато эффект разовой дозы держится 4–5 ч против 2,5–3 ч при употреблении леводопы. Это более постепенное и длительное действие позволяет нивелировать леводопа-ассоциированные флуктуации и дистонии «конца дозы». Это же позволяет считать комбинированные препараты приоритетными при лечении ночных акинезий, когда усиление двигательных расстройств наблюдается во второй половине ночи и принятая в вечернее время леводопа уже перестает действовать [8, 9].

К побочным эффектам леводопы относятся: тошнота, рвота; для больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией характерно развитие ортостатической гипотензии и аритмий. При ортостатической гипотензии более 20 мм рт. ст. рекомендуется снизить дозу леводопы или заменить (отменить) назначенный дофаминовый препарат.

Стабильный клинический эффект, проявляющийся в исчезновении или частичном регрессе некоторых симптомов БП, наблюдается только при длительном, в течение многих лет, приеме препаратов этой группы.

Дофаминсодержащие препараты усиливают действие ингибиторов МАО. С другой стороны, при лечении паркинсонизма нежелательно назначать больным витамин В₆, который ослабляет эффект леводопы [1].

Этим пациентам хорошо рекомендовать диету с пониженным содержанием белков, т. к. леводопа конкурирует с большими нейтральными аминокислотами за транспортные механизмы. Таким образом, пищевые белки способны вызвать снижение ее концентрации в плазме и ЦНС, что приведет к снижению терапевтического эффекта. По этой же причине прием препарата должен происходить до еды или спустя 1,5–2 ч после нее [1, 5, 6].

Появление пролонгированных дофаминсодержащих форм позволило уменьшить кратность приемов и сократить выраженность моторных флуктуаций в течение дня. Однако при сильной скованности по утрам эффект от их приема наступает слишком медленно. В этом случае приоритетными следует считать комбинированные препараты быстрого действия.

Агонисты дофамина

Другое направление в лечении паркинсонизма – это применение агонистов дофамина (АД). Вызываемая ими стимуляция допаминергической передачи в nigrostriарной системе происходит за счет воздействия на пре- и постсинаптические рецепторы.

В качестве изолированной терапии АД способны приводить к положительной динамике таких симптомов паркин-

сонизма, как ригидность, тремор, брадикинезия, но они менее эффективны, чем леводопа, а в маленьких дозах иногда могут провоцировать и усиление симптоматики за счет стимуляции процесса обратного захвата дофамина [1, 12].

В последнее время показан хороший терапевтический эффект при назначении АД пациентам, уже получающим комбинированные дофаминовые препараты, особенно в случаях присутствия в клинической симптоматике «on-off феномена». АД вводят в схему лечения в постепенно возрастающей дозе и под прикрытием (не менее 2-х нед.) периферического антагониста дофаминовых рецепторов домперидона для предупреждения и снижения выраженности общих для леводопы и АД желудочно-кишечных расстройств. В зависимости от склонности пациента к этим НЯ и степени их проявления рекомендуемая доза домперидона составляет 30–60 мг/сут (в 3 приема). Сами АД принимаются от 1 р./сут (вечером) до 3 р./сут. Величина дозы определяется положительным клиническим эффектом и отсутствием серьезных или любых плохо переносимых пациентом НЯ. Основными представителями этой группы препаратов являются бромокриптин, перголид, апоморфин. Они не сочетаются с алкалоидами спорыньи. Их всасывание и экскреция (как и дофаминсодержащих препаратов) снижаются при приеме антацидных или обволакивающих средств [4, 13].

В последние годы появились новые, более эффективные АД, к которым относятся пирибедил (Проноран), каберголин, прамипексол и др. Благодаря своему избирательному воздействию на D2-дофаминовые рецепторы данные препараты, в отличие от АД – производных эрготамина, более эффективны в лечении БП и при этом имеют невысокий риск появления побочных эффектов, обусловленных стимуляцией других рецепторов дофаминового подсемейства [5, 13, 14]. Являясь агонистами дофамина с выраженным воздействием на дофаминовые рецепторы в нигростриальном, мезолимбическом, мезокортикальном и туберо-инфундибулярном путях, они стимулируют постсинаптические D2-рецепторы. Это позволяет восстановить нейрохимический баланс в области полосатого тела и черного ядра мозга, что способствует ослаблению тремора, ригидности, депрессивного синдрома и брадикинезии при БП. Препараты проявляют эффективность при назначении как в начале БП, позволяя иногда отсрочить назначение леводопы, так и на поздних стадиях заболевания [14]. Кроме того, один препарат этой группы (Проноран) зарекомендовал себя как хорошее средство с доказанной эффективностью для лечения когнитивной дисфункции, в т. ч. и постпаркинсонической деменции [15].

Ингибиторы МАО-Б

Селегилин и его аналоги – ингибиторы моноаминоксидазы Б способны необратимо связывать интра- и экстра-нейрональную моноаминоксидазу Б (МАО-Б), тем самым уменьшая распад дофамина. Добавление селегилина снижает потребность в леводопе, уменьшая выраженность ее побочных двигательных эффектов у 30% пациентов, но в 50% случаев паркинсонизма этот препарат абсолютно неэффективен [1].

В начале применения этот препарат, обладая некоторым психостимулирующим действием, может вызвать яркие сновидения или галлюцинации, поэтому не рекомендуется принимать его вечером. Начальная доза – 5 мг 1 р./сут (утром). При необходимости дозу увеличивают до 10 мг.

Нельзя не упомянуть о последних результатах исследования влияния селегилина на больных с БП. Результаты получились неожиданными, но заслуживающими серьезного внимания. Исследование, проведенное A.J. Lees et al. у больных с начальными проявлениями паркинсонизма, не обнаружило нейропротективного эффекта или других видимых клинических преимуществ лечения леводопой в сочетании с селегилином. Напротив, оно выявило повышенную смертность (увеличение абсолютного риска на 10%) в этой группе больных [4, 16]. Видимо, это свидетельствует против теории, связывающей БП с гибелью нейронов под действием свободных радикалов [1, 17].

Однако причины повышенной смертности остаются неясными, что требует продолжения исследований. Уже назначенный селегилин не следует резко отменять. Врачи должны предупреждать больных, которые получают или намереваются принимать селегилин, о возможности увеличения риска смерти. При отмене селегилина больным должны быть назначены другие нейропротективные противопаркинсонические средства.

Вместе с тем эти исследования не содержат данных о вреде селегилина на поздних стадиях БП, когда он может благоприятно влиять на функциональный статус [1, 14, 17].

Антихолинергические средства

Антихолинергические средства применяются для лечения БП уже довольно продолжительное время. В нашей стране при установлении диагноза паркинсонизма часто с данных препаратов начинают проводить лечение этой группы больных. Наиболее распространенным является тригексифенидил. Он блокирует центральные м-холинорецепторы и приводит к уменьшению тремора, в меньшей степени влияя на ригидность и брадикинезию. В связи с периферическим м-холинолитическим действием тригексифенидил уменьшает избыточное слюноотделение, беспокоящее многих пациентов.

Из побочных эффектов холинолитиков наиболее часто проявляются: сухость во рту, тахикардия, головная боль, раздражительность. Могут быть парез аккомодации и снижение способности к концентрации внимания [1, 15]. Несмотря на возможность изолированного применения, лучше назначать эти препараты в сочетании с комбинированными формами дофаминсодержащих средств, что дает более выраженный и продолжительный эффект, а также возможность снижения дозы леводопы.

Назначают тригексифенидил от 2 до 6–8 мг/сут, обычно в 2–3 приема.

Амантадины

Амантадин стоит отдельно от всех вышеперечисленных групп. Он стимулирует выход дофамина из нейронального депо, повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к медиатору. Самостоятельно у больных с паркинсонизмом амантадин не применяется, но оказывает положительное действие при сочетании с холинолитиками и дофаминовыми препаратами. Амантадин действует в основном на ригидность и брадикинезию и меньше – на тремор. Побочные действия обычно выражены нерезко. К ним относятся диспептические явления, раздражительность, бессонница. При высоких дозах возможно появление галлюцинаций и психомоторного возбуждения. При длительном применении иногда наблюдаются отеки голеностопных суставов [4, 18].

Обычная его терапевтическая доза составляет 200–300 мг/сут. С учетом того, что он почти полностью и в неизменном виде выводится почками, при нарушении функции последних дозу амантадина следует уменьшить [1].

Комбинированные препараты

Выше уже указывалось на неспособность с неизменной эффективностью улучшать состояние больного при длительном применении леводопасодержащих препаратов. Даже несмотря на ее комбинацию с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) карбидопой или бенсеразидом не удалось снизить до желательного уровня частоту побочных эффектов, а также добиться значительного удлинения эффекта от разовой дозы препарата [19, 20].

Добавление энтакапона, являющегося ингибитором КОМТ, привело к уменьшению превращения леводопы в 3-О-метилдопу и, как следствие, к пролонгации клинического ответа на леводопу. Подобная комбинация, как, например, в препарате Сталево, обеспечивает существенное увеличение периода «включения» пациента при меньшей суточной дозе леводопы по сравнению с традиционной или использованной больным ранее [20–22].

При обсуждении вопросов лечения паркинсонизма следует остановиться на рекомендациях пациентам относительно их поведения в повседневной жизни. Выше мы уже касались вопросов диеты. Однако остается еще один вопрос, который часто задают сами больные. Это вопрос о пользе физической активности. Учитывая, что большинство из них – люди пожилого возраста и имеют склонность к развитию дегенеративных процессов, а также к остеопорозу, которые сопровождаются тугоподвижностью и (или) опасностью перелома в суставах, необходимо рекомендовать лечебную гимнастику. Последняя особенно благоприятна для больных с выраженной ригидностью и брадикинезией. Однако нужно предупредить пациентов о том, что физическое переутомление уже будет оказывать отрицательный эффект, вызывая усиление симптоматики, что иногда потребует увеличения дозы леводопы. Адекватные же нагрузки научат лучше передвигаться и выполнять повседневную работу, несмотря на двигательные затруднения, связанные с болезнью.

Хирургическое лечение

Применяется в мире с 1958 г. Оно заключается в стереотаксической деструкции вентролатерального ядра зрительного бугра. В нашей стране эта методика впервые была внедрена Э. Канделем в 1965 г. По литературным данным, положительный эффект после этой операции наблюдается в 80–90% случаев. Постепенно снижаясь с течением времени, через 10–20 лет он уже приближается к 50%. Серьезным осложнением этой операции является травма зрительного нерва (14% случаев), приводящая к гемианопсии. Послеоперационная летальность составляет около 2% [1, 23].

В последние годы параллельно с вышеуказанным методом развивается нейротрансплантация. В качестве трансплантатов используют мозговую ткань надпочечников и нейроны черной субстанции эмбрионов 6–9-недельного возраста. Однако накопленного в этой области опыта еще недостаточно, чтобы делать определенные выводы.

С учетом пожилого возраста большинства пациентов и наличия у них сопутствующих заболеваний (например, сердечно-сосудистых) понятно, что многие из них не в состоянии перенести такие серьезные оперативные вмешательства. Кроме того, хирургические методы чаще всего не

могут полностью ликвидировать симптомы паркинсонизма, а только снижают их выраженность в той или иной степени. Поэтому они несколько не умаляют значение фармакотерапии.

БП и симптоматический паркинсонизм – это тяжелые поражения ЦНС, с которыми, однако, в настоящее время неврологи и нейрохирурги уже пытаются бороться. С этой целью разработано много направлений и методов терапии. Для каждого из них существует ряд показаний и противопоказаний, что лишний раз подчеркивает необходимость индивидуализации выбора терапии для каждого пациента с этой патологией [4, 17]. Однако достижения в области индивидуального подхода к лечению еще недостаточны и несовершенны. На практике врач сталкивается со сложностями в подборе схем терапии, определении и смене суточных дозировок отдельных препаратов и кратности их приема. Это во многом определяет дальнейшую скорость прогрессирования болезни, появление осложнений и НЯ.

Опыт современной противопаркинсонической терапии и наличие стандартных рекомендаций по диагностике и лечению различных вариантов паркинсонизма далеко не всегда могут гарантировать их оптимальную реализацию на практике без проведения **клинико-экономического анализа**, позволяющего объективно оценить эффективность лечения в динамике.

Одним из наиболее распространенных методов клинико-экономического исследования является анализ «затраты/полезность (утилитарность)», который можно рассматривать как вариант анализа «стоимость/эффективность», при котором результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи, т. е. больного. К таким единицам можно, например, отнести показатель «качество жизни» или «сохраненные месяцы качественной жизни» (QALM) [17, 18].

Когда речь идет о хроническом прогрессирующем процессе, крайне сложно четко выделить и правильно оценить показатель QALM как в связи с постоянным ухудшением здоровья вследствие основного заболевания, так и в зависимости от наличия сопутствующей патологии, для которой характерны периодическая изменчивость и специфическое лечение. Однако в данных условиях очевидно отсутствие стандартных критериев для расчета этого показателя при хроническом патологическом процессе, т. е. наличие той же проблемы, которая касается и решения вопроса определения клинической эффективности.

Для устранения указанного недостатка нами была разработана методика, которая включает использование таких расчетных единиц, как коэффициенты эффективности (КЭ) с такими показателями, как: индивидуальные КЭ (ИКЭ) – для каждого пациента при конкретной хронической патологии; средние КЭ (СКЭ) – единые для групп пациентов с одинаковым течением заболевания на исследуемый период времени (ухудшение, стабилизация, улучшение) и зависящие от среднесуточных доз принимаемых препаратов ИКЭ – ИКЭ (DDD).

Введение величин ИКЭ (DDD) и СКЭ позволяет рассчитывать коэффициент «стоимость/эффективность» и инкрементальную стоимость, опираясь на объективные, рассчитанные математически показатели клинической эффективности, определенные Патентной службой РФ в рамках информационно-аналитического комплекса программ расчета фармакоэкономических показателей как стандартные единицы. Это позволяет исключить имеющие место при

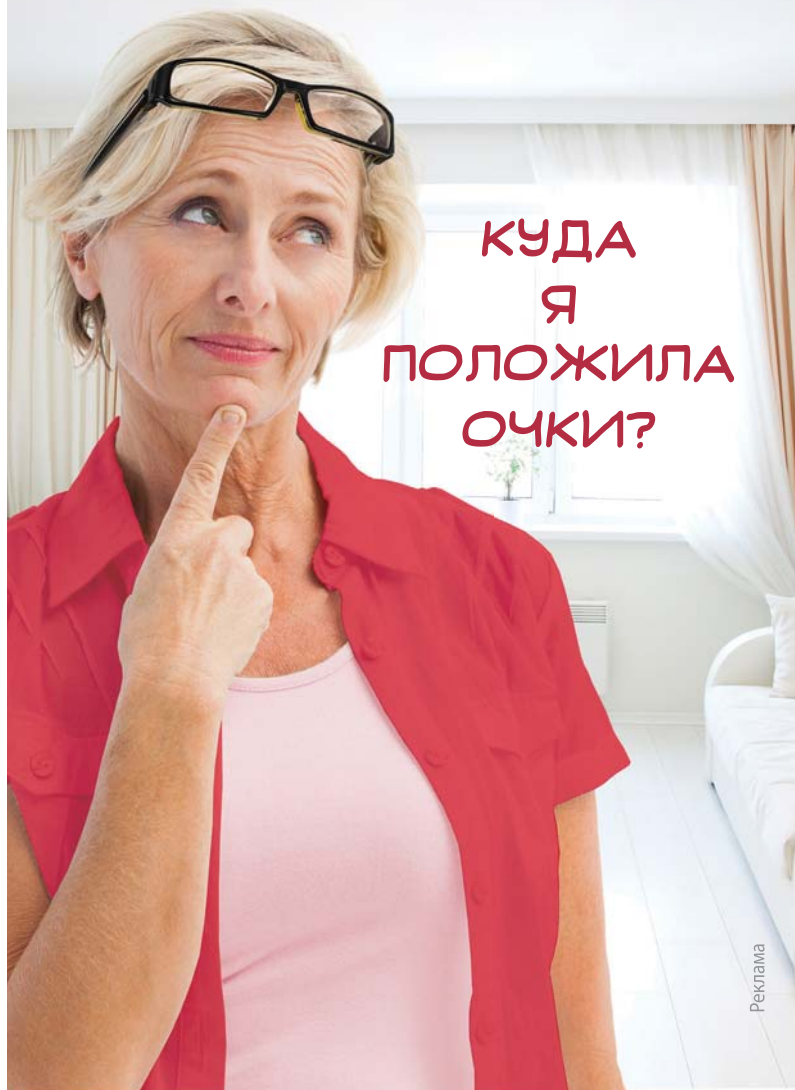
всех клинико-экономических исследованиях недостатки субъективного подхода к оценке результатов лечения.

Введение величин ИКЭ (DDD) и СКЭ также позволяет объективизировать входную информацию, опираясь не только на субъективные суждения, но и на данные клинических осмотров. В результате можно рассчитать коэффициент «затраты/полезность» (З/П), используя новую, более совершенную методику.

Алгоритм оптимизированного нами анализа «затраты/полезность» выглядит следующим образом:

1. Набирается группа пациентов, у которых применяется одна схема терапии.
2. Вычисляется стоимость лечения одного пациента за год и за весь период наблюдения.
3. Проводится расчет КП для отбора схожих течений с использованием информационно-аналитического комплекса компьютерных программ.
4. Выбирается кластер стереотипных течений в группе «улучшение», т. е. пациентов, имеющих наилучшие (учитывая заболевание) показатели здоровья.
5. Прослеживается количество месяцев, в течение которых будут наблюдаться сохранение данной совокупности траекторий и справедливость равенства ИКЭ (DDD) ≤ СКЭ. Эти месяцы составят показатель «качественно прожитых» месяцев жизни. Оставшиеся месяцы, когда кластер будет «рассыпаться» и равенство исчезнет, отойдут к разряду «потерянных».
6. Среди «потерянных» месяцев, рассматриваемых отдельно, также выявляются схожие течения и их количество, но уже для пациентов с «прогрессированием» заболевания, которые тем не менее часть времени также могут жить «качественно». Это будет учитываться в расчетах как показатель «штрафных месяцев».
7. Проводится вычисление стоимости одного «качественно прожитого» и одного «штрафного» месяцев жизни. Для этого стоимость лечения за период наблюдения делится на соответствующее количество месяцев.
8. При помощи программного обеспечения рассчитывается стоимость «качественно прожитого» и «штрафного» времени в целом за исследуемый период с учетом количественного соотношения пациентов, попавших в группы «улучшение» и «прогрессирование».
9. Коэффициент З/П будет равен значению стоимости одного «месяца качественной жизни», вычисленного от средней стоимости «качественно прожитого» и «штрафного» времени.
10. Аналогичные расчеты могут быть произведены для пациентов, получающих другое лечение. Для корректности вычислений все приводятся к одному общему показателю, например, числу учтенных месяцев с кластерным течением заболевания в группе.
11. Проводится сравнительный анализ эффективности различных терапевтических схем по показателям «штрафных», «качественных» месяцев и коэффициенту З/П.

Использование в вышеприведенных расчетах стандартных коэффициентов (КП, СКЭ, ИКЭ (DDD)) для отбора эффективных случаев позволило объективизировать данный метод фармакоэкономического анализа, устранив по возможности субъективную клиническую оценку со стороны и врача, и больного. Принимая во внимание, что решение



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 пирибедил 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, гипотензией 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 переадресирование) 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, имеющим 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), психические расстройства, такие как потеря сознания или недомогание или лабильность артериального давления. Крайне редко: выраженная сонливость в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания. Неутраченной частоты: склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное переадресирование. **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 пачку картонную.

1. Яхню Н. Н., Захаров В. В. Лечение неадекватных 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

данного вопроса является ключевым при выполнении всех дальнейших вычислений, следует использовать приведенную методику для расчета коэффициента З/П в рамках стандартного клинико-экономического анализа.

Все вышеизложенное составляет в совокупности интеллектуальную информационную систему многокритериального анализа ФЭ- и ФЭК-показателей, которая может рассматриваться как частный вариант системы поддержки принятия решений при выборе пожизненной терапии пациентам с паркинсонизмом (свидетельство об официальной регистрации № 2007611811 на информационно-аналитический комплекс программ расчета фармакоэкономических показателей AP_EconEval_Pharm от 28.04.2007).

Таким образом, внедрение стандартных коэффициентов при проведении фармакоэкономического анализа позволяет в определенной степени оптимизировать лечение пациентов. Это создает условия для реализации максимально эффективных терапевтических схем на различных этапах развития хронически прогрессирующих заболеваний при рациональном распределении материальных ресурсов в рамках реального объема финансирования здравоохранения.

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: Медпресс, 1999. 415 с. [Golubev V.L., Levin Ja.I., Vejn A.M. Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma. M.: Medpress, 1999. 415 s. (in Russian)].
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006. 256 с. [Levin O.S., Fedorova N.V. Bolezn' Parkinsona. M., 2006. 256 s. (in Russian)].

3. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 3. С. 74–166 [Protokol vedenija bol'nyh. Bolezn' Parkinsona // Problemy standartizacii v zdravoochranenii. 2005. № 3. S. 74–166 (in Russian)].
4. Jenner P. The contribution of the MPTP-treated primate model of the development of new treatment strategies for Parkinson disease // Parkinsonism and related disorders. 2003. Vol. 9. P. 131–137.
5. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 10–16 [Levin O.S. Razvitie motornyh fluktuacij u bol'nyh s razlichnymi stadijami bolezni Parkinsona // Atmosfera. Nervnye bolezni. 2005. № 1. S. 10–16 (in Russian)].
6. The Parkinson Study group. Levodopa and progression of Parkinson disease // N.Engl.J.Med. 2004. Vol. 351. P. 2498–2508.
7. Hauser R.A. Levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo) // Neurology. 2004. Vol. 62. P. 65–72.
8. Kalzenschlager R., Lees A.J. Treatment of Parkinson disease: levodopa as the first choice // J.Neurol. 2002. Vol. 249(2). P. 19–24.
9. Weiner W.J. Initial treatment of Parkinson disease. Levodopa or dopamine agonists // Arch.Neurol. 2004. Vol. 61. P. 1966–1969.
10. Hauser R.A. Levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo) // Neurology. 2004. Vol. 62. P. 65–72.
11. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Русский медицинский журнал. 2000. № 15–16. С. 643–646 [Levin O.S., Fedorova N.V., Smolenceva I.G. Agonisty dofaminovyh receptov v lechenii bolezni Parkinsona // Russkij medicinskij zhurnal. 2000. № 15–16. S. 643–646 (in Russian)].
12. Rascol O., Payoux P., Ory F. et al. Limitations of current Parkinson disease therapy // Ann. Neurol. 2003. Vol. 53(3). P. 3–15.
13. Blanchet P.J. The fluctuation parkinsonian patient clinical and pathophysiological aspects // Can.J.Neurol.Sci. 2003. Vol. 30(1). P. 19–26.
14. Marras C., Lang A., Kohn M. et al. Quality of life in early Parkinson Disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations // Mov. Disord. 2004. Vol. 19. P. 22–28.
15. Miyasaky J.M., Shannon K., Voon V. et al. Practice. parameter : Initiation and treatment of depression, psychosis and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review) // Neurology. 2006. Vol. 66. P. 996–1002.
16. Lang A., Miyasaky J., Olanow C.W. et al. A forum on the early management of Parkinson disease // Can.J.Neurol. Sci. 2005. Vol. 32. P. 277–286.

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

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

Импульсивно-компульсивные расстройства при болезни Паркинсона

Н.Н. Шипилова, Д.А. Катунин, к.м.н. Н.В. Титова

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) и ассоциированные с ними поведенческие нарушения, возникающие при болезни Паркинсона (БП) на фоне применения дофаминергической терапии. Общая распространенность ИКР при БП оценивается на уровне 15%. Патологические механизмы развития ИКР полностью не изучены, однако известно, что в их основе лежит дисфункция дофаминергических мезолимбического и мезокортикального путей головного мозга. Увеличивать риск ИКР при БП могут специфические черты личности, эмоционально-аффективные нарушения, молодой возраст, мужской пол и др. Клинические исследования подтвердили тесную связь развития нарушений импульсного контроля с приемом агонистов дофаминовых рецепторов. Ассоциации с другими классами противопаркинсонических препаратов – более слабые и неоднозначные. Важно распознавать ИКР в клинической картине БП, поскольку данные нарушения могут влиять на межличностные отношения, профессиональное и социальное функционирование человека, создавать возрастающий риск здоровью. Помимо клинического интервью были разработаны оценочные шкалы и опросники для выявления симптомов ИКР, однако наиболее важен высокий уровень осведомленности неврологов о возможности развития подобных симптомов у пациента. К настоящему времени накоплены незначительное количество данных исследований по коррекции ИКР и противоречивые результаты клинических наблюдений. Основными методами нивелирования симптомов являются снижение дозы агонистов дофаминовых рецепторов и нейропсихологическая поддержка. Методы коррекции данных нарушений с использованием различных классов препаратов требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: импульсивно-компульсивные расстройства, нарушения импульсного контроля, болезнь Паркинсона, пандинг, дофаминовый дизрегуляторный синдром, агонисты дофаминовых рецепторов.

Для цитирования: Шипилова Н.Н., Катунин Д.А., Титова Н.В. Импульсивно-компульсивные расстройства при болезни Паркинсона // РМЖ. 2017. № 13. С. 963–967.

ABSTRACT

Impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease

Shipilova N.N., Katunin D.A., Titova N.V.

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

The article considers the impulse-compulsive disorders and associated behavioral disorders that occur in Parkinson's disease (PD) when dopaminergic therapy is used. The overall prevalence of impulse-compulsive disorders in PD is estimated at 15%. Pathophysiological mechanisms of the development of the impulse-compulsive disorders have not been fully studied, but it is known that the dysfunction of the dopaminergic mesolimbic and mesocortical pathways of the brain is the basis. Specific personality traits, emotional and affective disorders, young age, male gender and others can increase the risk of impulse-compulsive disorders in PD. Clinical studies have confirmed the close relationship between the development of impulse control impairments and the intake of dopamine receptor agonists. Associations with other classes of antiparkinsonian drugs are weaker and more ambiguous. It is important to recognize the impulse-compulsive disorders in the clinical picture of PD, because these disorders can affect interpersonal relationships, professional and social functioning of a person, and have an increasing health risk. In addition to the clinical interview, evaluation scales and questionnaires were developed to identify the symptoms of impulse-compulsive disorders, but the most important is the high level of neurologists' awareness of the possibility of developing such symptoms in the patient. To date, a small amount of data on studies of the correction of impulse-compulsive disorders and conflicting results of clinical observations have been accumulated. The main method of levelling the symptoms is a decrease in the dose of dopamine receptor agonists and neuropsychological support. The methods for correcting these disorders using different classes of drugs require further study.

Key words: impulsive-compulsive disorders, impulse control impairments, Parkinson's disease, punding, dopamine dysregulation syndrome, dopamine receptor agonists.

For citation: Shipilova N.N., Katunin D.A., Titova N.V. Impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease // RMJ. 2017. № 13. P. 963–967.

Нарушение импульсного контроля, или ИКР, – это состояние, которое характеризуется неспособностью противостоять искушению, побуждению или импульсу и является пагубным для пациента и его окружающих [1]. Пациенты с ИКР настойчиво занимаются определенным видом деятельности, который связан с поиском эмоционального вознаграждения, а также принимают неправильные решения

без понимания возможных последствий выполняемых вторичных действий. Подобные поведенческие расстройства возникают при БП примерно в 15% случаев и оказывают значительное влияние на качество жизни и повседневную активность, ухудшают межличностные отношения и увеличивают нагрузку на родственников и ухаживающих лиц. Термин «ИКР» обычно применяется по отношению к 4 видам импульсивного поведения, таким как игромания

(гэмблинг), навязчивый шопинг, нарушение сексуального (гиперсексуальность) и пищевого (переедание) поведения. Близкими по проявлениям являются пандинг, дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС), хоббизм и др. (табл. 1) [2–5].

ИКР имеют четкую связь с использованием агонистов дофаминовых рецепторов, в то время как ДДС преимущественно ассоциирован с быстродействующей высокоактивной дофамин-заместительной терапией, например, с приемом леводопы. Другие факторы риска ИКР представлены в таблице 2 [6–12].

Эпидемиология ИКР и поведенческих нарушений, связанных с ИКР, при БП

Результаты нескольких проведенных к настоящему времени исследований свидетельствуют о том, что ИКР чаще встречаются у пациентов с БП, чем в популяции в целом или у здоровых лиц контрольной группы [13, 14]. Хотя в одном недавнем исследовании было показано обратное [15].

В кросс-секционных исследованиях БП с использованием формализованной оценки ИКР частота игромании составила 1,7–7,0%, импульсивного гиперсексуального поведения – 3,5%, импульсивного шопинга – 0,4–3,0% [2, 8, 16–18]. Импульсивное переедание также описывалось при БП, однако в первых работах по ИКР его частота не исследовалась [4, 19]. Крупнейшее исследование по изучению ИКР было проведено с участием 3090 пациентов с БП, получающих противопаркинсоническую терапию, в 46 центрах по лечению экстрапирамидных заболеваний в США и Канаде (исследование DOMINION) [20]. Для изучения частоты 4-х основных видов ИКР использовались полуструктурированное интервью, а также либо оценочная шкала, либо формальные диагностические критерии. Один или более вид ИКР был зарегистрирован у 13,6% пациентов (азартные игры в 5,0% случаев, импульсивное сексуальное поведение – в 3,5%, импульсивные покупки – в 5,7%, расстройство пищевого поведения – в 4,3%). 3,9% участников исследования имели 2 и более вида ИКР. Аналогичные данные о распространенности были зарегистрированы в крупном азиатском исследовании [21].

В небольшом российском одноцентровом контролируемом исследовании с участием 226 пациентов частота ИКР составила 15% [22].

ДДС и другие поведенческие расстройства, связанные с ИКР, не были так подробно изучены, как основные виды

нарушений импульсного контроля. В исследовании, в котором впервые был описан феномен дофаминовой дисрегуляции, авторы зарегистрировали 15 случаев злоупотребления дофаминергическими препаратами. Однако в настоящее время отсутствуют данные поперечных исследований и кумулятивные показатели распространенности ДДС. Что касается пандинга, то в исследовании пациентов с БП, находящихся на терапии с высокой эквивалентной дозой леводопы, было отмечено, что критериям пандинга отвечают 14% больных [3], в то время как в еще более крупном исследовании БП, в котором для анализа не использовалась строго отобранная группа, распространенность пандинга составила 1,4% [23]. Важно отметить, что для пандинга, а также для некоторых ИКР (например, гиперсексуальности) не существует общепринятых диагностических критериев. Это может объяснять вариации показателей распространенности, опубликованные для многих из этих расстройств.

Нарушение импульсного контроля и противопаркинсонические препараты

Агонисты дофаминовых рецепторов

Уже в первых публикациях случаев ИКР и кросс-секционных исследований обсуждалась связь нарушений импульсного контроля при БП и дофаминергической терапии, особенно с агонистами дофаминовых рецепторов

Таблица 2. Факторы риска ИКР

Лекарственные препараты	- Агонисты дофаминовых рецепторов - Другие противопаркинсонические препараты (амантадины, ингибиторы МАО-В) - Леводопы (слабая связь)
Глубокая стимуляция субталамического ядра (STN-DBS)	
Пол	- Мужской: гиперсексуальность - Женский: компульсивный шопинг
Семейное положение: не женат / не замужем	
Ранний возраст дебюта БП	
Импульсивно-компульсивное поведение до постановки диагноза болезни Паркинсона	
Импульсивные черты характера	
Биполярное расстройство или игромания в анамнезе	
Злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе (в т. ч. в семейном анамнезе)	
Курение в прошлом или в настоящее время [9–12]	

Таблица 1. Поведенческие нарушения, связанные с ИКР

Поведенческие расстройства, ассоциированные с ИКР	Краткое определение
Дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС)	Состояние, сходное с зависимостью от лекарственных средств и характеризующееся использованием неоправданно высоких доз высокоэффективных и короткодействующих противопаркинсонических препаратов (например, леводопы, подкожных инъекций апоморфина) [2]
Пандинг	Повторяющееся бесцельное стереотипное поведение, характеризующееся сильной озабоченностью конкретными действиями или предметами (например, коллекционирование, организация/расстановка, сборка/разборка предметов) [3]
Хоббизм	Повторяющееся поведение более высокого и сложного уровня (например, чрезмерные занятия физическими упражнениями, компульсивное использование Интернета, попытки занятия творчеством)
Бесцельные прогулки	Длительные бесцельные блуждания [4]
Накопительство	Бесцельное приобретение большого количества предметов, не имеющих значимой ценности, что приводит к небезопасным или антисанитарным условиям жизни [5]

(АДР). В исследовании DOMINION [20] ИКР достоверно чаще встречались у пациентов, получающих АДР (17,1%), по сравнению с пациентами, не принимающими эту группу препаратов (6,9%). Лечение АДР при БП ассоциировалось с повышением шансов развития ИКР в 2–3 раза. У пациентов, получавших прамипексол и ропинирол (2 наиболее часто используемых АДР), распространенность ИКР была сопоставимой (17,7 и 15,5% соответственно). Прием этих незерголиновых АДР второго поколения является наиболее значимым фактором риска развития ИКР. Их предпочтительная селективность в отношении D2-подобных рецепторов (рецепторы D3 и D2), которые локализационно связаны с мезокортиколимбической системой, вероятно, и объясняют относительно большую частоту ИКР при приеме этих препаратов. Была также отмечена связь между антипсихотиком арипипразолом, который является частичным агонистом рецептора D3, и развитием ИКР [24]. Что же касается роли дозы АДР, то в некоторых работах была показана четкая зависимость между дозой используемого АДР и развитием ИКР [25, 26]. Однако в исследовании DOMINION такая связь не наблюдалась. Существует предварительное доказательство того, что лечение АДР длительного действия (в виде пероральной формы [27], пластыря [27, 28] или подкожной помпы [29]) снижает риск развития ИКР, хотя для подтверждения этой гипотезы необходимы проспективные контролируемые исследования.

Леводопа, амантадины и ингибиторы MAO-B

В исследовании DOMINION использование леводопы, особенно в высоких дозах [20, 26], и амантадина [30] также было связано с развитием ИКР, однако в меньшей степени, чем лечение АДР. В более позднем исследовании также была подтверждена ассоциация между ИКР и использованием амантадина [31]. Кроме того, есть сообщение о независимой связи между ингибитором моноаминоксидазы-B (MAO-B), особенно разагилином, и ИКР при БП [32]. Наблюдения за пациентами, получающими интратекальную инфузию геля леводопы-карбидопы, свидетельствуют о более низких показателях ИКР [33], что планируется подтвердить в длительных проспективных исследованиях.

Нарушение импульсного контроля и глубокая стимуляция головного мозга (DBS)

Связь между DBS и ИКР представляется сложной и противоречивой [34]. Ранние исследования показали, что DBS субталамического ядра (STN DBS) ассоциируется с улучшением симптомов ИКР, что, вероятнее всего, объясняется значительным сокращением дофаминергической терапии, в частности, АДР, после операции [35, 36]. Тем не менее более поздние кросс-секционные и проспективные исследования продемонстрировали, что DBS сама по себе может вызывать или усугублять ИКР [37], хотя анализ таких случаев показывает, что многие из этих пациентов продолжали получать ту же или более высокую дозу дофаминергической терапии после операции [38]. При изучении нейropsychологических функций на фоне DBS пациенты с БП без ИКР в период с включенным стимулятором были более импульсивны в принятии решений [39]. Авторы другого исследования продемонстрировали, что DBS усиливает импульсивность, преждевременное необдуманное реагирование в конфликтных ситуациях, однако улучшает ингибирующий контроль в процессе самой реакции [40].

Ассоциации ИКР с психическими и другими немоторными симптомами БП

Известно, что при БП могут наблюдаться психические симптомы, в некоторой степени сходные по своим проявлениям с ИКР. Таким примером является обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), которое характеризуется повторением навязчивых и утомительных действий (например, счет, повторение слов, повторяющиеся проверки собственных действий), направленных на уменьшение тревоги, вызванной навязчивыми мыслями. ОКР при БП встречается более часто, чем в популяции, однако, в отличие от ИКР, не было выявлено ассоциации ОКР с противопаркинсоническими препаратами [41].

В крупном исследовании, проведенном с использованием метода «случай – контроль», сообщалось, что у пациентов с БП и ИКР, участвовавших до этого в исследовании DOMINION, были выявлены значительно более выраженные депрессия и тревога, ОКР, импульсивность и склонность к поиску новизны [42]. Другие исследователи также подтверждали ассоциацию между симптомами ИКР и депрессией [2, 43–45], тревожностью [46], психозом [26], ангедонией (неспособность испытывать удовольствие) [47] и алекситимией, которая проявляется трудностями в определении, описании, различении и идентификации собственных и чужих эмоций [48]. В недавно проведенном российском контролируемом одноцентровом исследовании БП в группе пациентов с ИКР была показана большая частота не только депрессии, но и нейротицизма [49]. У пациентов с ИКР при БП также отмечена большая распространенность нарушений сна, а именно худшая эффективность сна, дневная сонливость, синдром беспокойных ног [50, 51], худшие показатели по шкале сна PDSS [49]. Интересные данные были получены в недавнем исследовании, в котором была продемонстрирована сильная связь между симптомами ИКР и нарушением поведения в фазу сна с быстрым движением глаз, которая не зависела от типа принимаемого АДР, демографических или других клинических характеристик [52].

Нейрофизиология ИКР

Механизмы развития ИКР в настоящее время до конца не изучены. Изменения в функционировании дофаминергических путей, которые наблюдаются у пациентов с ИКР при БП, также были показаны и при отсутствии паркинсонизма у больных с расстройствами пищевого поведения, патологической страстью к азартным играм и злоупотреблением психоактивными веществами. Доказано, что в основе механизмов реализации импульсивного поведения лежит дисфункция мезокортиколимбической системы. Мезолимбический и мезокортикальный пути (два наиболее важных дофаминергических пути мозга) отвечают за процесс обучения на основе механизмов поощрения и за принятие исполнительных решений соответственно. Мезокортикальный путь регулирует принятие решений, связанных с оценкой возможной значимости и возможной ценности принятого решения. Мезокортиколимбическая дофаминергическая сеть связывает ключевые корковые и подкорковые области, особенно вентромедиальную префронтальную кору, вентральный стриатум, вентральный тегментум и амигдалу [53], и играет решающую роль в стимуляции и подкреплении обучения [54–56].

Провокация ИКР на фоне противопаркинсонической терапии обусловлена рецепторным профилем используемого

препарата. По сравнению с леводопой большинство АДР первой линии имеют значительно более высокие соотношения активации рецепторов дофамина D3:D2 и D3:D1 [57]. D3-дофаминовые рецепторы сконцентрированы в вентральном стриатуме, бледном шаре, вентральном отделе скорлупы и медиальном дорзальном ядре таламуса, участвуя в медиации по мезолимбическим путям, связанным с механизмами поощрения/зависимости [58]. Напротив, рецепторы D1 и D2 в большей степени располагаются в дорзальном стриатуме и усиливают моторные и когнитивные функции через нигростриальные дофаминергические пути. Таким образом, можно предполагать, что используемые в настоящее время АДР будут непропорционально активировать мезолимбические, а не дорзальные двигательные пути и, следовательно, с большей вероятностью будут индуцировать ИКР по сравнению с леводопой и другими противопаркинсоническими препаратами.

Диагностика ИКР и методы оценки

Помимо клинического интервью для оценки симптомов ИКР при БП используются несколько скрининговых инструментов. Один из них – опросник MIDI (Minnesota Impulsive Disorders Interview) [59], который позволяет выявить некоторые виды ИКР, встречающиеся при БП. Другим инструментом являются опросник QUIP (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease) [60] и версия этого инструмента в виде оценочной шкалы (QUIP-RS) [61], которая может использоваться как исследователем, так и самостоятельно пациентом. Кроме того, был разработан скрининговый опросник DDS-PC (Dopamine Dysregulation Syndrome-Patient and Caregiver Inventory) для оценки ДДС [62]. Широко используемая шкала MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) включает в себя один пункт (игромания, гиперсексуальное поведение, хоббизм, пандинг и ДДС) [63], хотя исследования показали, что этот единственный вопрос не является валидным в качестве инструмента оценки ИКР [64]. Также ИКР учитываются в шкале Ardouin, представляющей собой полуструктурированное интервью из 21 пункта, которые позволяют оценить общее психологическое состояние, включая депрессию, гипоманиакальное или маниакальное состояние, тревогу, раздражительность, гиперэмоциональность, психотические симптомы, апатию, немотворные флуктуации, ИКР и связанные с ИКР поведенческие нарушения [65]. Наконец, для оценки тяжести проявлений ИКР была создана шкала PICS (Parkinson's Impulse Control Scale), заполняемая клиницистом. Данный инструмент позволяет выявить как синдромальные, так и субсиндромальные формы ИКР и обладает высокой ретестовой надежностью и чувствительностью к изменениям [66].

Коррекция ИКР

Клинический опыт показывает, что ИКР могут исчезать после снижения дозы принимаемого АДР, особенно при полной отмене

препарата, даже если для этого требуется компенсаторное увеличение дозы леводопы [20, 67]. Тем не менее многие пациенты не хотят или не могут прекратить терапию АДР либо из-за моторного ухудшения, либо из-за появления синдрома отмены АДР. Синдром отмены АДР – это сложный, нередко тяжелый синдром, который специфичен только для этой группы противопаркинсонических препаратов и поэтому не может быть смягчен леводопой или другими дофаминергическими средствами.

К настоящему времени накоплено очень мало данных клинических исследований по изучению влияния нейропсихиатрических препаратов или поведенческой терапии на ИКР при БП [6]. Клинические наблюдения показали противоречивые результаты в отношении ответа на различные классы лекарств, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессант бупропион, антипсихотические средства, стабилизаторы настроения и противосудорожный препарат зонисамид. В небольшом плацебо-контролируемом исследовании сообщалось о пользе амантадина в качестве средства коррекции ИКР при БП [68], однако также следует отметить, что амантадин был ассоциирован с наличием ИКР, включая игроманию, в исследовании DOMINION [30], а также в недавно опубликованной небольшой серии клинических случаев [31].

Антагонисты опиоидных рецепторов (мю и каппа), такие как налтрексон и налмефен, продемонстрировали преимущества в некоторых исследованиях при лечении игромании, гиперсексуального поведения, алкоголизма и импульсивных покупок у пациентов без БП [69, 70]. При БП небольшое

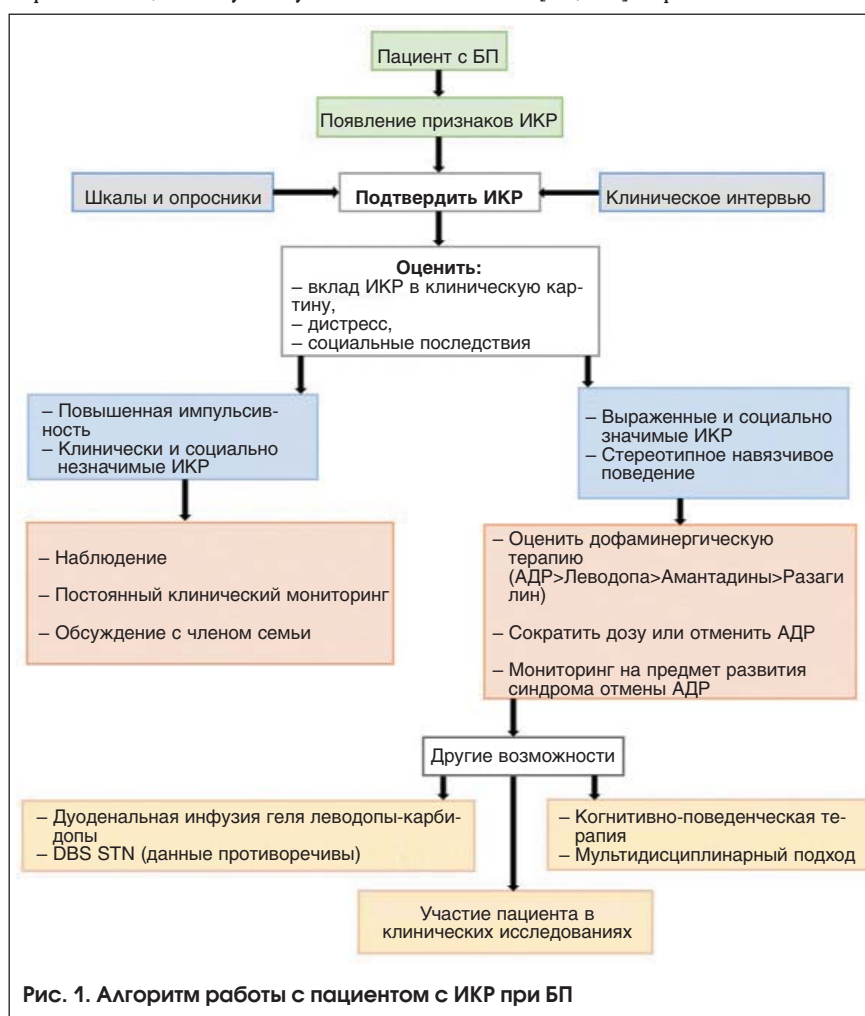


Рис. 1. Алгоритм работы с пациентом с ИКР при БП

рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование налтрексона для коррекции ИКР не подтвердило эффективности в первичной конечной точке (по оценке клинициста), но выявило статистически значимое преимущество для налтрексона при заполнении самим пациентом оценочной шкалы тяжести симптомов ИКР [71].

В наблюдательном исследовании было показано, что при терапии с помощью интратруденальной инфузии геля леводопы-карбидопы существующие до начала лечения ИКР могут уменьшаться или полностью исчезать [72]. А в открытом сравнительном исследовании геля леводопы-карбидопы и апоморфина на фоне инфузии леводопы не было отмечено ни одного нового случая ИКР [73].

Что касается нефармакологических методов лечения, то в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором изучалась когнитивная поведенческая терапия (КПТ), было показано ее преимущество в группе с использованием КПТ по сравнению с контрольной группой, в которой КПТ не применялась [74]. В очень небольшой серии случаев сообщалось о временном улучшении проявлений пандинга на фоне повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры [75].

При выявлении ИКР при БП возможный алгоритм работы с пациентом представлен на рисунке 1.

Заключение

Нарушения импульсного контроля при БП представляют собой набор поведенческих расстройств, которые в некото-

рой степени напоминают злоупотребление психоактивными веществами среди населения в целом. Механизмы развития ИКР остаются неясными, однако основополагающая роль приписывается дофаминергической дисфункции системы вознаграждения в головном мозге. Ряд клинических исследований подтвердил тесную связь ИКР с приемом АДР, хотя также существует более слабая связь с леводопой и некоторыми другими дофаминергическими препаратами. Однако существуют и другие факторы риска развития ИКР при БП, такие как особенности личности, более молодой возраст дебюта БП, мужской пол, импульсивно-компульсивное поведение в анамнезе и др. На клиническом приеме выявление ИКР у пациента с БП является критически важным, поскольку поведенческие нарушения могут приводить к серьезным личным, семейным, психосоциальным, финансовым и медицинским последствиям. Диагностика ИКР возможна с помощью проведения простого клинического интервью, однако полезными могут быть скрининговые опросники и шкалы. Коррекция клинически значимых ИКР требует медленного снижения дозы АДР и нейропсихологической, а иногда и нейропсихиатрической поддержки. Более того, существует вероятность постоянного присутствия ИКР в клинической картине БП, поскольку пациенты могут не прекратить терапию АДР из-за развивающегося на фоне уменьшения дозы двигательного ухудшения или развития синдрома отмены АДР.

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

Реклама

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ТРАВМА 2017:
МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
ПОДХОД

ТРАВМА
2017
TRAUMA

МОСКВА
3-4 НОЯБРЯ 2017 ГОДА
КРОКУС ЭКСПО

INTERNATIONAL CONFERENCE

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

Мультидисциплинарный подход к оказанию помощи больным с сочетанной травмой
Неотложная хирургия при сочетанной травме: абдоминальная и торакальная травма
Командное взаимодействие травматолога и анестезиолога-реаниматолога
Повреждения таза и вертлужной впадины
Изолированные и множественные повреждения конечностей и их последствия
Современное применение технологий наружной фиксации
Заболевания и повреждения суставов
Травматология и ортопедия пожилого возраста
Особенности диагностики повреждений у больных с сочетанной травмой
Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту



СЕКРЕТАРИАТ

117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, ГКБ №1
Коробушкин Глеб Владимирович
телефон: +7 (495) 952-54-61
электронная почта: traumaRSMU@gmail.com

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

Eventarium

телефон: +7 (926) 965-25-05
электронная почта: mail@eventarium.pro

Особенности терапии боли в спине

Профессор М.В. Путилина

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время стратегию дифференцированного подхода к фармакотерапии боли целесообразно рассмотреть с учетом структурных изменений, механизмов боли, выбора и способов введения лекарственных препаратов. Метод лечения болевого синдрома (БС) должен основываться на мероприятиях, включающих в себя правильную оценку продолжительности, выраженности боли, сопровождающих ее симптомов, наличия аффективных нарушений, уточнения предшествующего опыта лечения БС и т. д. Также до назначения терапии следует провести аудит патофизиологических механизмов боли. Проведя анализ всех этапов, можно составить индивидуальный алгоритм терапии для каждого пациента. В то же время многие врачи традиционно используют ряд препаратов, которые успешно зарекомендовали себя в клинической практике. Поскольку адекватно купировать боли в спине с помощью единственного препарата удастся далеко не во всех случаях, главный принцип лечения боли в спине в настоящее время – рациональная полифармакотерапия. В статье подробно рассмотрены данные о клинической эффективности и безопасности таких препаратов, как декскетопрофен, трометамол и нимесулид, а также приведена одна из наиболее эффективных схем ступенчатой терапии – последовательного использования препаратов Фламадекс® и Немулеск®.

Ключевые слова: боль в спине, НПВП, декскетопрофен, нимесулид.

Для цитирования: Путилина М.В. Особенности терапии боли в спине // PMЖ. 2017. № 13. С. 968–972.

ABSTRACT

Features of back pain therapy

Putilina M.V.

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

At present, it is reasonably to consider the strategy of a differentiated approach to the pharmacotherapy of pain taking into account structural changes, pain mechanisms, the choice and methods of administration of medications. The method of the pain syndrome treatment should be based on measures that include a correct evaluation of the duration, severity of pain, accompanying symptoms, the presence of affective disorders, clarification of previous experience in the treatment of pain syndrome, etc. It is also necessary to audit the pathophysiological mechanisms of pain before the therapy. After analyzing all the stages, it is possible to compile an individual therapy algorithm for each patient. At the same time, many doctors traditionally use a number of drugs with a proven clinical efficiency. Since it is not possible to adequately suppress back pain with a single drug in all cases, currently the main principle of treating back pain is a rational polypharmacotherapy. The article discusses in detail the data on the clinical efficacy and safety of dexketoprofen preparations of trometamol and nimesulide, and also shows one of the most effective regimens of step therapy: the consistent use of Flamadex® and Nemuxlex® drugs.

Key words: back pain, NSAIDs, dexketoprofen, nimesulide.

For citation: Putilina M.V. Features of back pain therapy // RMJ. 2017. № 13. P. 968–972.

В настоящее время традиционная терапия болевого синдрома (БС) представляет собой «сборное» представление врача о лекарственных средствах и методах немедикаментозного лечения (массаж, мануальная терапия, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, лазеротерапия и др.) без учета индивидуальных особенностей пациента. В то же время эффективность некоторых методик, особенно лекарственных блокад, включающих глюкокортикоиды, местные анестетики, в большинстве случаев сомнительна с позиций доказательной медицины [1, 2].

Фармакотерапию боли в спине целесообразно рассмотреть с учетом структурных изменений, механизмов боли, выбора и способов введения лекарственных препаратов [3, 4]. Применяемые методики не всегда учитывают этиопатогенетические факторы, особенности саногенетических реакций у конкретного больного, зачастую приводят к срыву компенсаторных реакций и ухудшают процесс проведения реабилитационных мероприятий. Частая смена лекарственных препаратов (так называемые «фармакологические игры») при отсутствии выраженного клинического эффекта приводит к отсутствию взаимодействия

врача и пациента и появлению уверенности последнего в неизлечимости своего заболевания [5, 6]. Пассивность врача недопустима, т. к. может привести к психосоциальной дезадаптации и значимому снижению качества жизни больного. Для оптимизации коррекции боли в спине необходимо следовать определенным правилам [7]:

1. Терапия должна быть комплексной, с использованием лекарственных средств и методов немедикаментозной терапии.

2. В первую очередь проводятся мероприятия, направленные на снятие или уменьшение БС.

3. Раннее начало снятия БС, сочетание патогенетической и симптоматической терапии.

Врачу следует обращать внимание на то, что лечебные мероприятия отличаются в острый и межприступный периоды болезни.

При острой боли необходимо в течение 1–3 дней рекомендовать пациенту постельный режим. Сразу следует начинать медикаментозную терапию в виде назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, миорелаксантов. НПВП лучше назначать в виде инъекций, т. к. при этом возрастают эффективность

препарата и скорость наступления обезболивания [4, 8]. При лечении острой боли в спине следует ожидать значительного регресса боли в течение 1–2 нед. Долгое время существовавшая установка на ограничение двигательной активности, вплоть до строгого постельного режима, в настоящее время несколько пересмотрена: при умеренной боли рекомендуется частичное ограничение, а при интенсивной боли срок постельного режима сокращается до 1–3 дней. Пациента необходимо обучить правильному двигательному поведению: как сидеть, как вставать, как идти, не носить тяжести и т. д. При неэффективности терапии в течение 1–2 нед. могут быть назначены другие препараты в оптимальных дозах. Наличие компрессионного синдрома является показанием для назначения противоишемических препаратов: антиоксидантов, антигипоксантов, вазоактивных препаратов. Вопрос о применении антидепрессантов решается индивидуально для каждого пациента. Боль, сохраняющаяся свыше 1 мес., свидетельствует о хронизации процесса или о неправильной диагностике боли в спине.

Решение об оперативном вмешательстве принимается в следующих случаях:

1. Сдавление конского хвоста с нижним парапарезом и тазовыми нарушениями.
2. Нарастающий парез.
3. Тяжелый БС, не поддающийся консервативному лечению.

Врачу при выборе метода лечения целесообразно следовать предложенному алгоритму [8]:

I. Правильная оценка БС.

Необходимо оценить продолжительность, выраженность, сопровождающие симптомы боли, наличие аффективных нарушений, степень дезадаптации, уточнить предшествующий опыт лечения.

II. Аудит патофизиологических механизмов боли.

При превалировании воспалительного компонента и симпатических болях назначают НПВП. При явлениях аллодинии – пластины с лидокаином, антиконвульсанты и антидепрессанты.

При локальном мышечном гипертонусе эффективны миорелаксанты, при миофасциальном БС – локальные инъекции местных анестетиков в триггерные точки.

При компрессии корешка целесообразно назначить местный анестетик (лидокаиновые пластины), опиоидный анальгетик и НПВП. В случае, если есть постоянная компрессия, наиболее эффективны лидокаиновые пластины, антидепрессанты и антиконвульсанты. В дальнейшем необходимо решить вопрос о хирургическом вмешательстве.

III. Стратифицированный подход к выбору анальгетического средства.

При БС умеренной (средней) или сильной выраженности не рекомендуется экспериментировать с простыми анальгетиками, следует сразу назначать препарат или комбинацию препаратов, соответствующих 2-й или 3-й ступени «лестницы ВОЗ» [6]. Это сокращает время наступления анальгетического эффекта и повышает приверженность пациента проводимому лечению.

IV. Подбор конкретного анальгетического средства и адекватной дозы препарата.

Средством первого выбора для снятия БС остаются НПВП. Эти препараты воздействуют на болевую импульсацию на всех уровнях трехнейронной афферентной передачи: от периферических ноцицепторов до таламических центров. Основным механизмом действия НПВП — ингибиро-

вание циклооксигеназы (ЦОГ-1, -2), ключевого фермента каскада метаболизма арахидоновой кислоты, приводящего к синтезу простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов [9, 10]. В связи с тем, что метаболизм ЦОГ играет главную роль в индукции боли в очаге воспаления и передаче ноцицептивной импульсации в спинной мозг, НПВП широко используются в медицинской практике. Все противовоспалительные средства оказывают противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, способны тормозить миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и агрегацию тромбоцитов, а также активно связываться с белками сыворотки крови. Различия в действии НПВП носят количественный характер, но именно они обуславливают выраженность терапевтического эффекта, переносимость и побочные эффекты у больных. С использованием НПВП связан широкий спектр побочных эффектов, риск развития которых серьезно снижает их терапевтическую ценность (прежде всего проблема негативного влияния этих препаратов на ЖКТ, развитие НПВП-гастропатии). Высокая гастротоксичность НПВП, коррелирующая с выраженностью их саногенетического действия, связана с неизбирательным ингибированием обеих изоформ ЦОГ. У больных, регулярно принимающих НПВП, опасность появления данных осложнений более чем в 4 раза выше, чем в популяции, и составляет около 0,5–1 случая на 100 пациентов. При этом, согласно многолетним статистическим данным, каждый десятый больной, у которого на фоне приема НПВП развивается ЖК-кровотечение, умирает [11]. У 20–30% больных на фоне приема НПВП при отсутствии значимого повреждения слизистой оболочки ЖКТ отмечается появление различных диспепсических симптомов: гастралгии, тошноты, чувства жжения или тяжести в эпигастрии и др. Кроме этого, к специфическим побочным эффектам НПВП относится повышение риска развития кардиоваскулярных катастроф – инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Тем не менее польза от применения НПВП в качестве эффективного и доступного средства для лечения боли в спине существенно превышает вред, связанный с риском развития опасных осложнений. Прежде всего это связано с тем, что специфические осложнения можно успешно предупреждать. Большинство побочных эффектов возникает у лиц, имеющих так называемые факторы риска: возраст старше 65 лет, наличие язвенного анамнеза (наибольшая опасность отмечается у пациентов, ранее перенесших ЖК-кровотечение), а также сопутствующий прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови [10]. Факторами риска кардиоваскулярных осложнений являются прежде всего коморбидные заболевания сердца и сосудов: ишемическая болезнь сердца, не компенсированная лечением АГ. Учет этих факторов и использование адекватных мер профилактики (назначение ингибиторов протонной помпы при риске развития НПВП-гастропатии) позволяют значительно снизить опасность развития НПВП-ассоциированных осложнений [11].

В последние годы на российском фармакологическом рынке огромное количество оригинальных лекарственных препаратов дополняется на порядок большим числом дженериков. Практикующему врачу непросто сделать выбор среди этого многообразия, учитывая агрессивную рекламу, а также обилие разнородной и порой необъективной информации. Врач при выборе НПВП должен учитывать следующее:

- быстрое наступление анальгетического эффекта;

- низкую частоту побочных явлений;
- соотношение цены и качества препаратов;
- спектр действия препаратов и различных форм их выпуска;
- фоновые заболевания пациента;
- возможность использования коротких и более длительных курсов терапии.

При подборе адекватной дозы препарата для конкретного пациента необходимо придерживаться доз, указанных в инструкции по применению лекарственных средств. Кроме этого, имеет значение ряд факторов:

- возраст и вес пациента;
- состояние его ЖКТ;
- отношение пациента к фармакотерапии.

Проведя анализ всех этапов, можно составить индивидуальный алгоритм терапии для каждого пациента. В то же время многие врачи традиционно используют ряд препаратов, которые успешно зарекомендовали себя в клинической практике.

С этой точки зрения рассмотрим два из наиболее часто назначаемых препаратов: декскетопрофен и нимесулид.

Декскетопрофена трометамол – НПВП, оказывающий анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, правовращающий энантиомер кетопрофена. Механизм действия связан с ингибированием синтеза простагландинов на уровне ЦОГ-1 и -2. Трометамоловая соль обеспечивает более быструю абсорбцию препарата в ЖКТ и достижение пика дозы, чем кетопрофен [12]. Препарат обладает выраженным анальгетическим эффектом, характерным для кетопрофена, но лишен его побочных эффектов, т. к. не содержит левовращающий изомер, терапевтически неактивный и потенциально более опасный в отношении поражения ЖКТ [13, 14]. Анальгезирующий эффект наступает через 30 мин после перорального приема, продолжительность терапевтического действия достигает 4–6 ч. При комбинированной терапии с анальгетиками опиоидного ряда декскетопрофена трометамол значительно (до 30–45%) снижает потребность в опиоидах. Максимальная концентрация в сыворотке (С_{max}) после перорального приема декскетопрофена трометамола достигается в среднем через 30 мин (15–60 мин). Одновременный прием пищи замедляет всасывание препарата. Характерен высокий уровень связывания с белками плазмы крови (99%). Среднее значение объема распределения (V_d) составляет менее 0,25 л/кг, период полураспределения – около 0,35 ч. Главным путем выведения декскетопрофена является конъюгация его с глюкуроновой кислотой с последующим выведением почками. Площади под кривой «концентрация – время» (AUC) после однократного и повторного приемов сходны, что указывает на отсутствие кумуляции препарата. Период полувыведения (T_{1/2}) декскетопрофена трометамола составляет 1,65 ч, что обеспечивает снижение риска развития побочных эффектов. Многочисленные исследования подтвердили высокую безопасность препарата и отсутствие тяжелых побочных эффектов. Вероятность развития кровотечений в верхних отделах ЖКТ при приеме декскетопрофена в 5 раз меньше, чем при приеме кеторолака [15]. В период максимально выраженного БС рекомендуется использовать инъекционной формы декскетопрофена, содержащей в 1 ампуле (2 мл) 50 мг действующего вещества. В течение 1 сут допускается 2-кратное обезболивание. Не рекомендуется использовать инъекционную форму более 2 сут, возможен переход на

таблетированные формы, но также с четким ограничением применения – не более 5 дней. На российском рынке декскетопрофен представлен препаратом Фламадекс® в инъекционной и таблетированной формах, что позволяет применять такую ступенчатую терапию. Фламадекс®, сохраняя все положительные характеристики оригинала, имеет более низкую стоимость.

При необходимости быстрого купирования БС умеренной и высокой интенсивности целесообразно парентеральное назначение препарата Фламадекс® в дозе 100–150 мг/сут в виде 2–3 внутримышечных инъекций в течение 1–2 дней с переходом на пероральный прием препарата в дозе 75 мг/сут последующие 3–5 дней.

Нимесулид – НПВП из класса сульфонамидов. Препарат используется для быстрого облегчения умеренной или выраженной острой боли, оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие [16]. Обратимо ингибирует образование простагландина E₂ как в очаге воспаления, так и в восходящих путях ноцицептивной системы, включая пути проведения болевых импульсов в спинном мозге. Снижает концентрацию короткоживущего простагландина H₂, из которого под действием простагландин-изомеразы образуется простагландин E₂. Уменьшение концентрации простагландина E₂ ведет к снижению степени активации простагландин рецепторов EP-типа, что выражается в анальгезирующих и противовоспалительных эффектах. В незначительной степени действует на ЦОГ-1, практически не препятствует образованию простагландина E₂ из арахидоновой кислоты в физиологических условиях, благодаря чему снижается количество побочных эффектов препарата. Нимесулид подавляет агрегацию тромбоцитов путем ингибирования синтеза эндопероксидов и тромбоксана A₂, ингибирует синтез фактора агрегации тромбоцитов. Он также уменьшает высвобождение гистамина и уменьшает степень бронхоспазма, вызванного воздействием гистамина и ацетальдегида [17]. Препарат ингибирует высвобождение фактора некроза опухолей альфа, обуславливающего образование цитокинов. Он способен замедлять синтез интерлейкина-6 и урокиназы, тем самым препятствуя разрушению хрящевой ткани. Блокирует синтез металлопротеаз (эластазы, коллагеназы), предотвращая разрушение протеогликанов и коллагена хрящевой ткани. Обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование токсических продуктов распада кислорода за счет уменьшения активности миелопероксидазы. Взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами, активируя их путем фосфорилиции, что также усиливает противовоспалительное действие препарата. Благодаря высокой биодоступности уже через 30 мин после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~50% от пиковой, и отмечается отчетливый обезболивающий эффект. Через 1–3 ч наступает пик концентрации препарата, и, соответственно, развивается максимальное анальгетическое действие [18]. Препарат эффективен как при кратковременном купировании острой дорсалгии, так и при длительном многомесячном лечении хронического БС. Нимесулид превосходит по своей переносимости традиционные НПВП, поскольку относительно редко вызывает диспепсию и другие осложнения со стороны ЖКТ. Таким образом, при использовании нимесулидов минимизируются частота таких распространенных побочных явлений, как язвы верхнего отдела ЖКТ и лекарственные поражения печени, а также кардиотоксический эффект, которым «отягощены» некоторые высокоселективные НПВП [19]. Необходимости в корректировке дозы у пациентов с легкой и умерен-

ФЛАМАДЕКС®

Просто сильнее



Реклама

- Новое поколение НПВП
- Более мощный анальгетический эффект*

МНН: декскетопрофен

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг / 2 мл. №5,
таблетки 25 мг №10

Информация для специалистов здравоохранения.

Регистрационный номер: ЛП - 002805 от 12.01.15 г. ЛП-003279 от 27.10.2015 г.
Для медицинских конференций.

* Эффективность и переносимость парентерального декскетопрофена после хирургического вмешательства по поводу межпозвонковой грыжи. Р. Т. Jamdade, 1, А. Porwal, 2011



ной формами почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) нет, при лечении пожилых пациентов необходимость корректировки суточной дозы определяется врачом исходя из возможности взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Фармакологический рынок России насыщен лекарственными средствами из класса НПВП, причем десятки оригинальных препаратов, существенно отличающихся по своим фармакологическим свойствам, дополняются множеством дженериков. Широкий выбор НПВП предоставляет лечащему врачу прекрасную возможность индивидуального подбора лекарства с учетом особенностей пациента и клинической ситуации. Дженерическим препаратом нимесулида для лечения боли в спине является Немулес[®] производства компании «Сотекс». В недавнем исследовании подтвержден высокий эффект препарата у пациентов с остеоартрозом, не уступающий анальгетическому, противовоспалительному эффекту, позитивному влиянию других оригинальных препаратов на лабораторные признаки воспаления. При этом частота побочных эффектов при применении препарата Немулес[®] достоверно не отличается от частоты побочных эффектов других НПВП. Побочные эффекты препарата Немулес[®] нерезко выражены и в большинстве случаев не требуют отмены препарата [20]. В терапии дорсопатий препарат также подтвердил высокую эффективность: у 60% пациентов после применения препарата Немулес[®] отмечались полный регресс БС и значительная положительная динамика клинической симптоматики при объективном обследовании [21].

Немулес[®] принимают внутрь, по 1 пакетик (100 мг

нимесулида) 2 р./сут. Препарат рекомендуется принимать после еды. Содержимое пакетика высыпая в стакан и растворяют примерно в 100 мл теплой воды. Приготовленный раствор хранению не подлежит.

Однако купировать боли в спине с помощью только одного препарата удается далеко не во всех случаях, поэтому в настоящее время *главный принцип лечения боли в спине – рациональная полифармакотерапия*.

Одной из наиболее эффективных схем ступенчатой терапии с учетом патофизиологических механизмов боли, механизма действия и фармакокинетики препаратов является последовательное использование препаратов Фламадекс[®] и Немулес[®]. При умеренной или выраженной боли применяют: в 1-й день – Фламадекс[®] 50 мг 2–3 раза в/м, во 2-й день – 50 мг 2 раза в/м и 1 раз перорально. С 3-го по 5-й день назначают препарат внутрь в суточной дозе 75 мг, при наличии БС с 6-го дня – Немулес[®] в суточной дозе 200 мг.

Пациентам, у которых сохраняется боль в течение 4 нед. лечения, необходимы повторный скрининг на маркеры потенциально опасных заболеваний, а также определение признаков аффективных расстройств и коррекция терапии с учетом выявленных нарушений.

Таким образом, особенности терапии боли в спине основываются на знании механизмов и причин боли, адекватном выборе методов лечения с акцентом на раннем обезболивании с использованием современных лекарственных средств.

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



Российское общество по изучению головной боли



ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии»



Медицинское общество специалистов по дисфункциональным неврологическим расстройствам и нейростоматологии боли

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Выражаем вам свою признательность и приглашаем принять участие в 1-й Национальной научно-практической конференции

«Дисфункциональные неврологические и нейростоматологические расстройства в общеклинической практике»,

которая состоится 29–30 сентября 2017 года

по адресу: г. Москва, ул. Смоленская, д. 5, конференц-залы гостиницы «Золотое Кольцо»

В конференции примут участие и выступят с докладами ведущие специалисты Российской Федерации и ближнего зарубежья по проблеме дисфункциональных неврологических и нейростоматологических расстройств.

К участию в конференции приглашаются врачи различных специальностей: неврологи, терапевты, стоматологи, физиотерапевты и врачи семейной медицины. Предполагаемое количество участников конференции – 300 человек. Научно-практическая конференция будет аккредитована Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Все участники смогут получить свидетельство об участии в научно-практической школе с указанием индивидуального кода подтверждения и количества зачетных единиц (кредитов НМО) в рамках реализации модели основных принципов непрерывного медицинского образования.

Открыта электронная регистрация участников конференции – <http://www.medi-kon.ru>.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Головная боль напряжения.
- Мигрень.
- Лицевая боль.
- Невралгия тройничного нерва.
- Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава.
- Актуальные вопросы нейростоматологии.
- Абдоминалгии и кардиалгии.
- Синдром раздраженного кишечника.
- Суставные боли.
- Боль в спине.
- Миофасциальный болевой синдром.
- Хроническая тазовая боль.
- Дисфункциональные неврологические расстройства у детей и подростков.
- Дисфункциональные неврологические расстройства у мужчин и женщин.

- Фибромиалгия.
- Инсомнии и дисфункциональные неврологические расстройства.
- Инсульт и дисфункциональные неврологические расстройства.
- Эпилепсия и дисфункциональные неврологические расстройства.
- Полинейропатии и дисфункциональные неврологические расстройства.
- Рассеянный склероз и дисфункциональные неврологические расстройства.
- Дисфункциональные неврологические расстройства при хронической ишемии головного мозга.

Технический организатор конференции – ООО «МЕДИКОН»

- Головокружение и дисфункциональные неврологические расстройства.
- Болезнь Паркинсона и дисфункциональные неврологические расстройства.
- Когнитивные расстройства и дисфункциональные неврологические расстройства.
- Депрессивно-тревожные состояния в структуре дисфункциональных неврологических расстройств.
- Фармакотерапия при дисфункциональных неврологических расстройствах.
- Актуальные вопросы профилактики при дисфункциональных неврологических расстройствах.
- Актуальные вопросы медицинской реабилитации при дисфункциональных неврологических расстройствах.
- Организация медицинской помощи при дисфункциональных неврологических расстройствах.

Педиатрические аспекты мигрени в современной международной классификации головных болей III beta (2013)

К.М.Н. Ю.Е. Нестеровский, профессор Н.Н. Заваденко

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Головные боли (ГБ) являются одним из наиболее распространенных болевых синдромов у детей и подростков. В случаях первичных ГБ постановка диагноза основывается только на особенностях клинической картины. В детском возрасте каждый диагностический признак имеет существенное значение для постановки правильного клинического диагноза, что наглядно показывают исследования, посвященные сравнению точности диагностики установленной формы ГБ и вероятного диагноза. В современной международной классификации ГБ (2013 г.) особое внимание уделяется диагностическим критериям мигрени у детей. Предложены диагностические критерии для эпизодических синдромов, являющихся эквивалентами мигрени в детском возрасте, которые в настоящее время рассматриваются как состояния, не предшествующие мигрени, а связанные с мигренью. Дискутабельными остаются вопросы продолжительности мигренозного приступа у детей и диагностических критериев таких редких форм мигрени, как дисфреническая мигрень и синдром Алисы в Стране чудес. Помимо традиционных групп препаратов, применяемых для профилактической терапии мигрени, у детей нутрицевтики являются альтернативным вариантом лечения. В многочисленных исследованиях показана эффективность применения препаратов магния в профилактическом лечении мигрени у детей.

Ключевые слова: мигрень, дети, подростки, диагностика, современная классификация, эквиваленты мигрени, профилактическая терапия, магний.

Для цитирования: Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н. Педиатрические аспекты мигрени в современной международной классификации головных болей III beta (2013) // PMJ. 2017. № 13. С. 973–978.

ABSTRACT

Pediatric aspects of migraine in the modern international classification of headaches III beta (2013)

Nesterovsky Yu.E., Zavadenko N.N.

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

Headaches are the most common pain syndromes in children and adolescents. In cases of primary headaches, the diagnosis is based only on the characteristics of the clinical picture. In childhood, each diagnostic feature is essential for establishing the correct clinical diagnosis, which is clearly shown by studies comparing the accuracy of diagnosis of the established form of headache and a probable diagnosis. In the modern international classification of headaches (2013), special attention is paid to the diagnostic criteria of migraine in children. Diagnostic criteria for episodic syndromes equivalent to migraine in childhood are proposed, these syndromes are currently considered as conditions associated with migraine. The questions of the duration of the migraine attack in children and the diagnostic criteria for such rare forms of migraine as dysfrenic migraine and Alice's in Wonderland syndrome remain discussible. In addition to traditional groups of drugs used for preventive treatment of migraine in children, nutraceuticals are used as an alternative treatment. Numerous studies have shown the effectiveness of magnesium preparations in the prophylactic treatment of migraine in children.

Key words: migraine, children, adolescents, diagnosis, modern classification, migraine equivalents, preventive therapy, magnesium.

For citation: Nesterovsky Yu.E., Zavadenko N.N. Pediatric aspects of migraine in the modern international classification of headaches III beta (2013) // RMJ. 2017. № 13. P. 973–978.

Головные боли (ГБ) у детей, как и у взрослых являются наиболее распространенными болевыми синдромами наряду с болями в животе и болями роста костей. По данным литературы, распространенность ГБ у детей возрастает от 20% в дошкольном возрасте до 80% у подростков и молодых взрослых. При этом у детей доминируют первичные ГБ: мигрень встречается у 10,6% (у 15–20% – мигрень с аурой (МА), у 75–80% – мигрень без ауры (МО), хроническая мигрень – у 1%), головные боли напряжения (ГБН) эпизодические – у 4,7–24,6%, хронические – у 0,1–1,6% [1].

В случаях первичных ГБ постановка диагноза основывается на особенностях клинической картины, и какие-либо инструментальные методы исследований не позволяют под-

твердить диагноз. В связи с этим оценка каждого клинического симптома приобретает особую значимость. В 1-й редакции международной классификации головных болей (МКГБ) 1988 г. диагностические критерии различных форм ГБ не имели различий между взрослыми и детьми. В последующем был накоплен достаточный материал по особенностям клинических проявлений ГБ у детей и подростков, что позволило внести уточнения в диагностические критерии и нашло отражение во 2-й редакции МКГБ 2004 г. Последняя редакция МКГБ III beta 2013 г. [2] также содержит модифицированные критерии, адаптированные для детского возраста. Особенно это касается мигрени у детей.

Данные о частоте встречаемости мигрени в детской популяции сильно зависят как от возраста больных, так и от

применяемых диагностических критериев. По данным литературы, распространенность мигрени у детей и подростков варьирует от 5,9% до 82%, притом что среди взрослого населения она составляет 17% у женщин и 5,6% у мужчин [3, 4].

Важным является то, что наряду с диагностированной мигренью у детей в научных публикациях довольно часто применяется термин «вероятная мигрень». Диагноз вероятной мигрени ставится в том случае, когда особенности клинической картины не полностью соответствуют принятым диагностическим критериям мигрени. Распространенность вероятной мигрени считается такой же, как и подтвержденных истинных форм мигрени, хотя диагностические критерии вероятной мигрени имеют менее четкие формулировки [5]. Так, по диагностическим критериям МКГБ IIIb, постановка диагноза вероятной мигрени возможна, если характеристики приступа удовлетворяют всем критериям для МА или МО, кроме любого одного. Чаще всего этой недостающей характеристикой является количество приступов, зафиксированных у пациента, или время продолжительности каждого приступа.

L. Albers et al. [6] обследовали 783 пациента с ГБ в возрасте 12–18 лет. Диагноз ГБН был установлен у 44,6% (у 55,38% – диагностированная ГБН, у 44,62% – вероятная ГБН), диагноз мигрени – у 34,7% (диагностированная мигрень – у 65,31%, вероятная мигрень – у 34,69%). Через 7 мес. пациенты были обследованы повторно, и диагноз мигрени был подтвержден в 76,9% случаев, в то время как диагноз мигрени в группе вероятной мигрени был подтвержден только в 44,7% случаев. Похожая картина отмечалась и для ГБН: диагностированная ГБН подтверждена через 7 мес. у 69,7%, а в группе вероятной ГБН – только у 46,1% больных. Эти данные указывают на достаточно высокую достоверность диагностических критериев для истинных форм ГБН и мигрени, а также на то, насколько важным для постановки правильного диагноза является отсутствие хотя бы одного диагностического признака в случае вероятного диагноза [6].

Диагностические критерии мигрени в детском возрасте

Основная дискуссия о диагностических критериях мигрени в детском возрасте в основном касается двух ее характеристик: продолжительность приступа ГБ и ее локализация – односторонняя или двухсторонняя. В МКГБ IIIb по сравнению с МКГБ II продолжительность приступа ГБ у детей увеличена с 1 до 2 ч, т. к. за прошедшее между их изданием время не было собрано убедительных данных в пользу достоверности более короткой продолжительности приступа. При этом в публикациях встречаются указания на то, что у детей, в отличие от взрослых пациентов, у которых продолжительность приступа должна быть от 4 ч, часто отмечаются приступы продолжительностью <2 ч, а у пациентов младшего возраста – <1 ч. Так, по данным исследований, от 11% до 81% детей с мигренью имеют продолжительность ГБ менее 2 ч, а от 8 до 25% имеют головную боль <1 ч [7–10]. В другом исследовании продолжительность диагностированных приступов МО у детей и подростков составила от 5 до 45 мин [11].

Большой интерес представляют данные M.V. Francis [11] – результаты обследования 1402 детей с ГБ, полностью соответствующие диагнозу МО, но отличающиеся тем, что продолжительность ГБ была <1 ч. Так, продолжительность ГБ у 8% (112) составила 5–15 мин, у 15% (211) – 15–30 мин, у 77% (1079) – 30–45 мин. Всегда односто-

ронная локализация отмечалась у 32% (448), двухсторонняя – у 56% (785), односторонняя, переходящая в двухстороннюю, – у 12% (169). По описаниям пациентов пульсирующий характер ГБ имел место у 37% (518), неппульсирующий – у 44% (617), не смогли объяснить свои ощущения 19% (267) пациентов. Сопутствующие симптомы в виде тошноты отмечались у 18% (252) больных, рвота – у 14% (196), фонофобия – у 63% (883), фотофобия – у 57% (798) [11].

В другом исследовании также было отмечено, что пульсирующий характер ГБ при мигренозном приступе, входящий в диагностические критерии мигрени МКГБ IIIb, у детей встречается редко и появляется в основном в подростковом возрасте [12].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у детей основные признаки мигренозного приступа могут сильно варьировать, что затрудняет диагностику, и для постановки правильного диагноза требуются наблюдение за пациентом и анализ совокупности отдельных симптомов на протяжении нескольких приступов. Именно такой подход применяется в МКГБ IIIb, где для постановки диагноза необходимо наличие определенного количества приступов. Так, для МО необходимо 5 атак, а для МА – 2 атаки [2].

Еще одной важной особенностью у детей и подростков являются пароксизмальные состояния, расцениваемые как эквиваленты мигренозного приступа. В МКГБ II они относились к группе синдромов – предшественников мигрени в детском возрасте, но исследования последних лет показали, что такие состояния, как абдоминальная мигрень, синдром циклических рвот, доброкачественное пароксизмальное головокружение могут не только предшествовать появлению мигрени, но и отмечаться у пациентов с уже диагностированной формой мигрени. В МКГБ IIIb мигренозные эквиваленты определяются как эпизодические синдромы, которые могут быть связаны с мигренью [2]. Приводим описание и диагностические критерии мигренозных эквивалентов у детей.

Синдром циклических рвот

Описание: повторяющиеся эпизодические приступы интенсивной тошноты и рвоты, обычно стереотипные для данного пациента и возникающие с предсказуемой периодичностью. Приступы могут сопровождаться бледностью и вялостью. Между приступами какие-либо симптомы патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отсутствуют.

Диагностические критерии:

A. Не менее 5 приступов интенсивной тошноты и рвоты, соответствующих критериям B и C.

B. Стереотипные у отдельного пациента и повторяющиеся с предсказуемой периодичностью.

C. Все следующее:

- тошнота и рвота происходят не реже 4 раз в час;
- приступ длится ≥ 1 ч и до 10 дней;
- межприступный интервал – ≥ 1 нед.

D. Между приступами каких-либо симптомов ЖКТ-нарушений не отмечается.

E. Анамнез, результаты обследований не выявляют другого заболевания ЖКТ.

Абдоминальная форма мигрени

Описание: идиопатическое расстройство, наблюдаемое главным образом у детей, в виде повторяющихся приступов боли в животе по средней линии, умеренной или выраженной интенсивности, сопровождающееся вазомотор-

ными симптомами, тошнотой и рвотой длительностью 2–72 ч и нормальным состоянием в межприступный период. Появление ГБ во время этих эпизодов не характерно.

Диагностические критерии:

А. Не менее 5 приступов боли в животе, соответствующих критериям В–D.

В. Боль имеет по меньшей мере 2 из следующих 3-х характеристик:

- положение по средней линии, параумбиликально или без четкой локализации;
- боль тупая или носит неопределенный характер;
- умеренная или сильная интенсивность.

С. Во время приступа наличие по крайней мере 2-х из следующих симптомов:

- анорексия;
- тошнота;
- рвота;
- бледность.

D. Продолжительность приступа – 2–72 ч при отсутствии лечения или безуспешном лечении.

Е. Между приступами каких-либо симптомов ЖК-нарушений не отмечается.

Г. Анамнез, результаты обследований не выявляют другого заболевания ЖКТ.

Доброкачественное пароксизмальное головокружение

Описание: расстройство, характеризующееся повторяющимися кратковременными приступами головокружения, возникающее спонтанно и проходящее самостоятельно, возникающее у здоровых детей.

Диагностические критерии:

А. Не менее 5 приступов, соответствующих критериям В и С.

В. Головокружение возникает спонтанно, максимально выражено в начале приступа и проходит самостоятельно через минуты или часы и не сопровождается потерей сознания.

С. По меньшей мере 1 из следующих связанных симптомов или признаков:

- нистагм;
- атаксия;
- рвота;
- бледность;
- ощущение боязни.

D. В межприступный промежуток отсутствие патологии в неврологическом статусе, при аудиометрии и исследовании вестибулярной функции.

Е. Анамнез, результаты обследований не выявляют другого заболевания, способного вызывать схожую клиническую картину.

Примечания:

1. Маленькие дети не могут описать состояние головокружения. У маленьких детей эпизодические периоды нарушения равновесия и неустойчивости, замечаемые родителями, могут быть истолкованы как эпизоды головокружений.

2. Должны быть исключены опухоли задней черепной ямки, эпилептические пароксизмы, заболевания вестибулярной системы.

Доброкачественный пароксизмальный тортиколиз

Описание: повторяющиеся эпизоды наклона головы в одну сторону, возможно, с небольшим поворотом, которые проходят спонтанно. Возникают у младенцев и ма-

леньких детей на первом году жизни.

Диагностические критерии:

А. Периодические приступы, возникающие у маленького ребенка, соответствующие критериям В и С.

В. Наклонение головы в любую сторону, с небольшим поворотом или без него, самопроизвольно исчезающее через несколько минут или несколько дней.

С. По меньшей мере 1 из следующих связанных симптомов или признаков:

- бледность;
- повышенная возбудимость, раздражительность;
- недомогание;
- рвота;
- атаксия.

D. Отсутствие неврологической патологии между приступами.

Е. Отсутствие заболевания, вызывающего схожую клиническую картину.

Примечания:

1. Приступы, как правило, повторяются ежемесячно.

2. Атаксия более вероятна у детей старшего возраста в затрагиваемой возрастной группе.

Комментарии: голова ребенка может быть возвращена в нейтральное положение во время приступа, при этом определяется легкое сопротивление, но оно может быть преодолено.

Дифференциальный диагноз: гастроэзофагеальный рефлюкс, идиопатическая торсионная дистония и сложный парциальный эпилептический приступ. Особое внимание следует уделять области задней черепной ямки и краниоцервикальному соединению, при врожденных или приобретенных поражениях которых может возникать тортиколиз. Необходимы тщательный сбор анамнеза и наблюдение за такими пациентами.

В исследование по распространенности мигренозных эквивалентов у детей [13] было включено 1134 пациента с хроническими ГБ: у 73,2% была диагностирована мигрень, у 26,8% – ГБН. Мигренозные эквиваленты были диагностированы у 70,3% пациентов. Абдоминальная мигрень была выявлена у 48,9%, синдром циклических рвот – у 6,6%, доброкачественное пароксизмальное головокружение – у 6,1%, доброкачественный пароксизмальный тортиколиз – у 0,4%. Часто имелись боли в конечностях (43,9%) и непереносимость вестибулярных нагрузок (40,5%). Авторы пришли к выводу, что мигренозные эквиваленты являются не столько предшественниками мигрени в детском возрасте, сколько частью мигренозного симптомокомплекса. На это указывают высокая корреляция частоты приступов мигрени и мигренозных эквивалентов. Имеются общие механизмы патогенеза в виде нарушений обмена серотонина в центральных нейромедиаторных системах, влияющих на повышенную болевую чувствительность как при мигрени, так и при других функциональных расстройствах (боли в животе, непереносимость вестибулярных нагрузок). С учетом того, что у детей с мигренозными эквивалентами частота приступов мигрени выше, у таких пациентов чаще встает вопрос о назначении профилактической терапии, оказывающейся эффективной как для мигрени, так и для ее эквивалентов. Авторы считают, что добавление наличия эквивалентов мигрени в диагностические критерии может быть полезным для более четкой диагностики ГБ [13].

По данным литературы, примерно 40% синдромов головокружений у детей предпубертального возраста счи-

таются связанными с мигренью [14].

В дополнение к основным формам эквивалентов мигрени в МКГБ IIIb также приведены инфантильные колики, альтернирующие гемиплегии детского возраста и вестибулярная мигрень.

Инфантильные колики

Описание: эпизоды чрезмерного, частого плача ребенка, который, как представляется, является здоровым и сытым.

Диагностические критерии:

A. Периодические эпизоды повышенной возбудимости, раздражительности или плача от рождения до 4-месячного возраста, соответствующие критерию B.

B. Оба варианта:

- эпизоды длятся ≥ 3 ч в день;
- эпизоды возникают ≥ 3 дней в неделю в течение ≥ 3 нед.

C. Исключены другие заболевания со схожей клинической картиной.

Комментарии: младенцы с коликами имеют более высокую вероятность развития мигрени в старшем возрасте. Было обнаружено, что у матерей с мигренью в 2,5 раза больше шансов иметь детей с коликами, чем у матерей без мигрени. А у отцов с мигренью вероятность рождения ребенка с коликами была выше в 2 раза.

Альтернирующие гемиплегии детского возраста

Описание: приступы гемиплегии с вовлечением каждой из сторон попеременно, связанные с прогрессирующей энцефалопатией, другими пароксизмальными состояниями и умственными нарушениями.

Диагностические критерии:

A. Периодические приступы гемиплегии, чередующиеся между двумя сторонами тела и соответствующие критериям B и C.

B. Начало до 18 мес.

C. Наличие по меньшей мере 1 другого пароксизмального состояния, связанного или нет с приступами гемиплегии (например, короткие периоды тонического напряжения, дистонические позы, хореоатетойдные движения, нистагм или другие аномалии двигательного аппарата) и/или вегетативными нарушениями.

D. Признаки психического и/или неврологического дефицита.

E. Отсутствие другого заболевания со схожей клинической картиной.

Комментарий: относится к гетерогенным нейродегенеративным заболеваниям. Связь с мигренью предполагается по особенностям схожести клинических проявлений. Необходимо исключение эпилепсии. Часто (в 70% случаев) вызывается мутациями в гене ATR1A3.

Вестибулярная мигрень

Диагностические критерии:

A. Не менее 5 эпизодов, соответствующих критериям C и D.

B. Пациент страдает или имел в анамнезе МА или МО.

C. Вестибулярные симптомы умеренной или тяжелой интенсивности длительностью от 5 мин до 72 ч.

D. По меньшей мере 50% эпизодов связаны с одним из следующих 3-х непостоянных признаков:

1. Головная боль, имеющая по крайней мере 2 из следующих 4-х характеристик:

- односторонняя локализация;

- пульсирующий характер;
 - умеренная или сильная интенсивность;
 - усиливающаяся от обычной физической активности.
2. Фотофобия и фонофобия.

3. Визуальная аура.

E. Нет других диагнозов или вестибулярных расстройств, способных объяснить появление указанных симптомов.

Другим важным критерием описания мигрени у детей, пока не нашедшим своего применения в диагностических критериях МКГБ IIIb, за исключением гемиплегической формы мигрени, является наличие отягощенного семейного анамнеза по мигрени. T. Eidlitz-Markus et al. [15] обследовали 344 ребенка с мигренью. Была выявлена достоверная связь между возрастом дебюта мигрени и наличием отягощенного семейного анамнеза по мигрени. Так, средний возраст начала мигрени у пациентов с отрицательной родительской историей составил $10,48 \pm 3,39$ года, у пациентов с одним родителем с мигренью – $8,84 \pm 3,72$ года, у пациентов, у которых оба родителя страдали мигренью, – $7,32 \pm 3,22$ года ($p < 0,001$). Также длительность приступов мигрени (в часах) была значительно выше у пациентов, у которых хотя один член семьи страдал мигренью, чем у лиц без отягощенной семейной истории ($p = 0,026$) [15].

В большом количестве публикаций отмечается тесная связь между наличием мигрени и тревожными и депрессивными расстройствами как во взрослом, так и в детском возрасте. Известно, что наличие тревожных расстройств способно утяжелять течение мигрени и играет важную роль в переходе мигрени в хроническую форму. Некоторые авторы предполагают наличие тесной патологической нейробиологической основы в генезе возникновения обоих этих состояний, включая генетическую предрасположенность [16, 17]. Необходимо проведение дополнительных исследований, чтобы определить влияние наличия тревожных и депрессивных расстройств на манифестацию мигрени у детей и подростков.

Существуют также редкие эпизодические синдромы мигрени, встречающиеся в детском возрасте, не включенные в МКГБ IIIb. К таким синдромам относятся дисфреническая мигрень (*acute confusional migraine*) и синдром Алисы в Стране чудес.

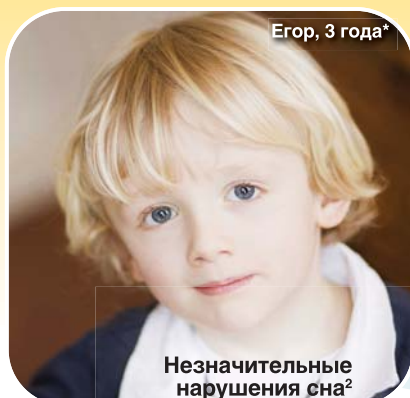
Дисфреническая мигрень почти исключительно наблюдается в старшем детском и подростковом возрасте и характеризуется эпизодами спутанности сознания, дезориентацией, нарушением интеллектуальных функций, при этом могут быть галлюцинации, фобии, состояние психомоторного возбуждения. Они могут сопровождаться ГБ или не сопровождаться. Также отмечается полная или частичная амнезия этого эпизода, и приступы, как правило, купируются с наступлением сна. Считается, что это одна из самых редких форм мигрени [18].

Синдром Алисы в Стране чудес – состояние, которое сопровождается выраженной визуальной аурой в виде искажения размеров объектов (например, микропсия или макропсия) или нарушением ощущения времени (чувство повышенной или пониженной скорости движения объектов, речи или звуков), обычно не сопровождается ГБ, но возникает у людей, страдающих мигренью или имеющих отягощенный семейный анамнез по мигрени [19].

Лечение

Важным является вопрос выбора терапии мигрени в

МАГНЕ В₆® — повышает уровень магния уже через 2 часа.¹



Курс Магне В₆® продолжительностью 1 месяц² помогает устранить дефицит магния и связанные с ним симптомы^{2, 3}

Магне В₆® ампулы: раствор для приема внутрь для детей от 1 года²



Рег. уд. ЛСР-007053/09

- обеспечивает быстрое повышение уровня магния в плазме крови (в течение 2-3 часов)¹
- возможность более точного дозирования⁴
- простой способ применения — разведение раствора в воде для приема внутрь
- имеет приятный запах карамели²
- не содержит сахара²

Магне В₆® форте для детей от 6 лет²



Рег. уд. ЛСР-№013203/02

Удобная форма приема — одна таблетка вместо двух⁵

1. Магне В6 в форме раствора обеспечивал повышение уровня магния в плазме крови в течение 2–3 часов в исследовании. Громова О.А. и соавт. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. Фарматека. 2009; 10: 43–47. 2. Симптомы, указывающие на возможный дефицит магния. Инструкция по медицинскому применению Магне В₆® (ампулы). 3. Роговицина О.Р. и соавт. Магне-В6 в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей // Нервные болезни. 2005. №3 С.26-29. 4. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии 2012; 7(1):54-62. 5. В отличие от формы приема Магне В₆® №50. *Данные пациентов изменены.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Магне В₆®. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: магния лактат, магния пидолат, пиридоксина гидрохлорид. **Показания к применению:** установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая почечная недостаточность, детский возраст до 1 года, одновременный прием леводопы. **Способ применения и дозы:** взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Детям старше 1 года (масса тела более 10 кг) 1-4 ампулы. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды; перед приемом растворяют в ½ стакана воды. **Применять с осторожностью** при умеренной степени почечной недостаточности. **Нежелательные эффекты:** аллергические реакции, диарея, боли в животе. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В6® форте.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Действующие вещества:** магния цитрат, пиридоксина гидрохлорид. **Показания к применению:** установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, тяжелая почечная недостаточность, фенилкетонурия, возраст до 6 лет, наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы, одновременный прием леводопы. **Способ применения и дозы.** Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды, запивая стаканом воды. **Применять с осторожностью** при умеренной степени почечной недостаточности. **Нежелательные эффекты:** аллергические реакции, диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм. SARU.MGP:17.05.0653

Реклама

SANOFI

Материал для специалистов здравоохранения. Подготовлен при поддержке Санofi Россия, АО «Санofi Россия», 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7 495 721 14 00. Факс: +7 495 721 14 11. www.magneb6.ru. Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

детском возрасте. При купировании приступа мигрени отдается предпочтение простым нестероидным противовоспалительным препаратам (парацетамол и ибупрофен), которые обладают высокой эффективностью и относительно безопасны в возрастных дозировках.

Назначение профилактической терапии показано детям и подросткам, у которых мигренозные приступы возникают достаточно часто или ГБ имеет высокую интенсивность. В таких случаях тяжесть течения мигрени оправдывает ежедневный прием лекарственных препаратов. Целями профилактической терапии должны быть уменьшение частоты появления ГБ, предупреждение трансформации в хроническую ежедневную ГБ и уменьшение сопутствующих мигренозному приступу симптомов. Большинство специалистов считают, что для назначения профилактической терапии ребенок должен испытывать как минимум 1 приступ ГБ в неделю или 3–4 приступа в месяц, а также интенсивную ГБ продолжительностью больше 48 ч, даже если такие приступы являются редкими [20]. Дополнительными критериями назначения профилактической терапии являются неэффективность препаратов для купирования мигренозного приступа, а также факты того, что они плохо переносятся, вызывают побочные эффекты, противопоказаны или имеет место злоупотребление такими лекарственными средствами.

Для профилактики мигрени у детей применяются противоэпилептические препараты (вальпроевая кислота, топирамат), антидепрессанты (амитриптилин), блокаторы кальциевых каналов (флунаризин), антигистаминные препараты с антисеротонинэргическим действием (ципрогептадин, пизотифен), неселективные бета-блокаторы (пропранолол). Нутрицевтики (рибофлавин) являются альтернативным вариантом профилактического лечения мигрени у детей и могут быть предложены родителям, которые не соглашаются на прием традиционных лекарственных препаратов [21].

Имеются публикации, посвященные эффективности препаратов магния для профилактики мигрени у взрослых пациентов [22, 23]. По результатам исследований у детей с мигренью был выявлен дефицит магния [24, 25]. В одном из них была доказана эффективность приема оксида магния в дозе 9 мг/кг/сут у детей с мигренью в возрасте 3–17 лет в виде урежения и уменьшения интенсивности приступов ГБ по сравнению с группой плацебо [25].

Публикации последних лет подтверждают высокую эффективность применения препаратов магния как у больных с первичными ГБ, так и у пациентов с функциональными расстройствами [23, 26]. Это объясняется значимой ролью магния в различных биологических процессах в организме человека. Магний является кофактором и активатором таких ферментов, как энзолаза, щелочная фосфатаза, карбоксилаза, гексокиназа и др. (более 300 ферментов). Ионы магния стабилизируют молекулы субстрата, нейтрализуют отрицательный заряд субстрата, активного центра фермента, способствуют поддержанию третичной и четвертичной структур белковой молекулы фермента, облегчают присоединение субстрата к ферменту и тем самым улучшают протекание химических реакций. Магний способствует устойчивости структуры клетки в процессе роста, принимает участие в процессе регенерации клеток организма. Установлено участие магния в фосфорном и углеводном обмене, синтезе белков, передаче нервно-мышечного импульса по средствам поддержания электриче-

ского потенциала мембран. Магний участвует в регуляции механизмов торможения в ЦНС, метаболизме катехоламинов, регуляции гормонов [27]. Участие магния в регуляции обмена катехоламинов может объяснить положительное действие препаратов магния при лечении тревожных расстройств.

Говоря о фармакотерапевтическом восполнении магния в педиатрической практике, следует отметить, что особую важность приобретают:

- высокий уровень биодоступности;
- надежность и безопасность лекарственного препарата, подтвержденная опытом применения в рутинной клинической практике;
- изученная и предсказуемая фармакокинетика;
- наличие удобной для приема детьми лекарственной формы препарата;
- возможность назначения препарата у детей младшего возраста.

В этой связи среди препаратов магния, зарегистрированных на территории Российской Федерации, нельзя не упомянуть препарат Магне В₆. Согласно данным e-library, Магне В₆ проверен в 50 исследованиях с участием более 9 тыс. пациентов, в т. ч. в 6 наблюдательных исследованиях в педиатрической практике. Кроме того, для детей с 1 года существует специальная питьевая форма Магне В₆ (пидолат + лактат магния), прием которой позволяет повысить уровень магния в плазме крови уже через 2 ч [28]. Аналогов такой питьевой формы магния из доступных в России нам неизвестно.

Широкий спектр эффективного применения препаратов магния приобретает еще большее значение в педиатрической практике, когда имеются существенные ограничения в выборе препаратов для профилактической терапии первичных ГБ из-за возрастных ограничений. С исследовательской же точки зрения интерес представляет проведение дальнейших фундаментальных исследований в этой области для более полного понимания разнообразных фармакодинамических аспектов воздействия препаратов магния на клетки ЦНС для более широкого применения данных препаратов в клинической практике.

Литература

1. Abu-Arefeh I., Russell G. Prevalence of headache and migraine in school children // *BMJ*. 1994. Vol. 309. P. 765–769.
2. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia*. 2013. Vol. 33(9). P. 629–808.
3. Bigal R.B., Arruda M.A. Migraine in pediatric population-evolving concepts // *Headache*. 2010. Vol. 50(7). P. 1130–1143.
4. Ozge A., Termine C., Antonaci F. et al. Overview of diagnosis and management of pediatric headache: part 1: diagnosis // *J Headache Pain*. 2011. Vol. 12. P. 13–23.
5. Assadi M., Zerafati G., Velazquez Y., Leone P. The phenotypic differences between definite migraine and probable migraine in teenage girls // *J Pediatr Neurol*. 2013. Vol. 11. P. 171–175.
6. Albers L., Straube A., Landgraf M.N. et al. High diagnostic stability of confirmed migraine and confirmed tension-type headache according to the ICHD-3 beta in adolescents // *J Headache Pain*. 2014. Vol. 15. P. 36–40.
7. Mortimer M.J., Kay J., Jaron A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics // *Cephalalgia*. 1992. Vol. 12. P. 238–243.
8. Maytal J., Young M., Schechter A., Lipton R.B. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria // *Neurology*. 1997. Vol. 48. P. 602–607.
9. Winner P., Hershey A.D. Diagnosing migraine in the pediatric population // *Curr Pain Headache Rep*. 2006. Vol. 10. P. 363–369.
10. Cuvellier J.C., Donnet A., Guegan-Massardier E. et al. Clinical features of primary headache disorders in children: a multicenter hospital based study in France // *Cephalalgia*. 2008. Vol. 28. P. 1145–1153.
11. Francis M.V. Brief migraine episodes in children and adolescents – a modification to International Headache Society pediatric migraine (without aura) diagnostic criteria // *Springer Plus*. 2013. Vol. 2. P. 77–82.

Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс – на безопасность

К.М.Н. Е.В. Довгань

ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница»

РЕЗЮМЕ

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основой терапии целого ряда заболеваний. Следует отметить, что к группе НПВП относятся несколько десятков препаратов, различающихся между собой по химической структуре, фармакокинетике, фармакодинамике, переносимости и безопасности. В связи с тем что многие НПВП обладают сопоставимой клинической эффективностью, именно профиль безопасности препарата и его переносимость на сегодняшний день выходят на передний план среди наиболее значимых характеристик НПВП. В данной работе приводятся результаты наиболее крупных клинических исследований и метаанализов, в которых изучалось негативное влияние НПВП на пищеварительную, сердечно-сосудистую системы и почки. Особое внимание уделено механизму развития выявленных нежелательных лекарственных реакций.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, безопасность, циклооксигеназа, микросомальная ПГЕ2 синтетаза, гастро-токсичность, кардиотоксичность, оксикамы, коксибы.

Для цитирования: Довгань Е.В. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс – на безопасность // РМЖ. 2017. № 13. С. 979–985.

ABSTRACT

Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: focus on safety
Dovgan E.V.

Smolensk Regional Clinical Hospital

Currently the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the basis of therapy for a number of diseases. It should be noted that the NSAID group includes lots of drugs with different chemical structure, pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety. Due to the fact that many NSAIDs have comparable clinical efficacy, it is the drug safety profile and its tolerability that come first among the most significant characteristics of NSAIDs. This paper presents the results of the largest clinical trials and meta-analyses, in which the negative effect of NSAIDs on the digestive, cardiovascular and kidney systems was studied. Also special attention is paid to the mechanism of development of adverse drug effects.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, safety, cyclooxygenase, microsomal PGE 2 synthetase, gastro-toxicity, cardiotoxicity, oxicam, coxibes.

For citation: Dovgan E.V. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: focus on safety // RMJ. 2017. № 13. P. 979–985.

Несмотря на то, что от начала использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике прошло уже более 100 лет, представители этой группы препаратов до сих пор широко востребованы врачами разных специальностей и являются основой терапии самого широкого круга заболеваний и патологических состояний, таких как острая и хроническая скелетно-мышечная боль, травматическая боль слабой или умеренной интенсивности, почечная колика, головная боль и дисменорея [1, 2].

Механизм действия НПВП

НПВП представляют собой довольно неоднородную группу препаратов, которые различаются по химической структуре, противовоспалительной и анальгетической активности, профилю безопасности и ряду других характеристик. Однако, несмотря на целый ряд значимых различий, все НПВП обладают схожим механизмом действия, открытым более 40 лет назад [1]. Установлено, что НПВП ингибируют циклооксигеназы (ЦОГ), регулирующие образование различных простаноидов. Как известно, ЦОГ представлены двумя изоформами – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [3]. ЦОГ-1 является конституциональной, постоянно присутствует в тканях и регулирует

синтез таких простаноидов, как простагландины (ПГ) (ПГЕ₂, ПГF_{2α}, ПГD₂, 15d-ПГJ₂), простаглицлин ПGI₂ и тромбосан A₂, которые регулируют локальный гомеостаз в организме [4]. Следует отметить, что эффекты простаноидов реализуются посредством их воздействия на специфические рецепторы, при этом воздействие на один и тот же рецептор, расположенный в разных клетках, приводит к различным эффектам [4]. Например, воздействие ПГЕ₂ на рецептор EP₃ эпителиальных клеток желудка сопровождается усилением выработки слизи и бикарбонатов, в то же время активация данного рецептора, расположенного на париетальных клетках желудка, приводит к уменьшению выработки соляной кислоты, что сопровождается гастропротективным эффектом [3]. В связи с этим считается, что значительная часть нежелательных лекарственных реакций (НЛР), характерных для НПВП, обусловлены именно ингибированием ЦОГ-1.

До недавнего времени считали ЦОГ-2 индуцибельным ферментом, который в норме отсутствует и появляется лишь в ответ на воспаление, но работы последних лет свидетельствуют о том, что в организме в незначительном количестве присутствует и конституциональная ЦОГ-2, которая играет важную роль в развитии и функционировании головного мозга, тимуса, почек и желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ) [5]. Поэтому ингибирование конституциональной ЦОГ-2, наблюдаемое при назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 (например, коксибов), может сопровождаться развитием ряда серьезных НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек [5].

Помимо ряда физиологических функций, ЦОГ-2 играет важную роль в развитии и поддержании воспаления, боли и лихорадки [1]. Именно под воздействием ЦОГ-2 происходит активное образование ПГЕ₂ и ряда других простаноидов, являющихся основными медиаторами воспаления. Избыточное образование ПГЕ₂, наблюдаемое при воспалении, сопровождается целым рядом патологических реакций. Например, такие признаки воспаления, как отек и покраснение, обусловлены локальной вазодилатацией и увеличением проницаемости сосудов при взаимодействии ПГЕ₂ с EP₂ и EP₄-рецепторами; наряду с этим воздействие данного ПГ на периферические чувствительные нейроны приводит к возникновению гипералгезии [4]. Как известно, ПГЕ₂ синтезируется из ПГН₂ при помощи микросомальной ПГЕ₂-синтетазы 1 (м-ПГЕ₂С 1), цитозольной ПГЕ₂-синтетазы (ц-ПГЕ₂С) и микросомальной ПГЕ₂ синтетазы 2 (м-ПГЕ₂С 2) [4, 6]. Установлено, что ц-ПГЕ₂С работает согласованно с ЦОГ-1 и под воздействием данного фермента (но не под воздействием ЦОГ-2) превращает ПГН₂ в ПГЕ₂, т. е. данная синтетаза регулирует выработку ПГЕ₂ в норме [4]. Напротив, м-ПГЕ₂С 1 является индуцибельной и работает согласованно с ЦОГ-2 (но не ЦОГ-1) и преобразует ПГН₂ в ПГЕ₂ при наличии воспаления. Таким образом, именно м-ПГЕ₂С 1 является одним из ключевых ферментов, регулирующих синтез такого значимого медиатора воспаления, как ПГЕ₂ [4].

Установлено, что активность м-ПГЕ₂С 1 возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-1b и фактора некроза опухоли альфа), в то же время исследования последних лет свидетельствуют о том, что представители группы оксикамов (например, мелоксикам) способны ингибировать м-ПГЕ₂С 1 и за счет этого уменьшать выработку ПГЕ₂ при воспалении. Полученные данные говорят о наличии как минимум двух механизмов действия у оксикамов: первый механизм, характерный и для других НПВП, заключается в воздействии на ЦОГ, а второй – связан с ингибированием м-ПГЕ₂С 1, приводящим к предупреждению избыточного образования ПГЕ₂ [6]. Возможно, именно наличие двух механизмов действия у оксикамов объясняет их благоприятный профиль безопасности и, прежде всего, низкую частоту НЛР со стороны ССС и почек при сохранении высокой противовоспалительной эффективности [7].

Далее представляем результаты метаанализов и крупных клинических исследований, в которых изучалась безопасность НПВП.

Негативное влияние НПВП на ЖКТ

НЛР со стороны ЖКТ являются наиболее распространенными и хорошо изученными осложнениями, развивающимися на фоне терапии НПВП [8]. Описано 2 основных механизма негативного воздействия НПВП на слизистую оболочку желудка: во-первых, местное воздействие, обусловленное тем, что некоторые НПВП являются кислотами и при попадании в желудок могут оказывать прямое повреждающее воздействие на эпителий желудка; во-вторых, системное воздействие посредством ингибирования синтеза ПГ через угнетение ЦОГ [9].

Как известно, ПГ играют очень важную роль в защите слизистой оболочки желудка от воздействия соляной кис-

лоты, при этом наиболее значимыми ПГ являются ПГЕ₂ и ПGI₂, образование которых в норме регулируется ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Было установлено, что эти ПГ регулируют выработку соляной кислоты в желудке, секрецию бикарбонатов и слизи, защищающих слизистую желудка от негативного воздействия соляной кислоты (табл. 1).

При этом негативное влияние НПВП (прежде всего неселективных) на желудок связано с нарушением выработки ПГЕ₂ за счет ингибирования ЦОГ-1, что сопровождается усилением выработки соляной кислоты и уменьшением выработки веществ, оказывающих гастропротективное действие (бикарбонаты и слизь) (рис. 1).



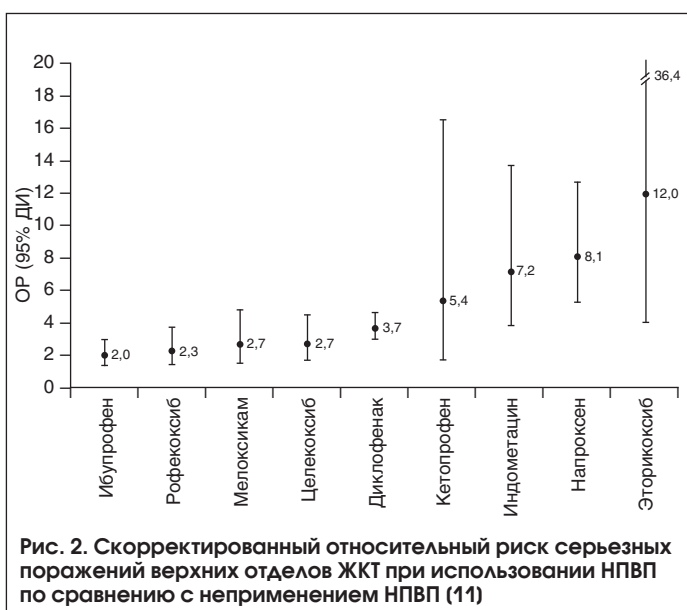
Таблица 1. Влияние ПГ на желудок (9) (с изменениями)

Эффект	Рецептор ПГ	Изоформа ЦОГ
Ингибирование секреции соляной кислоты в желудке	EP ₃ IP	ЦОГ-1
Стимуляция секреции соляной кислоты в желудке	EP ₄	ЦОГ-1
Секреция слизи в желудке	EP ₄	ЦОГ-1
Секреция бикарбонатов в желудке	EP ₁	ЦОГ-1
Регуляция кровотока в слизистой оболочке желудка	EP ₂ , EP ₄	ЦОГ-1
Заживление язв желудка	EP ₄	ЦОГ-2
Устойчивость к ишемии	IP	ЦОГ-2
ПГЕ ₂ -опосредованная защита желудка от повреждений, индуцированных этанолом или индометацином	EP ₁	

Следует отметить, что ЦОГ-2 участвует в поддержании нормальной функции желудка, играет важную роль в заживлении язвенных дефектов в желудке (посредством регулирования выработки ПГЕ₂, взаимодействующего с ЕР₄-рецепторами), и использование суперселективных ингибиторов ЦОГ-2 может замедлять заживление язв желудка, что в ряде случаев заканчивается такими осложнениями, как кровотечение или перфорация [9]. Данные некоторых исследований свидетельствуют, что 1 из 600–2400 пациентов, принимающих НПВП, госпитализируется в стационар с желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией, при этом каждый 10-й госпитализированный пациент умирает [10].

Данные крупномасштабного исследования, проведенного испанскими учеными, свидетельствуют о более высокой частоте развития НЛР со стороны желудка при использовании неселективных в отношении ЦОГ-2 НПВП [11]. Было установлено, что по сравнению с неприменением НПВП назначение неселективных ингибиторов ЦОГ-2 значительно повышало риск развития серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (скорректированный относительный риск (ОР) 3,7; 95% доверительный интервал (ДИ): 3,1–4,3). Наряду с этим селективные ингибиторы ЦОГ-2 в меньшей степени вызывали развитие таких осложнений (ОР 2,6; 95% ДИ: 1,9–3,6) [11]. Следует отметить, что наиболее высокий риск развития серьезных осложнений выявлен при назначении селективного ингибитора ЦОГ-2 – эторикоксиба (ОР 12), далее следовали напроксен (ОР 8,1) и индометацин (ОР 7,2), напротив, наиболее безопасными НПВП оказались ибупрофен (ОР 2), рофекоксиб (ОР 2,3) и мелоксикам (ОР 2,7) (рис. 2) [11]. Более высокий риск серьезных повреждений верхних отделов ЖКТ на фоне терапии эторикоксибом, вероятно, объясняется тем, что этот препарат нарушает процесс заживления язв желудка за счет нарушения выработки ПГЕ₂ (связанного с ЦОГ-2), который, связываясь с ЕР₄, способствует заживлению язвенного дефекта.

В исследовании Melero et al. продемонстрировано, что неселективные НПВП значительно чаще, чем селективные ингибиторы ЦОГ-2, вызывают тяжелые поражения ЖКТ [10]. Так, ОР возникновения желудочно-кишечного кровотечения был минимальным на фоне лечения ацеклофенаком (препарат сравнения, ОР 1) и мелоксикамом (ОР 1,3). Напротив, наибольший риск развития кровотечений вызывал кеторолак (ОР 14,9) [10].



Представляют интерес результаты сетевого метаанализа Yang M. et al., в котором оценивалось влияние на ЖКТ умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 (набуметон, этодолак и мелоксикам) и коксибов (целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб) [12]. В метаанализ были включены результаты 36 исследований с общим числом участников 112 351, в возрасте от 36 до 72 лет (медиана 61,4 года), при этом длительность исследований варьировала от 4 до 156 нед. (медиана 12 нед.). Было установлено, что вероятность развития осложненной язвы желудка в группе коксибов составляла 0,15% (95% ДИ: 0,05–0,34), а в группе умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 – 0,13% (95% ДИ: 0,04–0,32), разница статистически недостоверна. Наряду с этим было показано, что вероятность возникновения симптоматической язвы желудка в группе коксибов составляла 0,18% (95% ДИ: 0,01–0,74) против 0,21% (95% ДИ: 0,04–0,62) в группе умеренно селективных ингибиторов, разница статистически недостоверна. Также не было выявлено статистически значимых различий между двумя группами НПВП по вероятности возникновения язв желудка, выявленных методом гастроскопии [12]. Следует отметить сопоставимую частоту нежелательных явлений (НЯ) в обеих группах (табл. 2).

Таким образом, результаты этого метаанализа демонстрируют сопоставимую переносимость и безопасность со стороны ЖКТ умеренно селективных НПВП и коксибов.

Помимо поражения желудка и кишечника, на фоне применения НПВП возможно развитие гепатотоксических реакций. По данным различных исследований, частота поражений печени, вызванных НПВП, является относительно невысокой и составляет от 1 до 9 случаев на 100 тыс. человек [13, 14]. Различные типы поражения печени описаны практически для всех НПВП, при этом большинство реакций протекают в бессимптомной или легкой форме [15]. Гепатотоксические реакции, вызванные НПВП, могут проявляться по-разному, например: ибупрофен может вызывать развитие острого гепатита и дуктопатии (исчезающие желчные протоки); на фоне лечения нимесулидом возможно возникновение острого гепатита, холестаза; оксикамы способны приводить к появлению острого гепатита, гепатонекроза, холестаза и дуктопатии [16].

Для некоторых НПВП установлена прямая зависимость между длительностью назначения и величиной дозы и риском поражения печени. Так, в работе Donati M. et al. анализировался риск развития острого серьезного поражения печени на фоне применения различных НПВП [17]. Установлено, что при длительности терапии менее 15 дней наиболее высокий риск поражения печени вызывали нимесулид и парацетамол (скорректированное отношение шансов

Таблица 2. Данные сетевого метаанализа безопасности и переносимости умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 и коксибов (12)

Событие	Вероятность события, %		ОР, 95% ДИ
	Коксибы	Умеренно селективные ингибиторы ЦОГ-2	
Общее число НЯ	45,97	42,49	1,09 (0,93–1,31)
НЯ со стороны ЖКТ	24,54	23,7	1,04 (0,87–1,25)
Общая частота отмены НПВП	19,61	19,42	1,00 (0,74–1,33)
Частота отмены НПВП из-за НЯ со стороны ЖКТ	5,37	5,22	1,02 (0,57–1,74)

(ОШ) 1,89 и 2,66 соответственно). Риск развития гепатотоксических реакций в случае длительного назначения НПВП (более 30 дней) повышался у ряда препаратов более чем в 8 раз (табл. 3).

Негативное влияние НПВП на ССС

Как известно, ацетилсалициловая кислота (АСК) в низких дозах обладает кардиопротективным эффектом, уменьшая частоту ишемических осложнений со стороны ССС и нервной системы, и в связи с этим повсеместно используется для профилактики инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти [18]. В отличие от АСК многие НПВП могут оказывать негативное влияние на ССС, что проявляется ухудшением течения сердечной недостаточности, дестабилизацией артериального давления и тромбоэмболическими осложнениями [8].

Эти негативные эффекты обусловлены влиянием НПВП на функцию тромбоцитов и эндотелия. В норме важную роль в регуляции агрегации тромбоцитов играет соотношение между простагландином (PGI_2) и тромбоксаном A_2 , при этом PGI_2 является естественным антиагрегантом, а тромбоксан A_2 , напротив, стимулирует агрегацию тромбоцитов. При назначении селективных ингибиторов ЦОГ-2 происходит уменьшение синтеза простагландина, в то же время тромбоксан A_2 продолжает синтезироваться (процесс контролирует ЦОГ-1), что в итоге приводит к активации и усиленной агрегации тромбоцитов [8] (рис. 3).

Следует подчеркнуть, что клиническая значимость данного феномена подтверждена в ряде исследований и метаанализов. Так, в систематическом обзоре и метаанализе 42 обсервационных исследований было установлено, что такие селективные ингибиторы ЦОГ-2, как этодоллак и эторикоксиб, в наибольшей степени повышали риск развития инфаркта миокарда (ОР 1,55 и 1,97 соответственно) [19].

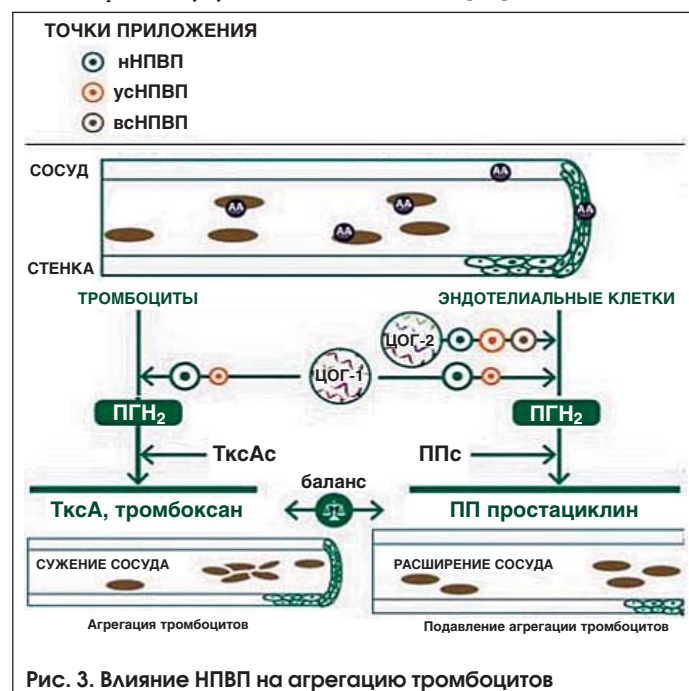
Таблица 3. Риск острого серьезного поражения печени в зависимости от длительности назначения НПВП (17)

Препарат и длительность назначения	ОШ, 95% ДИ	Скорректированное ОШ, 95% ДИ
Нимесулид		
<15 дней	1,66 (1,03–2,68)	1,89 (1,12–3,20)
15–30 дней	4,82 (0,92–25,34)	4,89 (0,80–30,00)
>30 дней	16,05 (2,60–98,94)	12,55 (1,73–90,88)
Ацетилсалициловая кислота		
<15 дней	0,93 (0,42–2,08)	1,06 (0,45–2,50)
15–30 дней	10,60 (0,66–169,75)	6,31 (0,37–106,38)
>30 дней	1,40 (0,83–2,35)	1,66 (0,93–2,96)
Кетопрофен		
<15 дней	0,94 (0,54–1,64)	1,05 (0,57–1,93)
15–30 дней	4,97 (0,45–54,87)	6,55 (0,56–76,66)
>30 дней	не применяли	не применяли
Ибупрофен		
<15 дней	1,52 (0,92–2,50)	1,89 (1,09–3,26)
15–30 дней	2,57 (0,29–23,05)	2,53 (0,26–24,69)
>30 дней	3,46 (0,36–33,29)	2,58 (0,25–26,95)
Диклофенак		
<15 дней	1,42 (0,70–2,87)	1,35 (0,63–2,92)
15–30 дней	3,47 (0,36–33,40)	4,23 (0,40–45,07)
>30 дней	2,58 (0,29–23,13)	4,66 (0,49–44,15)
Парацетамол		
<15 дней	3,08 (2,14–4,43)	2,66 (1,83–3,88)
15–30 дней	6,01 (1,51–23,89)	5,25 (1,21–22,82)
>30 дней	14,78 (3,90–56,00)	18,36 (4,60–73,34)

Напротив, напроксен, целекоксиб, ибупрофен и мелоксикам практически не повышали риск развития тромботических осложнений со стороны ССС.

Аналогичные данные получены в метаанализе 19 исследований, опубликованном в 2015 г. [7]. В своей работе Asghar et al. установили, что риск развития тромботических осложнений со стороны сердца (коды заболеваний I20–25, I46–52 согласно МКБ-10) практически не увеличивался на фоне лечения ибупрофеном (ОР 1,03; 95% ДИ: 0,95–1,11), напроксеном (ОР 1,10; 95% ДИ: 0,98–1,23) и мелоксикамом (ОР 1,13; 95% ДИ: 0,98–1,32) по сравнению с отсутствием терапии НПВП. В то же время рофекоксиб (ОР 1,46; 95% ДИ: 1,10–1,93) и индометацин (ОР 1,47; 95% ДИ: 0,90–2,4) увеличивали риск развития таких осложнений [7]. В рамках данного исследования изучалось влияние дозировки препарата на комбинированный относительный риск осложнений (кОР), который рассчитывался как сумма рисков тромботических осложнений со стороны сердца, сосудов и почек. Оказалось, что кОР не возрастал лишь при назначении высоких дозировок мелоксикама (15 мг/сут) и индометацина (100–200 мг/сут) по сравнению с низкими дозами. Напротив, при назначении высоких дозировок рофекоксиба (более 25 мг/сут) кОР возрастал более чем в 4 раза (с 1,63 до 6,63). В меньшей степени увеличение дозировки способствовало росту кОР на фоне применения ибупрофена (1,03 [≤ 1200 мг/сут] против 1,72 [1200–2400 мг/сут]) и диклофенака (1,17 [100 мг/сут] против 1,83 [150–300 мг/сут]). Резюмируя результаты данного метаанализа, можно сделать вывод, что среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 мелоксикам является одним из наиболее безопасных препаратов [7].

Наряду с развитием инфаркта миокарда НПВП способны приводить к развитию или ухудшать течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, данные крупномасштабного метаанализа показали, что назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 и высокие дозы «традиционных» НПВП (таких как диклофенак, ибупрофен и напроксен) в 1,9–2,5 раза по сравнению с плацебо повышали вероятность госпитализации по причине ухудшения течения ХСН [20].





МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение к новой цели!



Мовалис® – препарат выбора с двойным противовоспалительным эффектом^{1,2}

Выраженный противовоспалительный эффект и благоприятный профиль безопасности благодаря воздействию на воспаление сразу по двум направлениям:³

- 1 преимущественное подавление циклооксигеназы-2¹**
- 2 ингибирование микросомальной простагландин E₂ синтетазы-1¹**

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки (П N012978/01); суспензия для приема внутрь (ЛС-001185); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Показания к применению:** остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (суспензия для приема внутрь); другие **воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью.** **Противопоказания:** гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность (р-р для в/м введения; таблетки); активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость фруктозы (суспензия для приема внутрь); галактозы (таблетки); не рекомендуется детям до 12 лет (при показаниях, отличных от ЮРА); возраст до 18 лет (р-р для в/м введения); сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). **С осторожностью:** заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточ-

ность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. **Побочное действие:** анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный меулярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.**

Реклама

1. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec; 66(12): 803-811. 2. Данные IMS 2016. 3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168. RU/MOV-161049 от 30.12.2016



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
www.boehringer-ingelheim.ru, телефон +7 (495) 544-50-44

Обращают на себя внимание результаты крупного исследования типа «случай – контроль», опубликованного в 2016 г. в Британском медицинском журнале [21]. Было установлено, что использование НПВП в течение предшествующих 14 дней повышало вероятность госпитализации по причине прогрессирования ХСН на 19%. Наиболее высокий риск госпитализации наблюдался на фоне лечения кеторолаком (ОР 1,83), эторикоксибом (ОР 1,51), индометацином (ОР 1,51), в то время как на фоне применения этодолака, целекоксиба, мелоксикама и ацеклофенака риск прогрессирования ХСН практически не возрастал [21].

Следует отметить, что негативное влияние НПВП на течение ХСН обусловлено повышением периферического сосудистого сопротивления (за счет вазоконстрикции), задержкой натрия и воды (что приводит к увеличению объема циркулирующей крови и повышению артериального давления) [8].

Применение ряда НПВП, прежде всего высокоселективных, сопровождается увеличением риска развития инсульта. Так, систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований, опубликованный в 2011 г., продемонстрировал увеличение риска инсульта на фоне лечения рофекоксибом (ОР 1,64; 95% ДИ: 1,15–2,33) и диклофенаком (ОР 1,27; 95% ДИ: 1,08–1,48) [22]. При этом лечение напроксеном, ибупрофеном и целекоксибом практически не оказывало влияния на риск возникновения инсульта [22].

В проспективном популяционном исследовании Naag et al. приняли участие 7636 пациентов (средний возраст 70,2 года), у которых на момент включения в исследование не было указаний на ишемию головного мозга [23]. За более чем 10-летний период наблюдения 807 пациентов перенесли инсульт (460 – ишемический, 74 – геморрагический и 273 – неуточненный), при этом у получавших неселективные НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 риск инсульта был выше (ОР 1,72 и 2,75 соответственно) по сравнению с пациентами, которые получали селективные ингибиторы ЦОГ-1 (индометацин, пироксикам, кетопрофен, флубипрофен и апазон) [23]. Следует подчеркнуть, что наиболее высокий риск инсульта среди неселективных НПВП был выявлен у напроксена (ОР 2,63; 95% ДИ: 1,47–4,72), а среди селективных ингибиторов ЦОГ-2 наиболее небезопасным в отношении возникновения инсульта был рофекоксиб (ОР 3,38; 95% ДИ: 1,48–7,74) [23]. Таким образом, в данном исследовании установлено, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 у пожилых пациентов достоверно чаще, чем использование других НПВП, приводит к развитию инсульта.

Негативное влияние НПВП на функцию почек

Нефротоксичность является одной из наиболее распространенных НЛР, возникающих на фоне использования НПВП, при этом в США ежегодно у 2,5 млн человек регистрируется нарушение функции почек на фоне лечения препаратами данной группы [24].

Токсическое воздействие НПВП на почки может проявляться в виде преренальной азотемии, гипоренинового гипопальдостеронизма, задержки натрия в организме, гипертензии, острого интерстициального нефрита и нефротического синдрома [18]. Основной причиной нарушения функции почек служит влияние НПВП на синтез ряда ПГ. Одним из основных ПГ, регулирующих функцию почек, является ПГЕ₂, который, взаимодействуя с рецептором EP₁, угнетает реабсорбцию Na⁺ и воды в собирательном протоке, т. е. обладает натрийуретическим эффектом. Установлено, что рецептор EP₃ участвует в задержке всасывания воды и хло-

рида натрия в почках, а EP₄ регулирует гемодинамику в почечных клубочках [25]. Следует отметить, что простаглицлин расширяет артериолы почек, а тромбоксан A₂, напротив, оказывает выраженный сосудосуживающий эффект в отношении капилляров клубочка, что приводит к уменьшению скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, уменьшение выработки ПГЕ₂ и простаглицлина, вызванное применением НПВП, сопровождается уменьшением притока крови к почкам, приводит к задержке натрия и воды.

В целом ряде исследований установлено, что как селективные, так и неселективные НПВП способны вызывать острое нарушение функции почек [26–28], помимо этого, применение неселективных НПВП рассматривается в качестве одной из причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [18]. Результаты 2-х эпидемиологических исследований говорят о том, что ОР возникновения ХПН на фоне лечения НПВП составляет от 2 до 8 [29, 30].

В крупномасштабном ретроспективном исследовании, проведенном в США с участием более 350 тыс. пациентов, изучалось влияние различных НПВП на развитие острого нарушения функции почек (определялось приростом уровня креатинина более чем на 50%) [31]. Было установлено, что применение НПВП сопровождалось увеличением риска острого нарушения функции почек (скорректированный ОР 1,82; 95% ДИ: 1,68–1,98) по сравнению с неприменением препаратов данной группы. Риск поражения почек значительно варьировал в зависимости от НПВП, при этом токсичность препарата возрастала с уменьшением его селективности в отношении ЦОГ-2. Например, рофекоксиб (ОР 0,95), целекоксиб (ОР 0,96) и мелоксикам (ОР 1,13) практически не оказывали негативного влияния на функцию почек, в то время как индометацин (ОР 1,94), кеторолак (ОР 2,07), ибупрофен (ОР 2,25) и высокие дозы АСК (ОР 3,64) значительно повышали риск нарушения функции почек [31]. Таким образом, данное исследование продемонстрировало отсутствие влияния селективных ингибиторов ЦОГ-2 на развитие острого нарушения функции почек [31].

В связи с этим пациентам с высоким риском нарушения функции почек следует избегать назначения как неселективных НПВП в высоких дозах, так и суперселективных ингибиторов ЦОГ-2, которые также могут вызывать нарушение функции почек.

Заключение

В настоящее время в арсенале врача присутствует большое количество самых разных НПВП, которые различаются как по эффективности, так и по спектру НЛР. Говоря о безопасности НПВП, необходимо подчеркнуть, что селективность препарата в отношении изоформ ЦОГ во многом определяет то, со стороны каких органов и систем возникают НЛР. Например, неселективные НПВП обладают гастротоксическими эффектами, могут ухудшать работу почек, напротив, более современные высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (прежде всего коксибы) чаще вызывают тромботические осложнения – инфаркты и инсульты. Как же врачу среди такого количества НПВП выбрать оптимальный препарат? Как соблюсти баланс эффективности и безопасности? Данные многочисленных клинических исследований и метаанализов показывают, что НПВП со средним индексом селективности в отношении ЦОГ-2 (например, мелоксикам) в значительной степени лишены НЛР, присущих как неселективным препаратам, так и суперселективным.

Литература

1. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity // *Rheumatology international*. 2011. Vol. 32(6). P. 1491–1502.
2. Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г., Насонов Е.Л. Краткий курс истории НПВП // *Научно-практическая ревматология*. 2012. №52(3). С. 101–116 [Karateev A.E., Uspenskij Ju.P., Pahomova I.G., Nasonov E.L. Kratkij kurs istorii NPVP // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012. №52(3). S. 101–116 (in Russian)].
3. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление // *Современная ревматология*. 2016. №10(4). С. 73–86 [Karateev A.E., Alejnikova T.L. Ehjkozanoidy i vospalenie // *Sovremennaya revmatologiya*. 2016. №10(4). S. 73–86 (in Russian)].
4. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and Inflammation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011. Vol. 31(5). P. 986–1000.
5. Kirkby N.S., Chan M.V., Zaiss A.K. et al. Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: role of NF-κB and NFAT transcriptional pathways // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016. Vol. 113(2). P. 434–439.
6. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond // *IUBMB Life*. 2014. Vol. 66(12). P. 803–811.
7. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review // *Inflammopharmacology*. 2015. Vol. 23. P. 1–16.
8. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // *Современная ревматология*. 2015. №1(9). С. 4–23 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yahno N.N. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Racional'noe primenenie nesteroidnyh protivovospalitelnyh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike» // *Sovremennaya revmatologiya*. 2015. №1(9). S. 4–23 (in Russian)].
9. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // *Physiol Rev*. 2008. Vol. 88(4). P. 1547–1565.
10. Llorente Melero M.J., Tenias Burillo J.M., Zaragoza Marcet A. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Rev Esp Enferm Dig*. 2002. Vol. 94(1). P. 13–18.
11. Garcia Rodriguez L.A., Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 498–506.
12. Yang M., Wang H.T., Zhao M. et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94(40). P. e1592.
13. Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005. Vol. 3. P. 489–498.
14. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ*. 2003. Vol. 327. P. 18–22.
15. Sanchez-Matienzo D., Arana A., Castellsague J., Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/non-case analysis of spontaneous reports // *Clin Ther*. 2006. Vol. 28(8). P. 1123–1132.
16. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? // *World J Gastroenterol*. 2010. Vol. 16(45). P. 5651–5661.
17. Donati M., Conforti A., Lenti M.C. et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy // *Br J Clin Pharmacol*. 2016. Vol. 82(1). P. 238–248.
18. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol. 59(8). P. 1058–1073.
19. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013. Vol. 22(6). P. 559–570.
20. Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2013. Vol. 382(9894). P. 769–779.
21. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study // *BMJ*. 2016. Vol. 354. P. i4857.
22. Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies // *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011. Vol. 20(12). P. 1225–1236.
23. Haag M.D., Bos M.J., Hofman A. et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke // *Arch Intern Med*. 2008. Vol. 168(11). P. 1219–1224.
24. Whelton A., Hamilton C.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function // *J Clin Pharmacol*. 1991. Vol. 31(7). P. 588–598.
25. Фисенко В. Разные изоформы циклооксигеназы, простагландины и деятельность почек // *Врач*. 2008. №12. С. 8–11 [Fisenko V. Raznye izoformy ciklooksigenazy, prostaglandiny i deyatelnost' почек // *Vrach*. 2008. №12. S. 8–11 (in Russian)].

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

Реклама

XIV

www.veinconference.paininfo.ru

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



Вейновские чтения
14-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А. М. Вейна

8–10 февраля 2018

Панические атаки в неврологической практике

К.м.н. А.А. Кузюкова, профессор А.П. Рачин

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье дана клиническая характеристика панической атаки (ПА), указаны физиологические аспекты ее формирования, приведены диагностические критерии ПА. Рассмотрены различные заболевания, встречающиеся в практике врача-невролога, в структуре которых имеют место ПА и схожие с ними состояния. К таким заболеваниям и состояниям относятся: паническое расстройство, простая (специфическая) фобия, социальная фобия, посттравматическое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, соматоформные расстройства конверсионного (истерического) происхождения и др. Описаны разновидности ПА, являющихся причиной непосредственного обращения к неврологам, и психические расстройства с ПА, сопутствующие неврологическим заболеваниям, с иллюстрацией клиническими примерами из практики и особенностями терапии данных состояний. В разделе лечения сделан акцент на свойствах бромдигидрохлорфенилбензодиазепа и алимемазина, описаны особенности их назначения при различных заболеваниях, связанных с ПА. Среди других методов терапии в зависимости от заболевания также применяют: психотерапию в сочетании с общеукрепляющими средствами (физиотерапия, ЛФК, массаж), анксиолитики, антидепрессанты из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, ингибиторов моноаминоксидазы, трициклических антидепрессантов. Ознакомление с клинической картиной заболеваний, протекающих с ПА, позволит правильно определиться с тактикой терапии.

Ключевые слова: панические атаки, паническое расстройство, тревожные расстройства.

Для цитирования: Кузюкова А.А., Рачин А.П. Панические атаки в неврологической практике // PMЖ. 2017. № 13. С. 986–991.

ABSTRACT

Panic attacks in neurological practice

Kuziukova A.A., Rachin A.P.

Russian Scientific Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow

In the article clinical characteristic of panic attack (PA) is given, physiological aspects of its development are described, diagnostic criteria are outlined. Various diseases from neurologists' medical practice are reviewed, which have PA or similar conditions in their structure. Such diseases and conditions include: panic disorder, simple (specific) phobia, sociophobia, posttraumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, somatoform disorder of conversion (hysterical) origin and others. Forms of PA are described, which prompt direct referral to a neurologist, as well as psychiatric disorders with PA, concomitant with neurological pathology. That is illustrated by clinical examples from practice and by variety of therapeutic approaches. In the section of treatment emphasis is given to properties of bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine and alimemazine and to peculiarities of their usage in different disorders associated with PA. Other methods of treatment may include, depending on the disorder: psychotherapy combined with the general strengthening means (physiotherapy, exercises, massage), anxiolytics, antidepressants from the groups of inhibitors of selective serotonin and noradrenaline reuptake, monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants. Insight into the clinical picture, which includes PA, allows to choose a correct plan of therapy.

Key words: panic attack, panic disorder, anxiety disorders.

For citation: Kuziukova A.A., Rachin A.P. Panic attacks in neurological practice // RMJ. 2017. № 13. P. 986–991.

Термин «паническая атака» часто используется в соматической медицине и неврологии, практически любой врач имеет о нем то или иное представление, что связано с нередкой встречаемостью данного явления – распространенность ПА в течение жизни в общесоматической сети составляет 22,7% [1].

Тем не менее, как показывает практика, представление о данном явлении нередко остается недостаточно четким. В одних случаях ПА расцениваются как серьезная соматическая или неврологическая патология (инсульт, транзиторные ишемические атаки, приступ бронхиальной астмы, инфаркт миокарда и т. п.) [1]. В других случаях, правильно диагностируя ПА, врач находится в затруднительной ситуации – в рамках какого расстройства рассматривать данный симптомокомплекс: чаще всего ставится диагноз «паническое расстройство», что

далеко не всегда совпадает с реальностью. Даже при правильной верификации состояния могут возникать проблемы в плане дальнейшей терапевтической тактики ведения данного пациента (особенно часто это возникает в случаях назначения серотонинергического антидепрессанта, на который пациент в течение первых дней приема реагирует негативно).

В связи с сохраняющейся актуальностью проблемы в статье рассмотрены общие клинические характеристики ПА и предпосылки их формирования, отдельные варианты данного симптомокомплекса, являющиеся нередкой причиной обращения к врачу-неврологу, а также ПА в рамках коморбидной психической патологии у пациентов неврологического профиля и особенности терапии данных состояний.

Для диагностики ПА удобно использовать критерии DSM-4 [2].

Диагностические критерии панической атаки

Четко очерченный период выраженного страха или дискомфорта, сопровождающийся не менее чем 4 из указанных ниже симптомов, которые появляются внезапно и достигают своего пика в течение 10 мин:

1. Сердцебиение, ощущение сердечных толчков или учащение сердечного ритма.
2. Потоотделение.
3. Дрожание или озноб.
4. Ощущение одышки или нехватки воздуха.
5. Ощущение удушья.
6. Боль или неприятные ощущения в груди.
7. Тошнота или неприятные ощущения в животе.
8. Ощущение головокружения или неустойчивости.
9. Деревьялизация (чувство нереальности происходящего) или деперсонализация (отчуждение от самого себя).
10. Страх потерять контроль или сойти с ума.
11. Страх умереть.
12. Парестезии.
13. Волны жара или холода.

ПА представляет собой необъяснимый, мучительный для больного, неожиданно возникающий и быстро, в течение нескольких минут, нарастающий приступ плохого самочувствия, сопровождаемый страхом или тревогой, и/или ощущением внутреннего напряжения в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами. Необходимо, чтобы присутствовали 4 и более из 13 перечисленных панико-ассоциированных симптомов.

Критерий, касающийся наличия не менее 4 симптомов из списка, не является абсолютно жестким. Как правило, у пациентов наряду с «развернутыми» атаками наблюдаются частые приступы, ограничивающиеся 2–3 симптомами («малые ПА»).

В одних случаях ПА может сопровождаться выраженным чувством страха, неопишмого ужаса, в других – на передний план выступают неприятные/необычные физические ощущения, имеет место отчетливое внутреннее напряжение (по меткому описанию данного феномена одной пациенткой: «возникает ощущение, что происходит мобилизация всего организма»), тогда как выраженного чувства страха может и не быть. В данном случае говорят о нестраховых ПА («паника без паники»).

Пример нестраховой ПА. 39-летний мужчина, по профессии программист, страдавший избыточным весом, не соблюдавший режим труда и отдыха (засиживающийся допоздна за работой либо за компьютерными играми), изначально отличающийся плохой выносливостью к длительным нагрузкам, повышенной утомляемостью, неорганизованностью. Летом пациент продолжительное время находился в состоянии нервного напряжения: надо было выполнять много заказов по работе, времени не хватало, засиживался за компьютером, не отдыхал, одновременно испытывал психологический прессинг со стороны супруги, которая упрекала его в недостаточной помощи по хозяйству. Стояла сильная жара. В один из дней пациенту, находившемуся в душном помещении на работе, вдруг стало дурно, закружилась голова, появились сердцебиение, потливость, чувство нереальности окружающей обстановки (воспринималась размыто), не мог вспомнить имя жены, не мог подобрать нужные слова, было ощущение, что они стерлись из памяти. Испуг по поводу данного необычного состояния присутствовал, однако не выходил в клини-

ческой картине на передний план, на котором были общая заторможенность, нарушение речи, жалобы на головокружение, чувство утраты реальности происходящего. С этими жалобами пациент был госпитализирован в отделение неврологии с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Тщательное обследование (в т. ч. МРТ головного мозга) никакой патологии не выявило. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом «транзиторная ишемическая атака». Через несколько дней после выписки из неврологического стационара в душном помещении вышеописанный приступ повторился: закружилась голова, усилилось сердцебиение, возникло ощущение утраты чувства реальности, сохранявшееся в течение 30 мин. При повторной консультации невролога данное состояние было квалифицировано как ПА.

Для ПА не характерен период предвестников, ПА развивается внезапно и, как правило, достигает своего пика в течение 10 мин. Длительность ПА исчисляется минутами – в среднем 15–30 мин, хотя некоторые пациенты сообщают и о более длительных приступах.

Многообразие симптоматики и пестрота клинических проявлений при ПА обусловлены тем, что по своей природе они представляют собой вегетативные симпатоадреналовые кризы (в норме реализующиеся при мощных стрессовых угрожающих жизни опасных ситуациях), запускающиеся активизацией коры надпочечников и последующим выбросом в общий кровоток большого количества адреналина и глюкокортикоидов. Изначально основная цель данной древней реакции, носящей защитный характер, направлена на мобилизацию внутренних сил организма, в результате которой у индивида появляются неимоверные способности к защите (обороне) либо бегству [3]. Данный феномен реализуется за счет усиления частоты и силы сердечных сокращений, расширения бронхиол и углубления дыхания (для большего насыщения крови кислородом), перераспределения кровотока (отток крови от кожных покровов и внутренних органов, приток – к скелетной мускулатуре и мозгу). Клинически происходящие изменения могут выражаться в возникновении перечисленных в таблице 1 сопровождающих панику неприятных/необычных телесных и психических ощущений и вызывать чувство страха и опасения за свое физическое и психическое благополучие.

Наиболее частые и постоянные телесные ощущения в структуре атаки – это нарушения со стороны сердечной деятельности (нарушение сердечного ритма, дискомфорт в левой половине грудной клетки или боли в сердце). Сердечные и другие телесные признаки паники, как правило, оцениваются пациентами как основное и ведущее проявление болезни, в то время как тревога и страхи зачастую игнорируются. Пациенты при возникновении приступов паники, в зависимости от преобладающих панико-ассоциированных признаков, чаще всего обращаются за помощью к соответствующим специалистам (кардиологам, неврологам, пульмонологам, гастроэнтерологам).

В поле зрения неврологов попадают больные, у которых в период ПА в клинической картине на передний план выступают тремор, неприятные ощущения и чувство онемения в конечностях, затуманивание сознания с утратой чувства реальности и нарушением собственного восприятия, чувство головокружения и неустойчивости. Эти пациенты нередко испытывают выраженную тревогу и страх за состояние своего здоровья, подозревая у себя серьезные заболевания (эпилепсию, опухоль головного мозга, инсульт). При-

сутствующие эмоциональные нарушения оцениваются самими пациентами как адекватная реакция на заболевание.

ПА делятся на ситуационные (возникают в определенных ситуациях, некомфортных для конкретного пациента: при поездке в метро, контакте с животным, публичном выступлении и т. п.) и спонтанные (развиваются без видимой причины). Тем не менее установлено, что и спонтанные ПА чаще всего развиваются в результате объективного стресса (на фоне продолжительно персистирующих истощающих психофизических факторов: недосыпания, изнуряющих нагрузок, нахождения в межличностном конфликте).

Ярким примером спонтанных ПА, развившихся на фоне затяжной стрессовой ситуации, является случай 42-летней пациентки, у которой приступы паники появлялись на фоне полного, как ей казалось, благополучия. Во время беседы с врачом больная сообщила, что у нее все хорошо: есть любящий муж, хорошая работа, они недавно переехали в новую комфортабельную квартиру. Между тем выяснилось, что у пациентки нет детей, вскоре ей предстоит повторная процедура ЭКО, и есть большая вероятность неуспешности данной процедуры.

ПА могут провоцироваться приемом алкоголя, особенно состоянием похмелья. Биологически ПА можно вызвать вдыханием воздуха с большим содержанием углекислого газа либо частым дыханием. ПА могут возникать в любое время суток, бывают состояния, в которых атаки возникают исключительно в ночное время. Частота ПА может варьировать от нескольких приступов в течение суток до 1–2 атак в течение года и реже.

ПА не являются специфичными для какого-либо конкретного заболевания и могут встречаться в структуре различных психических расстройств.

Единично возникшая ПА не может рассматриваться в рамках заболевания и нередко является естественной реакцией на стресс (развивается при попадании в ситуацию, представляющую угрозу для жизни: например, у водителя, который внезапно обнаружил, что на него на большой скорости мчится грузовик).

Следует учитывать, что вегетативные кризы могут встречаться у больных наркологического профиля как в периоды воздержания от психоактивных веществ, так и на высоте интоксикации при парадоксальных реакциях, передозировке.

Схожие с ПА состояния могут возникать при эндокринных заболеваниях (патология щитовидной железы, опухоль надпочечников, опухоль поджелудочной железы и др.); состояниях после обширных ожогов и массивных хирургических вмешательств; патологии ЦНС: опухолях, эпилепсии, нарушении вестибулярного аппарата и др.; заболеваниях сердца и легких, сопровождающихся нарушением сердечного ритма, приступами удушья, затруднением вдоха).

Помимо непосредственного обращения по поводу приступов паники среди пациентов неврологического профиля наиболее часто ПА наблюдаются в структуре сопутствующих неврологической патологии невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (таких как: паническое расстройство, специфические фобии, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство). Однако, как показывает практика, в ряде случаев неврологам приходится сталкиваться и с психическими расстройствами более тяжелого регистра – эндогенными де-

прессиями и психотическими состояниями в рамках бредовой шизофрении, в структуре которых имеют место ПА.

Паническое расстройство (ПР) является одним из наиболее известных заболеваний, в клинике которого имеют место ПА, хотя распространенность ПР в течение жизни составляет 1,2% [4].

Основным признаком ПР являются повторные приступы тяжелой тревоги (паники), которые не ограничиваются определенной ситуацией или обстоятельствами и поэтому непредсказуемы. Другим важным критерием является обязательное наличие тревоги или страха, что эти приступы вновь повторятся и вызовут катастрофические последствия; либо имеет место выраженное изменение поведения (пациенты отказываются оставаться одни дома либо, наоборот, боятся выйти из дома, опасаясь оказаться в ловушке, небезопасности, перестать контролировать окружающую среду).

Для достоверного диагноза необходимо, чтобы не менее 2 тяжелых атак вегетативной тревоги возникали на протяжении периода около 1 мес. при обстоятельствах, не связанных с объективной угрозой; атаки не должны быть ограничены известными или предсказуемыми ситуациями; между атаками состояние должно быть сравнительно свободным от тревожных симптомов (хотя тревога предвосхищения является обычной).

Клинический случай транспортной фобии. Пациент 50 лет обратился на консультацию к психотерапевту по поводу затруднений попадания на работу в связи со страхом езды в общественном транспорте в часы пик. При попадании в ситуацию, где присутствовало большое количество людей и имела место вероятность оказаться в автомобильной пробке, у пациента появлялась тревога, что у него может развиваться состояние, угрожающее жизни (инфаркт либо инсульт), и он окажется без доступа к медицинской помощи. Больной в будние дни не пользовался метро и собственным автомобилем, садился за руль только по выходным дням, предварительно тщательно выискивая маршруты без пробок. Дорога до работы была скрупулезно выверена, ездил исключительно на маршрутном такси, держа при себе флаконы с корвалоном и валокардином. Самым страшным участком для пациента была эстакада: всегда сильно волновался, когда маршрутное такси проезжало ее – принимал небольшое количество лекарства при въезде на эстакаду, затем – повторно на середине эстакады. Особенно страшно было попасть в пробку, выработал для себя план действий, как в случае попадания автобуса в пробку он сразу выйдет из него и будет двигаться в сторону работы пешком. По этой причине в общественном транспорте всегда старался держаться ближе к двери. Впервые дискомфорт езды в транспорте возник около 23 лет назад, в этот период пациент находился в некомфортной для себя ситуации, связанной с работой, не хотелось туда ехать («ноги не несли»), часто злоупотреблял спиртным. Однажды утром во время поездки на работу в метро в состоянии похмелья пациенту внезапно стало дурно, появилось сердцебиение, стал задыхаться, закружилась голова. С тех пор стал бояться повторения подобных приступов. Перестал ездить в метро, а в дальнейшем испытывал дискомфорт и при нахождении в других видах транспорта. На консультацию обратился по причине вероятной перемены места работы, до которой добраться можно было только подземным транспортом.

Простая (специфическая) фобия (распространенность данного состояния в течение жизни составляет 4,9% [2]) – это страх одного какого-то конкретного раздражителя или ситуации (страх животных, страх пауков; страх крови, уколов, повреждений; страх болезни; страх природных явле-

ний (высоты, воды); страх замкнутых пространств). Больной понимает, что его тревога необоснованна, но предпочитает не бороться с ней, а избегать устрашающих раздражителей, даже если такое избегание и возникающая в связи с ним тревога мешают нормальной жизнедеятельности и вызывают значительный дискомфорт.

Во время контакта с неприятным раздражителем либо в ожидании этого контакта тревога может достигать высокой степени, вплоть до развития приступов паники (ПА носят ситуационный характер). В отличие от ПР при данном заболевании больные боятся не столько повторения ПА, сколько встречи с неприятным для них раздражителем.

Социофобия (социальная фобия (СФ), распространенность данного заболевания в течение жизни составляет 2,5% [2]) – это постоянное интенсивное ситуационное (например, во время общественных мероприятий, выступлений) состояние тревоги, возникающее в присутствии посторонних людей или при привлечении внимания окружающих. Больные либо опасаются оказаться смешными или униженными, либо боятся собственного смущения и скованности. Они предпочитают избегать подобных ситуаций, если же это не удается, то тягостные ощущения не оставляют таких больных.

В случаях СФ тревога не должна быть обусловлена объективным состоянием (например, не справиться с лекцией в связи с заиканием). В тяжелых случаях имеет место генерализованный тип СФ, при котором тревога возникает в большинстве ситуаций общения с людьми. В случаях СФ приступы паники возникают перед ситуациями общения.

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) характеризуется возникающими помимо воли мыслями, образами, представлениями либо действиями (нейтрального либо неприятного мучительного содержания), нередко противоречащими всей сущности больного, при осознании их болезненности.

ПА при ОКР носят ситуационный характер, связаны с болезненными переживаниями.

Пример ОКР с контрастными навязчивостями. 32-летняя пациентка обратилась с жалобами на приступы паники с ощущением выраженного сердцебиения, затруднения дыхания, неприятных ощущений в теле, по поводу которых прошла тщательное неврологическое обследование. Никакой патологии, кроме дисфункции вегетативной нервной системы, установлено не было. В результате расспроса выяснилось, что указанные приступы возникают у пациентки на высоте тревожных переживаний, которые обусловлены появляющимися – контрастными ее сущности – мыслями нанести вред своему горячо любимому ребенку (так, при взгляде на нож на столе у пациентки появлялись мысли ударить ребенка ножом; возле открытого окна возникали мысли выбросить ребенка в окно и т. п.). Пациентка боялась потерять над собой контроль, не справиться с ситуацией и совершить противоречащий ее истинным устремлениям негативный поступок.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) развивается в ответ на психотравмирующие экстремальные воздействия, при которых человек является участником или свидетелем событий, сопряженных с тяжелыми травмами, гибелью или угрозой гибели людей или угрозой ему самому (например, боевые действия, изнасилование); одновременно испытывает сильнейший страх, тревогу, беспомощность. Спустя некоторое время после таких событий возникают па-

тологические проявления, связанные с воспоминаниями о пережитых событиях. Они вызывают выраженный дискомфорт и нарушение жизнедеятельности. Психотравмирующее событие служит предметом постоянных переживаний. Характерны постоянное избегание стимулов, связанных с травмой, а также ряд общих проявлений в виде снижения интереса, замкнутости, отстраненности, эмоциональной тупости, чувства мрачности, безнадежности.

Выявляются постоянные признаки повышенной возбудимости (отсутствовавшие до травмы), такие как: трудности засыпания и поддержания сна, раздражительность или вспышки ярости, нарушение концентрации внимания, повышенная настороженность, усиленный четверохолмный рефлекс.

Все вышеперечисленные признаки должны наблюдаться не менее 1 мес.

При ПТСР ПА может быть спровоцирована нахлынувшими болезненными воспоминаниями и другими стимулами, связанными с тяжелой психической травмой.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР). Распространенность данного заболевания в течение жизни составляет 6,2% [2]. ГТР характеризуется частыми и постоянными опасениями и тревогой, которые возникают по поводу реальных событий и обстоятельств, вызывающих озабоченность человека, но явно чрезмерны по отношению к ним. Например, студенты часто боятся экзаменов, но у студента, постоянно озабоченного возможностью провала, несмотря на хорошие знания и неизменно высокие оценки, можно заподозрить ГТР.

Для диагностики ГТР необходимо наличие чрезмерной трудноконтролируемой тревоги и беспокойства (дурные предчувствия), наблюдающихся почти ежедневно в течение 6 мес. и более. Характерны ощущение взвинченности, состояние на грани срыва, быстрая утомляемость, нарушение концентрации внимания, «отключения», раздражительность, мышечное напряжение, расстройство сна (трудности засыпания, беспокойный сон, частые пробуждения). Направленность тревоги и беспокойства не ограничивается каким-то одним мотивом (как, например, при ПР, СФ, специфических фобиях). Здесь, если образно выразиться, имеет место постоянная внутренняя базовая тревожность – пациент только проснулся, еще ничего в его жизни не случилось, а он уже отмечает у себя избыточное внутреннее беспокойство, готовность к волнениям. Любое, даже нейтральное, известие может послужить поводом для тревоги и беспокойства.

Так, например, у пациентки с ГТР муж отправился в командировку – она начинает беспокоиться за него, рисует в воображении картины крушения поезда, ограбления, потерю билетов и т. п.; узнав из телепередачи статистику заболеваемости раком, больная начинает подозревать его у себя, проходит многочисленные обследования, получив отрицательные результаты, на некоторое время немного успокаивается; однако в дальнейшем, узнав, что сын задержался на занятиях, сразу же начинает представлять хулиганские разборки, ДТП и т. п.

При ГТР тревога, беспокойство в сочетании с другими вышеуказанными признаками вызывают значимый дискомфорт и нарушают жизнедеятельность больного в социальной, профессиональной или иных важных сферах.

ПА в структуре ГТР могут возникать на высоте тревожных переживаний. Например, когда пациент, беспокоящийся за свое здоровье, начинает думать, что у него онкологическое заболевание, его тревога может нарастать и

достичь степени паники. Однако в дальнейшем больной будет переживать не по поводу повторения ПА, а по поводу вновь возникших опасений, касающихся себя и близких.

Следует отметить еще одну форму заболеваний невротического регистра, которые нередко попадают в поле зрения неврологов и психиатров, – это вариант **соматоформных расстройств конверсионного (истерического) происхождения**, проявляющихся комплексом физических ощущений, внешне напоминающих ПА, при этом само состояние нередко имитирует ПР. В отличие от последнего при конверсионном генезе заболевания всегда будет четко прослеживаться вторичная выгода от имеющегося состояния.

Клинический случай соматоформного расстройства конверсионного типа. Г., 34 года, обратилась к психиатру по поводу страха одной ездить в метро и перемещаться по широким пространствам (когда пациентка оказывается одна в указанных местах, у нее начинает кружиться голова, она боится упасть, не имея рядом опоры, к которой можно прислониться в случае возникновения дурноты).

Данное расстройство впервые возникло 4 года назад на эскалаторе: внезапно появилась сильная слабость, закружилась голова, стало закладывать уши, возник страх потерять сознание, упасть. Продолжались эти ощущения 2–3 минуты, которые с трудом выстояла на ногах. С тех пор, опасаясь повторения подобных состояний, боится одна ездить в метро. Немного позже присоединился страх открытых широких пространств.

Пациентка отличается демонстративными чертами характера, «душа коллектива». Работает в воинской части. В 24 года вышла замуж, о первом браке вспоминает, как о кошмарном периоде жизни: отношения с супругом не сложились изначально – муж отличался пассивностью, по дому не помогал, к заработкам не стремился, пациентке приходилось тянуть на себе весь быт, много работать. Через 6 лет ушла от мужа к сослуживцу, который оказался прямой противоположностью супруга: окружил пациентку теплом, заботой и вниманием. Если раньше вынуждена была все решать сама, то теперь житейские проблемы были перевалены на плечи новоиспеченного мужа. После воссоединения с ним страх и появился.

Супруги работают в одной воинской части, работа находится недалеко от дома. На работу и с работы Г. ходит в сопровождении мужа либо с кем-то из коллег (многие живут рядом), в крайнем случае может и сама, как она выражается, «по стеночкам добраться домой». Ранее Г. уже обращалась к врачу за помощью, были назначены лекарства, которые оказали некоторый положительный эффект, но пациентка прекратила принимать их по неизвестной причине.

Пациентка не производила впечатления больной, измученной недугом. Несмотря на, казалось бы, искреннее желание избавиться от своих страхов, было очевидно, что ей это «невыгодно» – слишком приятны после 6 лет неудачной жизни были опека и внимание мужа. Несмотря на клятвенные обещания неукоснительно выполнять рекомендации врача, она очень быстро исчезла из поля зрения.

Помимо вышеописанных невротических состояний (в генезе которых ведущую роль играют внешние неблагоприятные психофизические экзогенные факторы), ПА могут встречаться и в структуре эндогенных психических расстройств (имеющих наследственную предрасположенность и протекающих по внутренним закономерностям, мало зависящих от внешних обстоятельств). К ним относятся депрессивные эпизоды в рамках биполярного и рекуррентного депрессивного расстройства, в структуре которых имеет место выраженный тревожный компонент. Тревога при таких состояниях может достигать степени ажитации (когда человек мечется, не находит себе места)

и сопровождаться приступами паники. ПА здесь носят вторичный характер и возникают на фоне отчетливо выраженного состояния подавленности.

ПА могут встречаться и в рамках бредовой шизофрении, в период обострений, однако в данном случае пациентки будет своеобразно их описывать, как одержимость дьяволом, желание темных сил завладеть ими, они нередко слышат в эти периоды угрожающие слуховые галлюцинации и т. п.

Лечение психических расстройств, в структуре которых имеют место ПА, определяется их регистром. Тем не менее, вне зависимости от нозологической принадлежности, любая ПА хорошо купируется бензодиазепиновыми транквилизаторами. Быстрая (в течение 5–10 мин) редукция вегетативных проявлений ПА после сублингвального приема таблетированных форм бензодиазепинов может служить диагностическим критерием, свидетельствующим в пользу функционального генеза данного состояния (при дифференциальной диагностике с гипертоническим кризом и транзиторной ишемической атакой) [4].

Анксиолитическое действие препарата обусловлено влиянием бромдигидрохлорфенилбензодиазепина на миндалевидный комплекс висцерального мозга (лимбической системы). Проявляется оно в уменьшении эмоциональной напряженности, снятии тревожности, страха и беспокойства. По своим анксиолитическим свойствам препарат значительно превосходит большинство других психотропных средств диазепинового ряда.

Препарат оказывает общее успокаивающее действие на ЦНС, снижая выраженность реакций на внешние раздражители, психомоторную возбудимость, отчасти уменьшая дневную активность, снижая концентрацию внимания, а также скорость психических и моторных реакций и т.д. Чтобы исключить вероятность привыкания и развития лекарственной зависимости, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин назначают курсами, продолжительность которых не превышает 2 нед. В отдельных случаях курс может быть продлен до 2 мес. Отмена препарата производится путем постепенного сокращения дозы.

Регулируя функцию ЦНС, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин уменьшает интенсивность воздействия различного рода вегетативных, моторных и психоэмоциональных раздражителей, влияющих на механизм засыпания.

В случаях эндогенных заболеваний приоритет отдается биологической терапии: при монополярных депрессиях назначаются антидепрессанты [5, 6]; в случаях депрессивных эпизодов в рамках биполярного расстройства базовыми препаратами являются нормотимики (антиконвульсанты) либо атипичный антипсихотик кветиапин; для лечения шизофрении базовыми препаратами являются нейролептики.

В подобных ситуациях препаратом выбора является алимемазин, который блокирует функциональную активность дофаминовых и адренергических и других рецепторов, за счет чего реализуется несколько терапевтических эффектов, к которым относятся:

- антипсихотическое действие – снижение выраженности проявлений острого психоза;
- седативный (успокаивающий) эффект;
- противорвотное действие;
- противокашлевый эффект;
- снотворное действие;
- гипотермическое действие – снижение повышенной температуры за счет непосредственного воздействия на центр терморегуляции продолговатого мозга.

Терапевтические эффекты начинают проявляться уже через 15–20 мин после приема таблетки, они сохраняются на протяжении 6–8 ч. После приема таблетки алимемазина внутрь действующий компонент достаточно быстро и практически полностью всасывается в кровь из кишечника. Он равномерно распределяется в тканях, проникает в структуры ЦНС через гематоэнцефалический барьер. Алимемазин метаболизируется в печени с образованием неактивных продуктов распада, которые выводятся преимущественно с мочой.

Прием алимемазина показан для восстановления функционального состояния структур ЦНС при различных патологических состояниях, к которым относятся:

- Соматизированные психические расстройства, которые проявляются ощущениями дискомфорта со стороны внутренних органов.
- Неврозы или неврозоподобные состояния, которые могут иметь органическое или эндогенное происхождение и проявляться фобиями (необоснованные страхи), ипохондрией (чрезмерное беспокойство о здоровье), психовегетативными расстройствами, которые характеризуются дополнительными нарушениями функционального состояния внутренних органов и сердечно-сосудистой системы.
- Сенестопатическая депрессия – длительное и выраженное снижение настроения, спровоцированное тягостными ощущениями в области внутренних органов или на поверхности тела.
- Тревожные и депрессивные состояния, спровоцированные ухудшением кровотока в головном мозгу, органической или инфекционной патологией.
- Психопатии, связанные с астеническими или психоастеническими расстройствами (выраженное снижение трудоспособности человека).
- Появление чрезмерного волнения или тревоги при различной соматической патологии.
- Нарушения сна различного происхождения.

При невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах приоритетным методом лечения является психотерапия в сочетании с общеукрепляющими средствами (физиотерапия, ЛФК, массаж). Большое значение имеют социальные мероприятия, направленные на ликвидацию конфликтов, психических и физических перегрузок, травмирующих ситуаций. Психотерапия не проводится в случаях, когда расстройство существенно не влияет на социальное функционирование пациентов. Лечение легких форм тревожно-фобических расстройств проводят в виде коротких (1–2 нед.) курсов с использованием анксиолитиков. Могут применяться препараты как бензодиазепинового, так и небензодиазепинового ряда [7].

В более серьезных случаях, существенно отражающихся на жизнедеятельности, выбор психотерапии определяется нозологической принадлежностью. При паническом расстройстве с агорофобией, СФ, обсессивно-компульсивном расстройстве, ПТСР, по данным одних авторов, средством первого ряда являются антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). При их неэффективности рекомендуются переход на другие антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминоксидазы (иМАО), которые эффективны при социофобии [8]. Другими авторами изначально рекомендуется комбинированная терапия, включающая анти-

депрессанты (ТЦА, СИОЗС, СИЗСН) в сочетании с типичными и атипичными антипсихотиками, при необходимости добавляются анксиолитики [9].

В отличие от вышеуказанных заболеваний при ГТР препаратами выбора являются средства анксиолитической направленности: бензодиазепиновые транквилизаторы, прегабалин, буспирон. При отсутствии эффекта от вышеуказанных средств назначаются СИОЗС в сочетании с бензодиазепинами либо монотерапия ТЦА [8]. Другой способ терапии ГТР включает в себя комбинацию бензодиазепинов с антипсихотиками, влияющими на соматовегетативную симптоматику (сульпирид, амисульпирид, кветиапин) [7].

В случаях истеро-конверсионных расстройств острые состояния купируются внутривенным введением анксиолитиков. При затяжном характере истеро-фобических проявлений к терапии присоединяется антипсихотик. Лечение в стационаре ни в ком случае не должно носить затяжной характер, формировать представление о тяжелом неизлечимом состоянии [7].

При назначении антидепрессантов, особенно СИОЗС, следует помнить об их нередко плохой переносимости в первые дни начала терапии, с возможным усилением тревоги, беспокойства, способности провоцировать приступы паники даже у тех пациентов, которые раньше их не испытывали. С целью избегания ятрогении необходимо в течение первых 2 нед. терапии СИОЗС по необходимости использовать транквилизаторы для купирования избыточной тревоги и беспокойства.

Таким образом, ПА представляют собой неспецифическую реакцию организма на стрессовый раздражитель и могут встречаться в структуре различных психических расстройств [9]. Схожие с ПА состояния имеют место при соматических, неврологических и наркологических заболеваниях. Более широкое представление о возможных вариантах заболеваний, протекающих с ПА, и принципах их терапии существенно улучшит верификацию этих состояний и позволит правильно определиться с тактикой терапии.

Литература

1. Рачин А.П. Терапия расстройств сна: классификационные и аналитические подходы // Справочник поликлинического врача. 2007. № 6. С. 64–68 [Rachin A.P. Terapija rasstrojstv sna: klassifikacionnye i analiticheskie podhody // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2007. № 6. S. 64–68 (in Russian)].
2. Смуглевич А.Б., Коллющая Е.В. Невротические и личностные расстройства. Психиатрия. Т. 2. Руководство для врачей / под ред. А.С. Тиганова. М., 2012. 653 с. [Smulevich A.B., Koljuckaja E.V. Nevroticheskie i lichnostnye rasstrojstva. Psihiatrija. T. 2. Rukovodstvo dlja vrachej / pod red.j A.S. Tiganova. M., 2012. 653 s. (in Russian)].
3. Карск М.Дж., Барлоу Д.Х. Паническое расстройство и агорофобия. Клиническое руководство по психическим расстройствам / под ред. Д. Барлоу, пер. с англ. проф. Э.Г. Эйденмиллера. СПб.: Питер, 2008. 65 с. [Karsk M.Dzh., Barlou D.H. Panicheskoe rasstrojstvo i agorafobija. Klinicheskoe rukovodstvo po psihicheskim rasstrojstvam / pod red. D. Barlou, per. s angl. prof. Je.G. Ejdenmillera. Spb.: Piter, 2008. 65 s. (in Russian)].
4. 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)].
5. Пантелеева Г.П. Лечение, профилактика и организация помощи больным. Аффективные расстройства. Психиатрия. Т. 2. Руководство для врачей / под ред. А.С. Тиганова. М., 2012. С. 704–706 [Panteleeva G.P. Lechenie, profilaktika i organizacija pomoshhi bol'nym. Afektivnye rasstrojstva. Psihiatrija. T. 2. Rukovodstvo dlja vrachej / pod red. A.S. Tiganova. M., 2012. S. 704–706 (in Russian)].
6. Немеров Ч.Б., Келси Дж.Э. Аффективные расстройства. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / под ред. С.Д. Энна, Дж.Т. Койла, пер. с англ. под ред. проф. О.С. Левина. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. С. 162–167 [Nemerov Ch.B., Kelsi Dzh.E. Afektivnye rasstrojstva. Farmakoterapija v nevrologii i psihiatrii / pod red. S.D. Jenna, Dzh.. Kojla, per. s angl. pod red. prof. O.S. Levina. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2007. S. 162–167 (in Russian)].

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, 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 пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа 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.regmed.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.

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, таблиц 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 на английском. 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.

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

Реклама

**Российский конгресс
с международным участием**

**ФИЗИЧЕСКАЯ И
РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ
МЕДИЦИНА**

20 - 21 ноября 2017
Здание Правительства Москвы

frm-congress.ru

Информационная поддержка:
МЕДФОРУМ PMЖ

Технический организатор:
ООО «МЦРК»
vasileva-icrk@mail.ru
8-495-637-68-98



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

VIII

M O S C O W

16-18 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2017

M O S C O W

International
Interdisciplinary
Congress

Международный
междисциплинарный
конгресс

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



www.managepain.ru

Реклама



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!