

# НЕВРОЛОГИЯ

## СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сосудистый паркинсонизм; современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга и в постинсультном периоде

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Лечение менструальной мигрени и хронической головной боли напряжения; терапия хронической тазовой боли у женщин; ведение пациентов с диабетической и алкогольной полиневропатией

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Анатомические особенности строения венозной системы головного мозга; вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения тромбоза мозговых вен и венозных синусов; истории болезни трех больных с диагнозом «тромбоз мозговых синусов»



# Тиоктацид®

таблетки быстрого высвобождения № 30 и № 100  
ампулы 24 мл № 5



Тиоктацид® – оригинальный препарат тиоктовой кислоты<sup>1</sup>.



Тиоктацид® БВ – быстрое высвобождение для гарантированного ответа на терапию<sup>1</sup>.



Тиоктацид® 600Т – триметамоловая соль с возможностью внутривенного введения без разведения<sup>2</sup>.



## НЕ ВСЕ ПРЕПАРАТЫ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ ОДИНАКОВЫ

Гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое средство. Фармако-терапевтическая группа: метаболическое средство. **Показания к применению:** диабетическая и алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата. Беременность, период грудного вскармливания (отсутствует достаточный опыт применения препарата). Клинические данные о применении Тиоктацида® 600 БВ у детей и подростков отсутствуют, в связи с этим детям и подросткам препарат назначать нельзя.

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией.

**Срок годности:** ампулы – 4 года, таблетки – 5 лет.

**Производитель:** МЕДА Фарма ГмбХ и Ко.КГ Бенцштрассе 1, 61352 Бад Хомбург, Германия.

1. MMW Spezial, Münch. med. Wschr. 1999, 141.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата.

ООО «МЕДА ФАРМА», Лицензия ФС-99-02-003291 от 05.09.2013 Тиоктацид БВ № РУ П N015545/01 от 08.04.2009 Тиоктацид 600 Т № РУ П N014923/01 от 01.08.2008 109028 Москва, Серебрянская наб., д. 29, БЦ «Серебряный город», Северная сторона, 9 этаж, тел. +(495)660 53 06.

Реклама RU.ТНЮ.17.10.05 октябрь 2017

**МЕДА**

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

## Интегративная неврология

Под интегративной медициной в современной зарубежной клинической практике принято понимать систему представлений, в соответствии с которыми лечебное воздействие на больного человека проводится «холистично», апеллируя не только к его телу, но и душе и используя наряду с сугубо научными методами комплементарные подходы (рефлексотерапию, гомеопатию, остеопатию и т. д.). Тем не менее использование термина «интегративный» в указанном выше смысле представляется слишком узким, по крайней мере в понимании неврологии. Современная интегративная неврология, прежде всего, должна базироваться на достижениях нейронаук. В последние десятилетия стали более понятными механизмы функционирования центральной и периферической нервной системы, а также молекулярные основы патогенеза многих неврологических заболеваний. Стала очевидной важность иммунных и нейровоспалительных процессов в патогенезе даже тех заболеваний, при которых ранее их роль не предполагалась, например, при нейродегенеративной патологии. С другой стороны, при первичных воспалительных заболеваниях центральной нервной системы установлена роль дегенеративных процессов, например при рассеянном склерозе.



В последние годы постепенно усложняются и отчасти размываются границы между неврологией и психиатрией, что также служит источником интегративности неврологии. Неврологи стали лучше понимать значимость психических расстройств у больных с классическими неврологическими заболеваниями, такими как инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона. Деменция, тревога, депрессия и другие психопатологические синдромы, возникающие при этих заболеваниях, могут иногда в большей степени влиять на жизнедеятельность больного, чем традиционные неврологические нарушения. С другой стороны, психиатры, изучая классические психиатрические заболевания, такие как шизофрения или депрессия, все чаще апеллируют к конкретным мозговым структурам и системам, что традиционно более характерно для неврологического подхода.

Все более тесными, а подчас и запутанными становятся взаимоотношения клинической неврологии и с другими смежными дисциплинами (эндокринологией, кардиологией, ревматологией). В силу особого положения нервной системы в организме она страдает практически при любом соматическом неблагополучии и, в свою очередь, сама может стать ее источником. К сожалению, работая в «пограничных областях», врачи других специальностей не всегда следуют устоявшимся неврологическим принципам и терминологии, что затрудняет взаимопонимание. Необходима более тесная интеграция неврологов и других специалистов в исследовании смежных проблем.

Современные методы исследования, особенно методы нейровизуализации, оказали глубокое влияние на клиническую практику, но вряд ли можно говорить о том, что они «упростили жизнь» клинициста, от которого требуется умение анализировать результаты дополнительных методов исследования в клиническом контексте, что также может быть важным аспектом интегративной неврологии.

Современные тенденции таковы, что от практических врачей часто требуется работа в рамках жестких рекомендаций, так называемых протоколов. Безусловно, это бывает необходимо, особенно при лечении острых состояний, например инсульта или менингита. Однако зачастую практика требует от врача не слепого копирования рекомендуемых схем, а индивидуализации лечения. В этом случае важно понимать логику выбора и применения того или иного препарата, диктующую допустимый диапазон вариаций стандартных схем. А это требует от клиницистов хорошей фармакологической подготовки. В последние годы лечение большого числа заболеваний основывается на принципах доказательной медицины и результатах плацебо-контролируемых исследований. Безусловно, такого рода исследования – наиболее надежный способ отделить эффективные методы лечения от неэффективных. Тем не менее они имеют целый ряд ограничений. Техническая сторона их проведения такова, что они почти всегда ставят перед собой частные, узкие вопросы, оставляя много белых пятен. Надо отметить, что принципы доказательной медицины крайне важны, но они не только не умаляют значимости индивидуального клинического опыта, приобретаемого компетентным и наблюдательным врачом, но скорее подчеркивают его актуальность. Таким образом, принципы эмпирической медицины в лечении многих неврологических заболеваний могут быть приоритетными, особенно при редких болезнях.

Все более важную роль, наряду с лекарственными методами в лечении нервных заболеваний, приобретают подходы, связанные с реабилитацией, которые, как правило, используют пластичность нервной системы. В лечении не только инсульта или черепно-мозговой травмы, но также рассеянного склероза и болезни Паркинсона реабилитационные подходы способны поддерживать уровень функциональной деятельности, необходимой для повседневной жизни.

Взаимодействие врача и пациента может быть основано на различных моделях – от партнерства до патернализма, но в любом случае от врача требуется эмпатия. Нельзя забывать о «чудодейственных» свойствах самого эффективного лекарства – плацебо, «великое ничто». Плацебо эксплуатирует не только механизмы внушения, как предполагали ранее, но также сложные психофизиологические процессы, связанные с функционированием подкорково-корковой системы подкрепления. Плацебо обычно эффективнее, чем отсутствие лечения, и его использование создает значительно более высокий потенциал эффективности терапии.

Таким образом, для современного невролога необходимо не только знание десятка проводящих путей, нескольких сотен симптомов, как это было еще недавно, – он должен хорошо ориентироваться в смежных дисциплинах, знать сотни препаратов, детали их клинического применения, быть осведомленным в вопросах психологии врачевания. Это требует существенного улучшения подготовки по неврологии, которая все больше становится центральной дисциплиной современных клинических наук.

Главный редактор номера РМЖ «Неврология»  
д.м.н., профессор Олег Семенович Левин

**Главный редактор**

Каприн А.Д., академик РАН

**Редакционная коллегия**

**Бабанов С.А.**, профессор, ФГАОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Бельская Г.Н.**, профессор, ФПДПО ФГАОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Древаль А.В.**, профессор, ГБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Дутов В.В.**, профессор, ФУВ ГБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

**Заплатников А.Л.**, профессор, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

**Карпов Ю.А.**, профессор, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, профессор, ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

**Логутова Л.С.**, профессор, ГБУЗ МО «МОНИИАГ», Москва

**Маркова Т.П.**, профессор, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

**Минушкин О.Н.**, профессор, ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

**Олисова О.Ю.**, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Свистушкин В.М.**, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Чичасова Н.В.**, профессор, ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Яковлев С.В.**, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Редакционный совет**

**Аведисова А.С.**, профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, профессор ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

**Геппе Н.А.**, профессор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Игнатова Г.Л.**, профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Козлов Р.С.**, профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Колобухина Л.В.**, профессор, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Кривобородов Г.Г.**, профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, профессор, МКНЦ ДЗМ

**Пирадов М.А.**, академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Рязанцев С.В.**, профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи»

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

**Фриго Н.В.**, д.м.н., ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

**Шляпников С.А.**, профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, профессор, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

**PMЖ**

№ 21, 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

**медицинские редакторы**

А.А. Делендик

Е.В. Каннер

**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

**дизайн**

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**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 № 221485

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

**Двухлетний импакт-фактор 0,593**

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

24.10.2017

# Содержание:

Слово редактора

1497

## СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Сосудистый паркинсонизм: 20 лет спустя* 1500

О.С. Левин

*Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга* 1507

Т.В. Шутеева

*Возможности применения мемантина в ранней терапии постинсультной деменции* 1512

А.Ш. Чимагомедова, О.С. Левин,  
Н.А. Скрипкина, Д.А. Гуторова, Е.Е. Васенина

*Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции* 1518

Л.Г. Гимоян, Г.Г. Силванян

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

*Лечение мигрени в реальной практике амбулаторного приема* 1525

М.И. Корешкина, Г.В. Данилов

*Патогенетическое действие остеопатии при хронической головной боли напряжения* 1533

Д.Б. Мирошниченко,  
Д.Е. Мохов, А.П. Рачин

*Нестероидные противовоспалительные препараты при острой боли: консенсус эффективности и безопасности* 1537

И.Г. Пахомова, А.Н. Кучмин, Е.Ю. Павлова

*Болевые полиневропатии* 1543

Е.А. Антипенко, Д.В. Седышев

*Клиника, диагностика и терапия некоторых туннельных синдромов верхних конечностей* 1548

Н.В. Пизова

*Лечение неспецифической боли в спине* 1553

А.Н. Баринов, Д.О. Рожков, К.А. Махинов

*Комбинация ибупрофена и парацетамола: первая ступень эффективного контроля скелетно-мышечной боли* 1562

А.Е. Каратеев

*Фармакопунктура комбинированным препаратом витаминов группы В в терапии хронической тазовой боли у женщин* 1568

А.М. Тынтерова, М.В. Шарнина, А.П. Рачин

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

*Стресс как психосоматический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов молодого и среднего возраста* 1574

Интервью с Е.С. Акарачковой  
и О.В. Котовой

*Тики и коморбидные расстройства детского возраста* 1581

В.П. Зыков, Э.А. Каширина, Ю.В. Наугольных

*Менструальная мигрень: современный взгляд на проблему* 1586

Ю.Э. Азимова

*Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией* 1591

П.Р. Камчатнов, А.А. Кабанов,  
С.Б. Ханмурзаева, А.В. Чугунов,  
Н.Б. Ханмурзаева

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

*Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов* 1595

М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая,  
В.В. Брюхов, М.В. Кротенкова

# Сосудистый паркинсонизм: 20 лет спустя

Профессор О.С. Левин

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В 1997 году в Неврологическом журнале была напечатана статья "Сосудистый паркинсонизм". В данной статье представлены современные представления о сосудистом паркинсонизме (СП), явившиеся итогом 20-летнего исследования данной проблемы. Подробно рассматриваются этиология, особенности клинического течения. Особое внимание уделено клинической гетерогенности синдрома, роли поражения мелких артерий в его патогенезе, причинно-следственной связи между сосудистой патологией головного мозга и клиническими проявлениями. Авторами выдвигаются критерии диагностики СП, пригодные для повседневной клинической практики. Отдельно рассматриваются особенности течения комбинации болезни Паркинсона (БП) и цереброваскулярного заболевания. Рассмотрены современные направления в диагностике и лечении СП. Исходя из общеклинических соображений, выделяют два основных направления в лечении СП: базисную терапию, направленную на предупреждение дальнейшего повреждения мозга, и симптоматическую терапию, направленную на коррекцию паркинсонизма и сопутствующих проявлений. Возможности стереотаксических вмешательств при СП систематически не изучены. У некоторых больных с ограниченным поражением базальных ганглиев они могут быть эффективными. Однако, как показывает опыт стереотаксических вмешательств при мультисистемных дегенерациях, экстраинтрингеральных формах паркинсонизма и мультифокальном поражении мозга, разработанные к настоящему времени стереотаксические операции чаще оказываются неэффективными.

**Ключевые слова:** паркинсонизм, болезнь малых сосудов, сосудистый паркинсонизм, дисбазия, леводопа.

**Для цитирования:** Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм: 20 лет спустя // PMЖ. 2017. № 21. С. 1500–1506.

## ABSTRACT

Vascular parkinsonism: 20 years later

Levin O.S.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

20 years ago author published review paper «Vascular parkinsonism». This article presents modern ideas about the clinical picture and the diagnosis of vascular parkinsonism (VP). The etiology of the disease, the features of the clinical course are considered in detail. Particular attention is paid to the clinical heterogeneity of the syndrome, the role of small arteries lesions in its pathogenesis, the establishment of a causal relationship between cerebral vascular pathology and clinical manifestations. The authors put forward criteria for diagnosis of VP, suitable for everyday clinical practice. The features of the course of the combination of Parkinson's and cerebrovascular disease are considered. Modern trends in the diagnosis of vascular parkinsonism treatment are given. Based on general clinical considerations, there are two main areas in the treatment of VP: basic therapy aimed at preventing further brain damage, and symptomatic therapy aimed at correcting parkinsonism and concomitant manifestations. The possibilities of stereotaxic interventions in VP have not been systematically studied yet. In some patients with limited basal ganglia lesions, they can be effective, but as the experience with stereotaxic interventions in multi-systemic degenerations shows, stereotaxic operations are often ineffective in extranigral forms of parkinsonism and multifocal brain damage.

**Key words:** parkinsonism, small vascular disease, vascular parkinsonism, dysbasia, levodopa.

**For citation:** Levin O.S. Vascular parkinsonism: 20 years later // RMJ. 2017. № 21. P. 1500–1506.

Впервые мысль о том, что паркинсонизм может быть следствием сосудистого заболевания мозга, высказал, по-видимому, французский невролог Е. Brissaud (1894), который предположил, что субстратом паркинсонизма служит дегенерация черной субстанции или любое иное поражение этой структуры, в т. ч. и сосудистого генеза. В 1929 г., обобщив собственные наблюдения и имевшиеся к тому времени литературные данные, 29-летний Макдональд Критчли (M. Critchley), впоследствии ставший знаменитейшим американским неврологом, сделал первое подробное описание «артериосклеротического паркинсонизма» [1].

Ввиду отсутствия четких диагностических критериев и убедительных патоморфологических исследований проблема сосудистого паркинсонизма (СП) длительное время остается предметом дискуссий. Одни исследователи отрицали саму возможность существования СП, полагая, что при сосудистом поражении мозга невозможны истинная акинезия

и ригидность, а паркинсоническую симптоматику лишь имитируют спастичность, псевдобульбарный синдром или паратония (в связи с этим для обозначения паркинсоноподобных нарушений сосудистого генеза нередко использовался термин «сосудистый, или атеросклеротический псевдопаркинсонизм»). В других ситуациях диагностировали «псевдососудистый паркинсонизм» (например, у больных с дегенеративным паркинсонизмом и сопутствующим цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ)) и даже «псевдососудистый псевдопаркинсонизм» (например, у больных с нарушением ходьбы вследствие нормотензивной гидроцефалии) [2]. В отечественной неврологии длительное время отмечалась тенденция к гипердиагностике СП, связанная с нечеткостью клинических критериев СП и, в частности, переоценкой диагностической значимости сосудистых факторов риска или отдельных признаков цереброваскулярной недостаточности, часто встречающихся у пожилых лиц. В 1997 г. авторы подготовили обзор исследований по СП, опубликован-

ный в «Неврологическом журнале». За 20 лет, прошедших с того времени, появились новые публикации, которые существенно изменили представления о проблеме СП. В данной статье отражены эти изменения.

Появление компьютерной томографии (КТ) и особенно магнитно-резонансной томографии (МРТ) упростило диагностику сосудистых поражений мозга, но вместе с тем создало своего рода диагностическую «ловушку»: выявление при КТ или МРТ изменений, указывающих на ЦВЗ, рождает соблазн объяснить сосудистым поражением любой неврологический синдром, имеющийся у больного [3].

Безусловно, при остром развитии экстрапирамидного синдрома и обнаружении с помощью КТ или МРТ «свежего» ишемического или геморрагического очага в глубинных отделах мозга диагноз очевиден. Однако диагностическая ситуация не всегда бывает столь однозначной. Следует учитывать, что очаги, выявляющиеся при КТ/МРТ, в подкорковых структурах, зачастую бывают асимптомными [4]. Поэтому обнаружение не только клинических, но и нейровизуализационных признаков ЦВЗ (даже в области базальных ганглиев!) еще не означает, что экстрапирамидный синдром вызван именно сосудистым поражением мозга, а не иным процессом, не имеющим специфических, выявляемых КТ или МРТ маркеров (например, нейродегенеративным заболеванием или побочным действием лекарственных средств). В связи с этим диагностика любых экстрапирамидных синдромов, в т. ч. паркинсонизма сосудистого генеза, должна предусматривать доказательство причинно-следственной связи между сосудистым поражением мозга и неврологическим синдромом, невозможное без знания их клинических особенностей [5].

До сих пор в литературе сохраняется значительный разброс показателей распространенности СП, на долю которого отводится 1–15% случаев [6–9]. Jellinger, представивший результаты патоморфологического исследования более 2000 больных с паркинсонизмом, обнаружил, что различные варианты сосудистого поражения мозга (мультиинфарктное состояние, лейкоэнцефалопатия, лакунарные или ограниченные инфаркты в базальных ганглиях и стволе) могут быть расценены как причина паркинсонизма у 6% больных, но почти у 10% из них, наряду с сосудистыми изменениями, были выявлены умеренные признаки дегенеративного поражения мозга (увеличение численности телец Леви в черной субстанции по сравнению с контрольными лицами того же возраста), что могло указывать на сочетание ЦВЗ с БП. В связи с этим сосудистое поражение мозга было признано ведущей причиной паркинсонизма лишь у 3–6% больных [10]. При этом сочетание тех или иных признаков ЦВЗ с тельцами Леви (т. е. с БП) наблюдалось примерно в 4 раза чаще, чем истинный СП. Более высокие цифры распространенности СП получены при исследовании групп больных в специализированных центрах. В исследовании, проведенном в Центре экстрапирамидных заболеваний, ЦВЗ оказалось причиной около 9 случаев паркинсонизма (общее число больных – 254). В когорте пациентов с паркинсонизмом, представленных Mehanna и Jankovic (более 10 000 человек), на долю СП приходилось около 8%. Таким образом, СП опережал по частоте любую из мультисистемных дегенераций (но не их совокупность) [11].

С другой стороны, синдром паркинсонизма выявляется у 11% больных с ишемическими инсультами и 14% больных с «подкорковой» формой дисциркуляторной энцефа-

лопатии, что может свидетельствовать о более широком распространении СП, особенно легких форм, чем это стало принято считать в последние годы [5, 12, 13]. Более того, отдельные паркинсонические симптомы, не позволяющие согласно общепринятым критериям диагностировать синдром паркинсонизма, выявляются у 36% больных с ишемическими инсультами, в т. ч. брадикинезия – у 45% больных с лакунарными инфарктами и 7% больных с территориальными инфарктами. Для обозначения этих симптомов, которые могут быть связаны не только с сосудистым поражением мозга, но и с ранней стадией нейродегенеративных заболеваний, возрастными изменениями подкорковых структур, по аналогии с легким (умеренным) нарушением когнитивных функций (mild cognitive impairment) предложен термин «легкие паркинсонические знаки» (mild parkinsonian signs) [14]. К последним предлагают относить случаи, когда выявляются один симптом паркинсонизма легкой или умеренной степени (оценка по соответствующей рубрике UPDRS 1 или 2 балла) либо 2 или более симптомов, оценка которых не превышает 1 балл (к этому представляется необходимым добавить наличие олигобрадикинезии не более чем в одном регионе тела: аксиальный отдел, верхние конечности, нижние конечности) [15].

### **Этиология и патогенез СП**

Исследования последних лет подтвердили, что наиболее часто СП возникает при заболеваниях, поражающих малые мозговые артерии, кровоснабжающие глубинные отделы мозга [16, 17]. Самой распространенной причиной СП является гипертоническая микроангиопатия (артериопатия), которая морфологически характеризуется липоглианозом мелких артерий и артериол. Распространенная патология малых артерий вызывает диффузное двустороннее ишемическое поражение белого вещества в перивентрикулярной зоне, зрительной лучистости и семиовальном центре, а также множественные лакунарные (размером до 15 мм) инфаркты в базальных ганглиях и глубинных отделах белого вещества полушарий головного мозга.

Если лакунарные очаги чаще обусловлены окклюзией мелких сосудов, то в генезе диффузного поражения белого вещества ведущая роль принадлежит повторным эпизодам системной артериальной гипотензии, вызывающей гипоперфузию в концевых зонах стенозированных пенетрирующих артерий или водораздельных зонах на границах смежных сосудистых бассейнов. Особая уязвимость кровоснабжения этих зон определяется тем, что пенетрирующие артерии отходят под прямым углом от питающих их артерий на основании мозга, их тонкостью и длиной, малым количеством коллатералей, а также наступающих в результате их дегенерации дополнительной «деколлатерализацией» и патологической извитостью.

В результате хронической ишемии или, что более вероятно, повторных преходящих эпизодов умеренной ишемии глубинных слоев белого вещества полушарий головного мозга развиваются неполные инфаркты, сопровождающиеся демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов и аксональной дисфункцией, но не формированием очагов некроза. Кроме зон неполной ишемии, диффузное поражение белого вещества может включать мелкие инфаркты и кисты, расширение периваскулярных пространств, периваскулярный отек, глиоз, отложение в периваскулярных пространствах гемосидерина (микрорровоизлияния) и другие изменения. В развитии этих изменений, помимо

ишемии, важную роль может играть нарушение гематоэнцефалического барьера с проникновением белков плазмы через сосудистую стенку во время эпизодов резкого повышения артериального давления, ведущее к периваскулярному энцефалозису. Гибель структурных элементов белого вещества при недостаточном замещении образовавшихся дефектов астроцитами в конечном итоге приводит к формированию губчатой структуры белого вещества мозга (спонгиозу) [14]. Диффузное поражение белого вещества (нейровизуализационно определяемое как лейкоареоз) выявляется при КТ и МРТ как в перивентрикулярной, так и в субкортикальной зоне.

У больных, не страдающих артериальной гипертензией, причиной диффузного поражения белого вещества могут быть так называемый «сенильный артериолосклероз», часто сочетающийся с патологической извитостью артериол, амилоидная микроангиопатия, васкулиты, микроангиопатия при системной красной волчанке, антифосфолипидный синдром, наследственные ангиопатии (например, церебральная аутосомно-доминантная ангиопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией или ангиопатия, связанная с *pseudoxanthoma elasticum*).

У больных с поражением крупных и средних экстра- и интракраниальных сосудов поражение глубоких отделов мозга, ведущее к развитию СП, может быть следствием гемодинамических механизмов или артерио-артериальной эмболии. При этом могут развиваться как лакунарные, так и более крупные подкорковые инфаркты. Сравнительно небольшие подкорковые инфаркты иногда возникают и в том случае, когда атеросклеротическая бляшка или эмбол в крупной мозговой артерии (например, средней мозговой артерии) частично или полностью перекрывает просвет отходящих от нее одного-двух пенетрирующих сосудов. Редкими причинами СП могут быть кровоизлияния в средний мозг (обычно связанные с разрывом артериовенозных мальформаций) и скорлупу (чаще связанные с гипертонической ангиопатией и разрывом возникающих при ней микроаневризм), амилоидная ангиопатия, узелковый полиартериит и иные церебральные васкулиты.

Имеются сообщения о развитии паркинсонизма у больных с расширением периваскулярных пространств (криблярами) в области базальных ганглиев, у которых при аутопсии не было выявлено иных морфологических изменений [18]. Крибляры имеют вид небольших округлых полостей, часто сообщающихся между собой и образующих спонгиозоформную или сетчатую структуру (*etat cribile*). Крибляры часто сопутствуют диффузному поражению мелких пенетрирующих сосудов мозга и обычно не связаны с ишемическим поражением ткани.

### Клинические особенности СП

Клинические особенности СП можно разделить на три основные группы: особенности самого паркинсонического синдрома, наличие сопутствующих неврологических синдромов и особенности течения (табл. 1).

В последние годы клиника СП часто ассоциируется с «паркинсонизмом нижней части тела» (ПНЧТ). Однако данный синдром нельзя отнести к истинному синдрому паркинсонизма, поскольку у больных отсутствуют кардинальные симптомы. ПНЧТ оказался частью широкого спектра нарушений ходьбы, наблюдающихся у пожилых больных с сосудистыми или дегенеративными заболеваниями головного мозга. Нарушения ходьбы, характерные для ПНЧТ,

обозначаются также как апраксия ходьбы или (что корректнее) лобная дисбазия.

Больной с ПНЧТ обычно испытывает существенные затруднения в начале движения. Он долго не может сдвинуться с места, с трудом отрывает «намагниченные» ноги от пола, делая несколько пробных скользящих мелких шажков или топчась на месте. Сдвинувшись, больной продолжает движение мелкими шаркающими шажками. Иногда этот паттерн ходьбы остается неизменным в течение всего движения (*marche a petits pas*), но у части больных через несколько шагов ходьба становится более уверенной, а шаг более широким.

Однако при поворотах, преодолении препятствий, когда необходимо изменить программу движения, вновь возникают те же самые трудности. Временами идущий больной внезапно застывает, не в состоянии сдвинуться с места, при этом туловище, продолжая движение, смещается вперед, что может привести к падению. В отличие от истинного паркинсонизма, несмотря на существенное уменьшение длины шага, площадь опоры при ходьбе не уменьшается, а увеличивается, а стопы располагаются под углом. При этом походка иногда напоминает походку Чарли Чаплина.

Хотя ПНЧТ напоминает некий фрагмент паркинсонизма (поскольку паркинсоноподобная симптоматика проявляется лишь во время ходьбы, а в положении лежа или сидя ее выявить не удается, данный синдром точнее было бы назвать «паркинсонизмом ходьбы»), его не следует относить к паркинсонизму, поскольку нарушения ходьбы вызваны не гипокинезией или ригидностью, признаков которых при осмотре не выявляется, а постуральными нарушениями.

Сравнительная характеристика паркинсонизма и дисбазии дана в таблице 2.

Наличие пирамидных и мозжечковых знаков обычно исключает БП, но не всегда позволяет дифференцировать СП от других нейродегенеративных заболеваний, прежде всего относящихся к группе паркинсонизм-плюс. Так, сочетание паркинсонизма с мозжечковым и умерен-

Таблица 1. Клинические особенности СП

Особенности паркинсонического синдрома	<ul style="list-style-type: none"> <li>• двустороннее начало заболевания и относительная симметричность симптоматики</li> <li>• отсутствие тремора покоя</li> <li>• относительно низкая эффективность дофаминергических средств</li> <li>• преобладание симптоматики в аксиальных отделах и нижних конечностях</li> <li>• раннее развитие постуральных нарушений и изменений ходьбы</li> </ul>
Сопутствующие синдромы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• пирамидный синдром</li> <li>• мозжечковая атаксия</li> <li>• раннее развитие тяжелого псевдобульбарного синдрома</li> <li>• другие экстрапирамидные синдромы (гемидистония, миоклония)</li> <li>• лобные знаки (хватательный рефлекс, паратонии)</li> <li>• раннее развитие деменции</li> <li>• отсутствие галлюцинаций и нарушений обоняния</li> <li>• очаговые нарушения высших мозговых функций (афазия, апраксия и др.)</li> <li>• раннее развитие нейрогенных нарушений мочеиспускания</li> </ul>
Особенности течения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• подострое (острое) начало с последующей стабилизацией и/или частичным регрессом симптомов</li> <li>• прогрессирующее ступенеобразное (флуктуирующее) течение с чередованием периодов прогрессирования, стабилизации и частичного регресса</li> </ul>



ным пирамидным синдромом возможно при мультисистемной атрофии, а сочетание паркинсонизма с быстро нарастающей постуральной неустойчивостью, грубым псевдобульбарным синдромом и деменцией лобного типа – при прогрессирующем надъядерном параличом. Причиной же сочетания паркинсонизма с двусторонним пирамидным синдромом у пожилых людей может быть сочетание БП и спондилогенной шейной миелопатии.

Некоторые синдромы возможны при обоих состояниях, но развиваются при СП чаще и на более раннем этапе, чем при БП. К ним относятся, например, псевдобульбарный синдром или деменция. С другой стороны, такие немоторные нарушения, как галлюцинации, anosmia, нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глаз, типичны для БП, но обычно не выявляются при СП.

### Особенности течения СП

Течение СП значительно более вариабельно, чем течение БП, что отражает более высокую гетерогенность синдрома. Средний возраст больных СП выше, чем у больных БП, но может колебаться от 40 до 90 лет [19]. Причиной

**Таблица 2. Сравнительная характеристика нарушения ходьбы при паркинсонизме и лобной/подкорковой дисбазии**

Признак	Паркинсонизм	Лобная/подкорковая дисбазия
Ригидность в конечностях	Присутствует	Отсутствует
Олигобрадикинезия	Присутствует	Отсутствует
Тремор покоя	Часто	Отсутствует
Поза	Флексорная	Выпрямленная
Инициация ходьбы	Нарушена	Нарушена
Скорость ходьбы	Замедлена	Замедлена
Длина шагов	Снижена	Снижена
Высота шагов	Нормальная или снижена	Значительно снижена
Шарканье	Появляется позднее	Появляется на ранней стадии
Ширина шагов (площадь опоры при ходьбе)	Нормальная или снижена	Расширена
Наружная ротация стоп	Отсутствует	Возможна
Застывание	Часто	Часто
Пропульсии/ретропульсии	Часто	Редко
Семенящая походка	Часто	Редко
Ахейрокинез	Обычно присутствует	Отсутствует
Тандемная ходьба	Не нарушена	Может быть нарушена
Постуральные синергии	Относительно сохранены на ранней стадии, позднее активируются медленнее и имеют меньшую амплитуду, чем в норме	Нарушены на ранней стадии
Падения	На поздней стадии	Часто на ранней стадии
Движения ногами в положении сидя и лежа	Нарушены почти в той же степени, что и при ходьбе	Могут быть свободными
Влияние внешних зрительных и слуховых ориентиров	Улучшают ходьбу	Вариабельно, нередко отсутствует или минимально

более позднего развития СП может быть не только повышение с возрастом заболеваемости сосудистой патологией, но и увеличение предрасположенности к развитию паркинсонизма, связанной с возрастными дегенеративными изменениями в мозге. Однако не столь редко СП встречается и в молодом возрасте, чаще всего это происходит при наличии наследственной артериопатии, васкулита или тяжелой артериальной гипертензии.

Начало СП может быть острым, но чаще бывает подострым или хроническим. Иногда развитию СП предшествует один или несколько эпизодов инсультов, при этом экстрапирамидная симптоматика может развиваться в остром периоде или отсроченно – спустя несколько месяцев после инсульта, иногда на фоне регресса пирамидных или мозжечковых нарушений, обладающих способностью «маскировать» паркинсонические симптомы. Описан вариант отставленного развития паркинсонизма после кровоизлияния в средний мозг, которое может указывать на роль вторичных де- или реиннервационных изменений в базальных ганглиях [20].

Последующее течение бывает непрерывно прогрессирующим, стационарным и регрессирующим. Наиболее типичны для СП 2 варианта течения: 1) острое или подострое начало с последующей стабилизацией и/или частичным регрессом симптомов; 2) прогрессирующее ступенчатое (флуктуирующее) течение (с чередованием периодов прогрессирования, стабилизации и частичного регресса). Возможно и неуклонно прогрессирующее течение, однако в этом случае прогрессирование при СП обычно происходит быстрее, чем при БП [20–22].

### Данные нейровизуализации и клинико-нейровизуализационные корреляции

КТ и МРТ чаще всего обнаруживают изменения, связанные с преимущественным поражением церебральных мелких сосудов (табл. 3).

Морфологическим субстратом постинсультного варианта СП, обычно развивающимся в течение 6 мес. после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), чаще всего были территориальные инфаркты в подкорковой зоне бассейна средней мозговой

**Таблица 3. Нейровизуализационные изменения при СП**

• Множественные лакунарные инфаркты в базальных ганглиях, стволе, глубоких отделах белого вещества
• Диффузное поражение белого вещества: – субкортикальный сливающийся или частично сливающийся лейкоареоз; – распространенный перивентрикулярный лейкоареоз с неровными контурами, распространяющийся в субкортикальную область
• Микроинфаркты
• Территориальные подкорковые инфаркты в базальных ганглиях и прилежащем белом веществе (стриатокапсулярные инфаркты, реже инфаркты во внутренней водораздельной зоне, бассейне возвратной артерии Хьюбера и передней хориоидальной артерии)
• Двусторонние территориальные инфаркты лобных долей
• Одно-, двусторонние инфаркты в области таламуса
• Микрокровоизлияния и макрогеморрагические очаги в базальных ганглиях, среднем мозге, таламусе, прилежащем белом веществе
• Etat crible
• Церебральная атрофия с расширением желудочковой системы и корковых борозд

артерии или бассейне передней мозговой артерии. У отдельных больных отмечалось также поражение среднего мозга и таламуса. Морфологическим субстратом безынсульного варианта СП, развивающегося в рамках дисциркуляторной энцефалопатии и характеризующегося постепенным началом и прогрессивным течением, чаще всего являлись диффузное поражение глубинных отделов белого вещества полушарий и множественные лакунарные инфаркты, связанные с церебральной микроангиопатией. Проведенное нами исследование показало, что если в отношении когнитивных нарушений существует прямая зависимость между ними и обширностью лейкоареоза, то в случае паркинсонизма такая зависимость отсутствует.

Таким образом, вероятность развития и тяжесть СП в решающей степени зависят не от общего объема поражения мозговой ткани, а от локализации поражения в стратегически значимых зонах (подкорковое белое вещество, задние отделы скорлупы, чечевицеобразное ядро, черная субстанция, лобная доля, таламус). В связи с этим выделены несколько патогенетических вариантов СП. Проведенное нами сопоставление данных МРТ у 29 больных с СП и 26 больных с дисциркуляторной энцефалопатией, не имевших признаков паркинсонизма, также не выявило существенных различий в общей распространенности лейкоареоза, степени расширения желудочковой системы или общем числе лакунарных очагов, в то же время у больных с паркинсонизмом чаще выявлялись очаги в скорлупе и бледном шаре, был более выраженным лейкоареоз в проекции глубинных отделов лобных долей, отмечалось более значительное расширение передних рогов. У больных СП с асимметричной симптоматикой на стороне, контралатеральной более пораженным конечностям, как правило, выявлялись более крупные и/или многочисленные очаги в базальных ганглиях либо более распространенный лейкоареоз.

На наш взгляд, эти результаты свидетельствуют о том, что в развитии СП *ключевую роль играет не столько общий объем поражения, сколько его локализация в определенных («стратегических») зонах.*

### Диагностика СП

Диагностика СП наталкивается на двоякого рода сложности. С одной стороны, существуют трудности в дифференциальной диагностике паркинсонизма с другими двигательными нарушениями, возникающими у больных с ЦВЗ. С другой стороны, отсутствие патогномичных клинических признаков СП, в т. ч. возможность положительной реакции на препараты леводопы, а с другой стороны, частое наличие сосудистых изменений в подкорковых отделах мозга у пожилых затрудняют дифференциальную диагностику СП с БП и мультисистемными дегенерациями.

Достоверная диагностика СП возможна лишь при патоморфологическом исследовании и требует, с одной стороны, выявления цереброваскулярного поражения, а с другой – отсутствия депигментации и дегенеративных изменений с формированием телец Леви в компактной части черной субстанции, а также и признаков других нейродегенеративных изменений, тогда как клиническая диагностика СП неизбежно носит вероятностный характер. Она требует констатации:

- 1) синдрома паркинсонизма;
- 2) наличия ЦВЗ;
- 3) установления между ними причинно-следственной связи.

Диагностика синдрома паркинсонизма возможна при наличии не менее 2-х симптомов из числа 4-х основных: гипокинезии, ригидности, тремора покоя, постуральной неустойчивости. При этом гипокинезию (как ведущее проявление паркинсонизма, обычно определяющее тяжесть состояния больного) нередко выделяют в качестве облигатного симптома.

У больных с ЦВЗ за паркинсонизм нередко принимают другие неврологические синдромы. Например, пирамидную недостаточность, нарушающую тонкие движения в конечностях и вызывающую специфические изменения ходьбы, ошибочно расценивают как гипокинезию. Следует учитывать, что при повторении чередующихся движений кистями или стопами (например, при сведении и разведении большого и указательного пальцев кисти) в случае легкого пирамидного пареза ограничение движений имеет постоянный характер, тогда как для гипокинезии характерно затрудненное начало движения, а затем быстрое утомление со снижением амплитуды и фрагментацией движений («декремент»).

Наличие ЦВЗ подтверждается выявлением сосудистых факторов риска (в частности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, курения и т. д.), признаков сердечно-сосудистых заболеваний (например, ишемической болезни сердца, заболеваний сердца с высоким риском кардиогенной эмболии, облитерирующего поражения сосудов нижних конечностей и т. д.), стенозирующего поражения прецеребральных или церебральных артерий (сосудистый шум над сонными артериями при аускультации, данные УЗИ, ангиографии или МР-ангиографии), наличие в анамнезе эпизодов ОНМК. Однако решающее значение часто имеют данные КТ и МРТ, позволяющие подтвердить факт сосудистого повреждения мозга, уточнить его локализацию и распространенность.

Отсутствие сосудистых изменений в веществе мозга, по данным МРТ, практически исключает диагноз СП (данные КТ менее определены, т. к. она не столь чувствительна, как МРТ, к лакунарным поражениям и диффузным изменениям белого вещества).

С другой стороны, наличие ЦВЗ, в т. ч. очаговых, многоочаговых или диффузных изменений в мозге, по данным МРТ/КТ, следует рассматривать как необходимое условие диагностики СП, но его *нельзя считать достаточным*, т. к. это еще не означает, что именно сосудистое повреждение мозга является причиной паркинсонизма.

*В связи с этим диагностика СП требует не только констатации признаков паркинсонизма и ЦВЗ, но и доказательства причинно-следственной связи между ними.*

Между тем опыт показывает, что диагностика СП требует комплексного подхода, который бы увязывал особенности клинических проявлений и данных инструментальных методов исследования, прежде всего нейровизуализации. В 1997 г. мы предложили клинико-нейровизуализационные критерии СП (табл. 4), которые можно использовать в клинической практике и для проведения научных исследований [21].

Сходные критерии были опубликованы международной группой исследователей в 2004 г. на основе клинико-патоморфологических сопоставлений.

Обобщая опыт диагностики СП, мы сформулировали более прагматичные критерии, пригодные для повседневной клинической практики. *Для установления сосудистого генеза паркинсонизма необходимо наличие не менее 2-х из следующих 3-х критериев.*

1. Атипичный характер двигательного расстройства, отличающийся от классической картины паркинсонизма при нейродегенеративных заболеваниях (например, БП) по двигательному рисунку, локализации, наличию сопутствующих синдромов и отражающий логику сосудистого, а не дегенеративного или иного процесса.

2. Характерное течение: развитие вскоре после инсульта (например, в течение 6 мес.), острое или подострое начало, длительные периоды стабилизации, возможность регресса симптомов, ступенчатое нарастание тяжести синдрома с периодами стабилизации и обратного развития симптомов.

3. Поражение «стратегических» для паркинсонизма зон, по данным КТ или МРТ.

Диагноз СП менее вероятен в следующих случаях:

- отсутствие изменений сосудистого генеза при МРТ;
- несоответствие характера и степени клинических проявлений локализации и распространенности сосудистого повреждения мозга (по данным МРТ): отсутствие поражения «стратегических» зон;
- стойкая высокая эффективность леводопы на протяжении нескольких лет;
- развитие паралича взора вниз в отсутствие паралича взора вверх;
- признаки прогрессирующей вегетативной недостаточности;
- раннее развитие зрительных галлюцинаций;
- наличие атрофии среднего мозга и скорлупы и других признаков прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) и множественной системной атрофии (МСА) (по данным МРТ).

Диаметр среднего мозга позволяет надежно дифференцировать СП с ПНП.

Следует отметить, что при сосудистом поражении мозга в результате разрушения связей между лобными долями, подкорковыми структурами, мозжечком и стволовыми образованиями возникает сложная констелляция двигательных нарушений, которую нелегко разложить на отдельные синдромы. Двигательный дефект у данного конкретного больного может быть следствием сочетания гипокинезии и ригидности с нару-

шением постуральных реакций, пирамидной недостаточностью, мозжечковой и вестибулярной атаксией и т. д. Паркинсонические симптомы часто лишь «вкраплены» в эту сложную синдромальную структуру и отнюдь не всегда определяют тяжесть состояния больного. Поэтому термин «сосудистый паркинсонизм» целесообразно использовать лишь в том случае, когда паркинсонические симптомы либо представлены изолированно, либо доминируют в клинической картине ЦВЗ, которая может напоминать клинику БП или одного из вариантов паркинсонизма-плюс.

### Комбинация БП с ЦВЗ

Уже упоминалось, что у пожилых людей с БП часто встречаются сопутствующие цереброваскулярные изменения, но, в отличие от болезни Альцгеймера, они при БП встречаются примерно с той же частотой или лишь немного чаще, чем в среднем в популяции. При БП действуют факторы как повышающие, так и снижающие риск ЦВЗ. Снижают риск ЦВЗ низкая частота курения, конституциональная склонность к артериальной гипотензии, тенденция к снижению под влиянием леводопы артериального давления, липидов, глюкозы.

С другой стороны, ортостатическая гипотензия (усиливается под действием противопаркинсонических препаратов), связанная с ней артериальная гипертензия в положении лежа, а также малая физическая активность, возможная гипергомоцистеинемия, вызванная леводопой, кардиальная вальвулопатия, вызванная эрголиновыми агонистами дофаминовых рецепторов, повышают риск сосудистой патологии мозга.

Ранее уже упоминалось, что методы функциональной нейровизуализации, оценивающие пресинаптические (нигростриарные) маркеры (в частности, DAT, FP-CIT,  $\beta$ -CIT), не позволяют четко дифференцировать БП с СП: захват изотопа у больных СП снижен по сравнению с нормой, хотя имеет особый паттерн (более диффузное симметричное снижение). Отличительные признаки СП и комбинации БП с ЦВЗ см. в таблице 5.

**Таблица 4. Сравнительная характеристика 2-х вариантов критериев СП**

О.С. Левин (1997)	J.C. Zijlmans et al. (2004)
Синдром паркинсонизма: сочетание гипокинезии не менее чем с одним из следующих симптомов: ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость/нарушение ходьбы	Синдром паркинсонизма: брадикинезия и не менее одного из следующих симптомов: тремор покоя, ригидность, постуральная неустойчивость*
ЦВЗ, выявляемое по данным анамнеза, клинического осмотра и нейровизуализации (КТ/МРТ)	ЦВЗ, определяемое по данным КТ и МРТ или наличию очаговой симптоматики, характерной для инсульта или транзиторной ишемической атаки
Причинно-следственная связь между паркинсонизмом и ЦВЗ, доказываемая: а) особенностями течения паркинсонизма: острое или подострое начало, флуктуирующее течение с периодами длительной стабилизации и регресса, начало в первые 6 мес. после инсульта; б) соответствием между клиническими и нейровизуализационными данными: выявление при КТ и МРТ изменений в «стратегических» для паркинсонизма зонах: двусторонние ишемические и/или геморрагические очаги в скорлупе и бледном шаре, двусторонний сливающийся субкортикальный лейкоареоз, ишемический или геморрагический очаг в лобных долях (обычно с двух сторон), таламусе и среднем мозге (с одной или двух сторон)	Причинно-следственная связь между паркинсонизмом и ЦВЗ, доказываемая: 1) острым или отставленным (в течение года после инсульта) развитием симптомов при локализации очага в области наружного сегмента бледного шара или черной субстанции, вентролатерального таламуса, лобной доли с контралатеральным акинетико-ригидным синдромом; 2) постепенным развитием двусторонних симптомов паркинсонизма при обширном поражении белого вещества, с ранним появлением шаркающей ходьбы и когнитивных нарушений
Отсутствие анамнестических, клинических, нейровизуализационных признаков, указывающих на иную этиологию паркинсонизма	Исключены: повторные травмы, энцефалит, нейролептическая терапия, опухоль, гидроцефалия или другое объяснение паркинсонизма (на основе данных анамнеза и дополнительного осмотра)

\* Не связанная с первичным нарушением зрения, вестибулярной, мозжечковой или проприоцептивной дисфункцией

Данных, свидетельствующих о возможном участии сосудистых факторов в развитии БП, нет. Оказывают ли коморбидные сосудистые изменения существенное влияние на клиническую картину и течение заболевания, остается предметом дискуссий. Наши данные показывают, что умеренные и выраженные сосудистые изменения в мозге у больных БП способны усугублять двигательный дефект, прежде всего, за счет усиления постуральной неустойчивости. Цереброваскулярные поражения не влияют на общий уровень когнитивных нарушений (за исключением тяжелых случаев), но могут усугублять дизрегуляторный когнитивный дефицит. Тем не менее можно полагать, что раннее выявление и лечение ЦВЗ у пациента с БП предположительно способно оказать благоприятное влияние на течение заболевания.

Особенно трудна диагностика СП с атипичным (паркинсоническим) вариантом прогрессирующего надъядерного паралича и паркинсоническим вариантом мультисистемной атрофии, а также деменции с тельцами Леви. В силу этого СП следует рассматривать как диагноз исключения.

### Лечение СП

Исходя из обобщенных соображений, можно выделить два основных направления в лечении СП: базисную терапию, направленную на предупреждение дальнейшего повреждения мозга, и симптоматическую терапию, направленную на коррекцию паркинсонизма и сопутствующих проявлений. Базисная терапия должна включать коррекцию основных сосудистых факторов риска и проводиться с учетом ведущего механизма повреждения мозга (микроангиопатия, церебральный атеросклероз, кардиоэмболия).

Ключевое значение имеет контроль артериальной гипертензии. С целью профилактики повторных ишемических эпизодов показано длительное применение антиагрегантов (аспирина 50–100 мг/сут, иногда в сочетании с дипиридамолом 200–400 мг/сут или клопидогрела 75 мг/сут).

**Таблица 5. Сравнительная характеристика СП и комбинации БП с ЦВЗ**

Признаки	СП	БП+ЦВЗ
Сосудистые факторы риска	В большинстве случаев	Часто
Начало	Вариабельное	Постепенное
Симметричность симптомов	Симметричны, реже асимметричны	Как правило, асимметричны
Тремор покоя	Исключительно редко	Часто
Деменция	Часто	Часто
Нарушения поведения во сне с быстрым движением глаз	Редко	Часто
Галлюцинации	Редко	Сравнительно часто
Вегетативная дисфункция	Выражена умеренно	Выражена
Обоняние	Нормальное	Снижено
Реакция на леводопу	Возможна	Всегда
Прогрессирование	Ступенчатое	Неуклонное, иногда ступенчатое
Сцинтиграфия с МИБГ*	Норма	Снижение накопления

\*<sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидин

При опасности кардиогенной эмболии или неэффективности антиагрегантов назначают непрямые антикоагулянты.

Симптоматическая терапия заключается прежде всего в применении противопаркинсонических препаратов. У больных с СП можно использовать весь арсенал противопаркинсонических средств: препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов, амантадин, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) В.

Однако препаратами первого выбора являются препараты леводопы. Пробная терапия леводопой предусматривает постепенное увеличение дозы до 1000–1500 мг/сут. Общая длительность пробной терапии не должна быть менее 3-х месяцев.

При назначении иных противопаркинсонических средств следует учитывать возможность их побочного действия на когнитивные функции и состояние сердечно-сосудистой системы.

Возможности стереотаксических вмешательств при СП систематически не изучены. Между тем у некоторых больных с ограниченным поражением базальных ганглиев они могут быть эффективными. Goto et al. (1997) представили случай успешной двусторонней заднеventральной паллидотомии у больной с двусторонним поражением скорлупы и наружного сегмента бледного шара, которая привела к частичному регрессу акинетико-ригидного синдрома [23]. Однако, как показывает опыт стереотаксических вмешательств при мультисистемных дегенерациях, при экстра-нигральных формах паркинсонизма (не связанных с поражением черной субстанции) и тем более при мультифокальном поражении мозга разработанные к настоящему времени стереотаксические операции чаще оказываются неэффективными.

### Литература

- Critchley M. Arteriosclerotic parkinsonism // Brain. 1929. Vol. 52. P.23–83.
- Vizcarrá J.A., Lang A.E., Sethi K.D., Espay A.J. Vascular Parkinsonism: deconstructing a syndrome // Mov Disord. 2015. Vol. 30(7). P.886–894.
- Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Гончаров О.А. Сравнительная оценка различных форм паркинсонизма у больных пожилого и старческого возраста // Журн. невролог. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1992. Т.92. №1. С.67–72 [Jahno N.N., Damulin I.V., Goncharov O.A. Srovnitel'naja ocenka razlichnyh form parkinsonizma u bol'nyh pozhilo-go i starcheskogo vozrasta // Zhurn. nevrolog. i psihiatr. im. S.S. Korsakova. 1992. T.92. №1. С.67–72 (in Russian)].
- Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man // Brain. 1994. Vol. 117. P.859–876.
- Левин О.С. Экстрапирамидные синдромы при цереброваскулярных заболеваниях. Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: Медпресс-информ. 2003. С.503–519 [Levin O.S. Jekstrapiramidnye sindromy pri cerebrovaskuljarnyh zabelevanijah. Diagnostika i lechenie jekstrapiramidnyh rasstrojstv / pod red. V.N. Shtoka, I.A. Ivanovoj-Smolenskoj, O.S. Levina. M.: Medpress-inform. 2003. S.503–519 (in Russian)].
- 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)].
- Жученко Т.Д., Вейн А.М., Голубев В.Л. и др. Сосудистый паркинсонизм // Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1998. Т. 98. С.62–65 [Zhuchenko T.D., Vejn A.M., Golubev V.L., i dr. Sosudistyj parkinsonizm // Zhurn. nevropat. i psihiatr. im. S.S. Korsakova. 1998. T. 98. S.62–65 (in Russian)].
- Inzelberg R., Bornstein N.M., Reider I., Korczyn A.D. Basal ganglia lacunes and parkinsonism // Neuroepidemiology. 1994. Vol. 13. P.108–112.
- Thajeb P. Gait disorders of multi-infarct dementia. CT and clinical correlation // Acta Neurol. Scand. 1993. Vol. 87. P.239–242.
- Jellinger K.A. Vascular parkinsonism // Therapy. 2008. Vol. 5(2). P.237–255.
- Mehanna R., Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease. www.thelancet.com neurology Published online. 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70057-77.
- Van Zagten M., Lodder J., Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions // Mov. disord. 1998. Vol. 13. P.89–95.

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

# Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга

К.м.н. Т.В. Шутеева

ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** статья посвящена проблеме когнитивных и эмоциональных расстройств при хронической ишемии мозга (ХИМ) и возможностям применения цитиколина при данной патологии.

**Цель исследования:** определение возможности использования цитиколина (Нейпилепт) для коррекции когнитивных и тревожно-депрессивных проявлений у пациентов с ХИМ на фоне традиционной терапии.

**Материал и методы:** клиническое обследование с использованием опроса, физикальных и аускультативных методов; неврологическое обследование с использованием шкалы Тинетти; нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психической сферы (КШОПС) и шкалы лобной дисфункции (ШОЛД); оценка уровней тревоги и депрессии по HAM-A и HAM-D; исследование качества жизни с помощью опросника SF-36. Исследование выполнено на 2-х группах больных ХИМ: основной и контрольной. Основная группа включала 25 пациентов, из них мужчин – 10 (40%), женщин – 15 (60%). У больных основной группы в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, острых нарушений мозгового кровообращения, ожирения. В контрольную группу вошли 15 пациентов. По наличию соматической патологии распределение в группе было аналогично основной группе. Обе группы пациентов получали стандартную традиционную терапию, включающую антиагрегантные и сосудистые средства, были сопоставимы по возрасту, характеру жалоб, результатам клинического и нейропсихологических обследований. Пациенты основной группы получали цитиколин (Нейпилепт) по 1000 мг внутрь в течение 30 дней.

**Результаты:** в группе пациентов, получавших наряду с базовой терапией цитиколин, отмечено улучшение когнитивных и нейропсихологических функций. Препарат хорошо переносился пациентами, не вызывал каких-либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса пациентов. Аллергических реакций зарегистрировано не было, обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

**Выводы:** использование цитиколина в комплексной терапии оказывает положительное влияние на клиническое течение болезни и повышает эффективность проводимого лечения.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, лечение хронической ишемии мозга, цитиколин, Нейпилепт.

**Для цитирования:** Шутеева Т.В. Современные подходы к вопросам коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга // РМЖ. 2017. № 21. С. 1507–1510.

## ABSTRACT

Modern approaches to the correction of cognitive and emotional disorders in patients with chronic cerebral ischemia  
Shuteeva T.V.

Kursk State Medical University

**Introduction:** the article is devoted to the problem of cognitive and emotional disorders in chronic cerebral ischemia (CCI) and the possibilities of using citicoline in this pathology.

**The aim** of the study was to determine the possibility of using citicoline (Neipilept) to correct cognitive and anxiety-depressive manifestations in patients with CCI on the background of traditional therapy.

**Patients and methods:** the study included clinical examination using a survey, physical and auscultatory methods; neurological examination using the Tinetti scale; neuropsychological examination using a Mini Mental State Examination (MMSE) and a frontal dysfunction scale (FDS); HAM-A and HAM-D assessments of anxiety and depression levels; a quality of life study using the SF-36 questionnaire. The study was carried out in 2 groups of patients with CCI: main and control. The main group included 25 patients, men - 10 (40%), women - 15 (60%). Patients of the main group had the history of arterial hypertension, cerebral atherosclerosis, acute disorders of cerebral circulation, obesity. The control group included 15 patients. According to the presence of somatic pathology, the distribution in the group was similar to the main group. Both groups of patients received standard traditional therapy, including antiplatelet agents and vascular agents, and were comparable in age, type of complaints, clinical and neuropsychological examinations. Patients of the main group received citicoline (Neipilept) 1000 mg orally for 30 days.

**Results:** it was noticed, that the group of patients, receiving citicoline along with the baseline therapy, had improvements in the cognitive and neuropsychological functions. The drug was well tolerated by patients, did not cause any adverse effects on the general clinical status of patients. Allergic reactions were not reported, there were no exacerbations of concomitant somatic diseases.

**Conclusion:** the use of citicoline in complex therapy has a positive effect on the clinical course of the disease and increases the effectiveness of the treatment.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, treatment of chronic cerebral ischemia, citicoline, Neipilept.

**For citation:** Shuteeva T.V. Modern approaches to the correction of cognitive and emotional disorders in patients with chronic cerebral ischemia // RMJ. 2017. № 21. P. 1507–1510.

### Введение

Сегодня сосудистые заболевания головного мозга представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современности с учетом высокой распространенности этой патологии в популяции. По данным Научного центра неврологии Российской академии медицинских наук, число пациентов с явлениями хронической ишемии мозга (ХИМ) в нашей стране постоянно увеличивается, составляя ориентировочно не менее 700 на 100 тыс. населения [1].

Клинические симптомы хронических расстройств мозгового кровообращения многообразны и включают двигательные, чувствительные, когнитивные и эмоциональные расстройства. Появлению ХИМ способствует ряд причин, которые принято называть факторами риска. Факторы риска разделяют на корригируемые и некорригируемые. К некорригируемым факторам относятся пожилой возраст, пол, наследственность. Известно, например, что наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения или артериальной гипертензии у родителей увеличивает вероятность развития сосудистых заболеваний у детей. Эти факторы не поддаются коррекции, но они способствуют выявлению на ранних этапах лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии и помогают прогнозировать развитие заболевания. Корригируемых факторов риска ХИМ много, но основными являются гипертоническая болезнь и атеросклероз. По этиологии выделяют атеросклеротическую, гипертоническую, смешанную и венозную энцефалопатию, хотя возможны и иные причины, приводящие к ХИМ (ревматизм, различные васкулиты, болезни крови и др.). Среди разнообразных причин хронических расстройств мозгового кровообращения основными являются поражение артерий мелкого калибра вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, атеросклероза магистральных артерий головы (в первую очередь – внутренних сонных), а также ухудшения реологических свойств крови [2–4].

Среди неврологических проявлений при данных заболеваниях ведущими являются расстройства когнитивных функций, оказывающие выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников [5]. К не менее важным проявлениям ХИМ относят тревожно-депрессивные нарушения. Сегодня большое внимание уделяется изучению патофизиологических, патогенетических механизмов, которые объясняют возникновение тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга, а также их осложнений [6]. Хроническая ишемия головного мозга не только лежит в основе развития тревожного расстройства, но и одновременно влияет на особенности клинического проявления депрессии. Возникновение данных нарушений у больных с ХИМ связано, в первую очередь, с патологией гемодинамики. Второй возможный механизм обусловлен нарастанием висцеро-эндокринных и обменных сдвигов с противоположным изменением вегетативной направленности (ваготония – симпатикотония) [6]. Патогенез этих расстройств объясняют не только функциональным дефицитом серотонинергической системы и сложной дисрегуляцией норадренергической системы, но и первичным атеросклеротическим, стенозирующим и окклюзирующим процессом в мозговых и магистральных сосудах шеи [6].

Значительная выраженность когнитивных симптомов при депрессии выявляет ряд вопросов о взаимосвязи ког-

нитивных и эмоциональных нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга. При сочетании когнитивных и эмоциональных проявлений когнитивные расстройства чаще рассматриваются как следствие депрессии (псевдодеменция или когнитивный синдром депрессии). Однако при сосудистых заболеваниях головного мозга когнитивные и эмоциональные нарушения не зависят друг от друга. Причиной депрессии могут быть также когнитивные расстройства: в результате снижения управляющих лобных функций пациент может неадекватно оценивать существующую ситуацию и поведение – как собственное, так и окружающих. Известно, что пожилые люди часто обижаются, они легкоранимы, склонны делать поспешные, не всегда верные выводы. Скорее всего, в основе этого лежит снижение когнитивного контроля, которое считается в нейропсихологии лобной импульсивностью. Неверная когнитивная трактовка актуальной ситуации может лежать в основе эмоционального страдания пожилых людей с сосудистыми заболеваниями головного мозга. При сохранной критике депрессивные проявления могут быть также реакцией пациента на осознание своей когнитивной неполноценности [7].

Депрессия не только негативно влияет на пациента, но и вызывает трудности в лечении сосудистого заболевания, повышает риск развития острых сосудистых катастроф и смертности. Депрессию сопровождает активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В результате этого повышается уровень кортикостероидных гормонов, что способствует прогрессированию артериальной гипертензии и ухудшает реологические свойства крови. Кроме того, пациенты с депрессией меньше привержены любому лечению, в т. ч. основного сердечно-сосудистого заболевания [6, 7].

Сегодня установлено, что одним из наиболее важных медиаторов когнитивных процессов является ацетилхолин. Снижение ацетилхолиновой трансмиссии отмечается при различных когнитивных расстройствах, в т. ч. при ХИМ, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, болезни Паркинсона и многих других заболеваниях. Известно, что роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, а ацетилхолинергический дефицит приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации, развитию когнитивных нарушений [8, 9].

Для коррекции симптоматики ХИМ в нашей стране традиционно используются препараты, улучшающие мозговой метаболизм, к которым относятся препараты цитиколинового ряда. Цитиколин представляет собой природное эндогенное соединение, известное также как цитидин-5'-дифосфохолин (ЦДФ-холин), мононуклеотид, состоящий из рибозы, цитозина, пиррофосфата и холина. Фосфатидилхолин мембран клеток головного мозга под действием фосфолипаз в условиях ишемии распадается до жирных кислот и свободных радикалов. За счет восстановления активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и участия в синтезе фосфатидилхолина реализуется мембраностабилизирующий эффект цитиколина. Цитиколин обеспечивает метаболизм свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина и увеличивает содержание норадреналина и дофамина в нервной ткани, что способствует нейропластичности. Также еще одним из обсуждаемых механизмов действия цитиколина являет-

ся возможность положительного влияния препарата на церебральный кровоток. Так, в открытом проспективном исследовании, проведенном в НЦН РАМН с использованием клиничко-нейровизуализационных сопоставлений, было продемонстрировано усиление кровотока в зоне обратимых ишемических изменений (пенумбра), выражавшееся в увеличении показателя мозгового кровотока (CBF) по данным перфузионной томографии ( $p=0,013$ ) на фоне терапии цитиколином [10]. Цитиколин продемонстрировал свои нейропротективные и нейрорепаративные эффекты в экспериментальных моделях острой ишемии и старения головного мозга. У пациентов с ишемическим инсультом цитиколин улучшал функциональное восстановление и ускорял реабилитацию. Показано, что препарат обладает удовлетворительным профилем безопасности и переносимости. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности применения цитиколина при ишемическом инсульте, а также при хронической церебральной ишемии, проявляющейся когнитивными нарушениями [10].

Цитиколин показал высокую эффективность при хронической гипоксии головного мозга, препарат способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. Он показан при коррекции когнитивных нарушений при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга [5].

Стрессопротекторное действие выявляется в нормализации соматовегетативных расстройств, восстановлении сна, повышении настроения. Антидепрессивный эффект обусловлен его способностью улучшать функции норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем, как показало исследование с оценкой временной динамики уровней метаболитов моноаминов, включенных в эти системы [11].

**Цель исследования** – определение возможности использования цитиколина (Нейпилепта) для коррекции когнитивных и тревожно-депрессивных проявлений у пациентов с ХИМ на фоне традиционной терапии.

### Материал и методы

Исследование выполнено на 2-х группах больных ХИМ: основной и контрольной. Возраст пациентов варьировал от 52 до 74 лет. Основная группа включала 25 пациентов, из них мужчин – 10 (40%), женщин – 15 (60%). Средний возраст пациентов составил 62,4 года. У 17 больных основной группы (68%) в анамнезе отмечено наличие артериальной гипертензии (АГ) продолжительностью от 12 до 20 лет, у 2-х (8%) испытуемых – наличие церебрального атеросклероза без АГ, у 18 (72%) – сочетание церебрального атеросклероза и АГ. Острые нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки) в анамнезе отмечались у 10 (40%) пациентов, ожирение II–III ст. – в 10 (40%) случаях.

В контрольную группу вошли 15 пациентов, их средний возраст – 61,2 года. По наличию соматической патологии распределение в группе было аналогично основной группе.

Пациенты контрольной и основной групп предъявляли сходные жалобы на головные боли, рассеянность, снижение памяти, внимания. Тревожно-депрессивные нарушения бы-

ли представлены в виде снижения настроения, утраты интереса к жизненным событиям и отсутствия возможности получать удовольствие от этих событий. Пациенты жаловались на различные расстройства сна, чувство вины по отношению к близким. Были выявлены низкая самооценка и пессимистическое видение будущего. Пациенты основной группы получали Нейпилепт внутрь по 1000 мг/сут в течение 30 дней на фоне традиционной терапии, включающей антиагрегантные и сосудистые средства. Пациенты контрольной группы получали только традиционную терапию указанными группами препаратов.

Методы обследования включали:

- клиническое обследование с использованием опроса (жалобы), физикальных и аускультативных методов, измерения артериального давления, частоты пульса, частоты сердечных сокращений и других общепринятых методов контроля;

- неврологическое обследование с использованием шкалы оценки статолокомоторных функций Тинетти;

- нейропсихологическое обследование с использованием краткой шкалы оценки психической сферы (КШОПС) и шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД);

- оценку уровней тревоги и депрессии по HAM-A и HAM-D;

- исследование качества жизни с помощью опросника SF-36.

Все виды обследований проводились в обеих группах до и после лечения. Пациенты были сопоставимы по уровню образования, наличию сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и дыхательной систем.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0.

### Результаты

В неврологическом статусе у пациентов обеих групп отмечались: легкая анизорефлексия, пирамидная рассеянная симптоматика, координаторные расстройства, рефлексы орального автоматизма.

Субъективно пациенты, получающие цитиколин, отмечали улучшение состояния к 3-й нед. приема препарата. Уменьшились головные боли. Пациенты указывали на некоторое улучшение памяти, внимания. В контрольной группе также отмечалось уменьшение субъективных жалоб на фоне приема традиционной терапии, но жалобы на снижение когнитивных функций оставались прежними. Лечение приводило к улучшению статолокомоторных и когнитивных функций, что подтверждалось динамикой показателей шкалы Тинетти (табл. 1), КШОПС и ШОЛД (табл. 2).

Анализируя данные таблицы 1, необходимо отметить, что лечение Нейпилептом достоверно приводило к улучшению статолокомоторных функций у пациентов с ХИМ, в то время как в группе контроля существенных сдвигов показателей не произошло.

**Таблица 1. Показатели шкалы Тинетти у пациентов с ХИМ на фоне терапии Нейпилептом и в контрольной группе ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группа	До лечения	После лечения
Шкала Тинетти	Нейпилепт	30,3±1,3	33,1±1,6*
	Контроль	30,2±1,2	32,0±1,2

\* $p < 0,05$

**Таблица 2. Показатели нейропсихологического обследования с использованием краткой шкалы оценки психологической сферы (КШОПС) и шкалы оценки лобной дисфункции (ШОЛД) на фоне терапии Нейпилептом и в контрольной группе (M±m)**

Показатели	Группа	До лечения	После лечения
КШОПС	Нейпилепт	27,0±1,4	29,2±0,6*
	Контроль	28,1±1,1	28,1±1,3
ШОЛД	Нейпилепт	15,1±1,2	16,4±1,0*
	Контроль	15,2±1,1	16,0±1,1

\*  $p < 0,05$

**Таблица 3. Результаты оценки выраженности тревоги и депрессии по HAM-A и HAM-D**

Шкала Гамильтона	Группа	До лечения	После лечения
Уровень тревоги (HAM-A)	Нейпилепт	14,3±2,2	7,1±2,0*
	Контроль	14,1±2,1	12,3±2,1
Уровень депрессии (HAM-D)	Нейпилепт	13,3±2,1	7,2±2,2*
	Контроль	13,1±2,0	11,4±2,0

\*  $p < 0,05$

**Таблица 4. Динамика показателей качества жизни на фоне лечения Нейпилептом (SF-36) (M±m)**

Показатели	Группа	До лечения	После лечения
Физическое функционирование	Нейпилепт	47,62±6,6	39,5±3,5***
	Контроль	47,38±6,2	47,5±6,3
Боль	Нейпилепт	50,4±7,8	33,2±7,2****
	Контроль	50,22±6,6	33,2±7,2
Жизнеспособность	Нейпилепт	30,7±12,7	35,9±13,2**
	Контроль	31,2±11,6	33,5±12,1
Психологическое здоровье	Нейпилепт	35,3±10,1	40,1±10,7*****
	Контроль	35,6±10,2	34,0±9,3*

\*  $p < 0,04$ ; \*\*  $p < 0,003$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$ ; \*\*\*\*  $p < 0,0004$ ; \*\*\*\*\*  $p < 0,0005$

Прослеживалась положительная динамика в группе Нейпилепта в отношении проявлений тревоги и эмоциональной лабильности (табл. 3). При оценке эмоциональных нарушений с помощью HAM-A и HAM-D у наблюдавшихся больных были выявлены умеренно выраженные симптомы тревожности и депрессии. Через 30 дней было отмечено их статистически значимое снижение в группе Нейпилепта, свидетельствующее об уменьшении тревожно-депрессивных проявлений. Это можно объяснить увеличением активности норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем на фоне приема цитиколина. Необходимо отметить, что анксиолитический и антидепрессивный эффекты терапии ни у одного больного не сопровождались нежелательными явлениями. Это создавало комфортные условия терапии и обеспечивало высокую приверженность к ней, что отражалось на субъективной оценке эффективности лечения.

По опроснику качества жизни SF-36 на фоне приема Нейпилепта наблюдалась положительная динамика таких показателей, как физическое функционирование, боль, жизнеспособность, психологическое здоровье (табл. 4).

Полученные данные указывают на улучшение показателей качества жизни больных на фоне адекватной коррекции аффективных и когнитивных нарушений.

Нейпилепт не вызывал каких-либо нежелательных явлений со стороны общеклинического статуса пациентов. Аллергических реакций зарегистрировано не было, обострений сопутствующих соматических заболеваний не отмечено.

## Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о комплексном воздействии препаратов ряда цитиколина на различные клинические составляющие ХИМ, что проявляется в улучшении как эмоциональных, так и когнитивных показателей, а также качества жизни пациентов. Использование Нейпилепта в комплексной терапии оказывает положительное влияние на клиническое течение болезни и повышает эффективность проводимого лечения.

## Литература

- Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции // PMЖ. 2012. № 10. С. 517–521 [Chukanova E.I., Hodzhamzharov B.E., Chukanova A.S. Hronicheskaja ishemija mozga (jetiologija, patogenez, lechenie). Profilaktika insul'ta i sosedistoj demencii // RMJ. 2012. №10. S. 517–521 (in Russian)].
- Головка М.С., Яхно Н.Н., Захаров В.В. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. № 107 (9). С. 20–26 [Golovka M.S., Jahno N.N., Zaharov V.V. Primenenie nejromidina v terapii sosedistyh kognitivnyh narushenij raznoj stepeni vyrazhennosti // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2007. № 107 (9). S. 20–26 (in Russian)].
- Литвиненко И.В., Наумов К.Н., Одинак М.М. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 114 (4). С. 35–40 [Litvinenko I.V., Naumov K.N., Odinak M.M. Korrekcija kognitivnyh i nekognitivnyh simptomov cerebроваскулярной болезни // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2014. № 114 (4). S. 35–40 (in Russian)].
- Танаева К.К., Дугина Ю.Л., Качаева Е.В. Перспективы применения препарата диваза в терапии хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 114 (9). С. 100–104 [Tanaeva K.K., Dugina Ju.L., Kachaeva E.V. Perspektivy primeneniya preparata divaza v terapii hronicheskoi ishemii mozga // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2014. № 114 (9). S. 100–104 (in Russian)].
- Федорова Я.Б. Применение цераксона при синдроме мягкого когнитивного снижения // Справочник поликлинического врача. 2006. № 3. С. 28–29 [Fedorova Ja.B. Primenenie ceraksona pri sindrome mjagkogo kognitivnogo snizhenija // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2006. № 3. S. 28–29 (in Russian)].
- Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга // PMЖ. 2011. № 9. С. 569–573 [Putilina M.V. Sovremennye predstavlenija o terapii trevozhno-depressivnyh rasstrojstv pri hronicheskoi ishemii golovnogogo mozga // RMJ. 2011. № 9. S. 569–573 (in Russian)].
- Захаров В.В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014. № 3. С. 4–11 [Zaharov V.V. Depressija pri sosedistyh zabolovanijah golovnogogo mozga // Jеffektivnaja farmakoterapija. Nevrologija i psihiatrija. 2014. № 3. S. 4–11 (in Russian)].
- Маркин С.П. Нарушения когнитивных функций в практике врача // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. Т. 110. № 11 (2). С. 66–72 [Markin S.P. Narusheniya kognitivnyh funkcij v praktike vracha // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2010. T. 110. № 11(2). S. 66–72 (in Russian)].
- Шутеева Т.В., Чернышков Е.В. Применение препарата нейромидин в лечении хронической ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. Т. 112. № 4. С. 77–78 [Shuteeva T.V., Chernyshkov E.V. Primenenie preparata nejromidin v lechenii hronicheskoi ishemii mozga // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2012. T. 112. № 4. S. 77–78 (in Russian)].
- Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. № 3. С. 31–36 [Piradov M.A., Sergeev D.V., Krotenkova M.V. Primenenie ceraksona v ostrom periode polusharnogo ishemicheskogo insul'ta: klinicheskaja i KT-perfuzionnaja ocenka // Annaly klinicheskoi i jeksperimental'noj nevrologii. 2012. № 3. S. 31–36 (in Russian)].
- Corona G.I., Santagostino G., Frattini P. et al. Preliminary data on monoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid and in urine during therapy in dementia // IRCS Med Sci. 1983. Vol. 11. P. 923–934.



# НЕЙПИЛЕПТ®

Цитиколин

## Сила нейрона

Раствор для внутривенного  
и внутримышечного введения

**125 мг/мл 4 мл №5**

**250 мг/мл 4 мл №5**

Раствор для приема внутрь

**100 мг/мл 30 мл**

**100 мг/мл 100 мл**

**Удобство ступенчатой терапии**

- Ноотроп-мембранопротектор с высоким уровнем доказательности<sup>1</sup>
- Субстанция произведена в Италии  
Качество GMP
- Терапевтически эквивалентен оригинальному цитиколину



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

РУ ЛП-003817 от 31.08.2016

Информация для медицинских специалистов. Информация для врачей.



# Возможности применения мемантина в ранней терапии постинсультной деменции

А.Ш. Чимагомедова<sup>1</sup>, профессор О.С. Левин<sup>1</sup>, к.м.н. Н.А. Скрипкина<sup>1</sup>, Д.А. Гуторова<sup>1,2</sup>, к.м.н. Е.Е. Васенина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №1» ДЗ г. Москвы

## РЕЗЮМЕ

Когнитивные расстройства, возникающие у значительного числа пациентов после инсульта, оказывают влияние на бытовую, социальную и профессиональную адаптацию. Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) различной степени тяжести выявляются у 20–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у половины пациентов. Риск развития ПИКН зависит от различных факторов: возраста, состояния когнитивных функций до инсульта, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, патологии сердца и др. Важным направлением в улучшении прогноза является своевременная терапия когнитивных нарушений, однако неясным остается вопрос, в какие сроки следует использовать препараты. Ряд исследований демонстрируют нейропротекторный эффект неселективного блокатора глутаматергических NMDA-рецепторов мемантина при ишемическом повреждении головного мозга. В статье представлен обзор исследований, подтверждающих эффективность препарата как у пациентов с сосудистой деменцией, так и в острой стадии инсульта, что позволяет применять мемантин в качестве ранней терапии когнитивных нарушений и для предупреждения осложнений тромболитической терапии.

**Ключевые слова:** постинсультные когнитивные нарушения, сосудистая деменция, инсульт, мемантин.

**Для цитирования:** Чимагомедова А.Ш., Левин О.С., Скрипкина Н.А. и др. Возможности применения мемантина в ранней терапии постинсультной деменции // PMЖ. 2017. № 21. С. 1512–1517.

## ABSTRACT

Possibilities of using memantine in early therapy of post-stroke dementia

Chimagomedova A.Sh.<sup>1</sup>, Levin O.S.<sup>1</sup>, Skripkina N.A.<sup>1</sup>, Gutorova D.A.<sup>1,2</sup>, Vasenina E.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup>«The Hospital of Veterans of Wars No. 1» of the City Health Department of Moscow

Cognitive disorders that occur in a significant number of patients after a stroke, affect the household, social and professional adaptation. Post-stroke cognitive impairment (PSCI) of different severity is detected in 20–70% of stroke patients, on average in about half of patients. The risk of PSCI development depends on various factors: age, the state of cognitive functions prior to stroke, arterial hypertension, diabetes mellitus, heart pathology, etc. An important direction in improving the prognosis is the timely treatment of cognitive disorders, but it remains unclear how long the drugs should be used. A number of studies demonstrate the neuroprotective effect of a non-selective blocker of glutamatergic NMDA receptors of memantine in ischemic brain damage. The article presents a review of the studies confirming its efficacy both in patients with vascular dementia and in the acute stage of stroke, which makes it possible to use memantine as an early therapy for cognitive impairment and to prevent complications of thrombolytic therapy.

**Key words:** post-stroke cognitive impairment, vascular dementia, stroke, memantine.

**For citation:** Chimagomedova A.Sh., Levin O.S., Skripkina N.A. et al. Possibilities of using memantine in early therapy of post-stroke dementia // RMJ. 2017. № 21. P. 1512–1517.

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) по определению включают в себя любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом. Как правило, они выявляются в первые 6 мес. после инсульта [1]. По степени и распространенности когнитивного дефицита можно выделить три варианта когнитивных нарушений, возникающих после инсульта.

1. Фокальные (монофункциональные) когнитивные нарушения, как правило, связанные с очаговым поражением мозга и захватывающие только одну когнитивную функцию (афазия, амнезия, апраксия, агнозия); в подобных случаях со временем возможна та или иная степень компенсации когнитивного дефицита за счет пластичности мозга и сохранности когнитивных функций.

2. Множественные когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции (постинсультное умеренное когнитивное расстройство).

3. Множественные когнитивные нарушения, вызывающие нарушение социальной адаптации (независимо от имеющегося двигательного или другого очагового неврологического дефицита) и соответственно позволяющие диагностировать деменцию (постинсультная деменция) [2, 3].

ПИКН различной степени тяжести выявляются у 20–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем примерно у половины этого контингента [4–6]. Распространенность деменции в первые 3–6 мес. после инсульта колеблется от 5% до 32%, через 12 мес. – от 8% до 26% [7, 8]. Большинство исследований показывают, что наиболее вы-

сок риск развития деменции в первые 6 мес. после инсульта [5]. В первые 3 мес. после инсульта в некоторых исследованиях распространенность деменции оказывалась выше, чем через год, что может объясняться не только тенденцией к восстановлению, но и высокой летальностью таких больных [5, 9]. Однако когнитивный дефект после инсульта часто имеет тенденцию к восстановлению. Так, нарушение когнитивных функций, не достигающих степени деменции, отмечается у 23–55% больных в первые 3 мес. после инсульта, тогда как к концу первого года их распространенность снижается до 11–31% [9].

С другой стороны, повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет после инсульта. В проведенных популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенесших инсульт, составляла 7%, после 3 лет – 10%, после 25 лет – 48% [5]. В клинических исследованиях, по разным данным, доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9% до 17%, после 3-х лет – от 24% до 28%, спустя 5 лет – до 32% [10]. Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции [5]. В связи с уменьшением смертности после инсульта и увеличением доли пожилых лиц в общей популяции, которая наблюдается не только в развитых западных странах (на фоне увеличения средней продолжительности жизни), но и в нашей стране (на фоне относительно низкой средней продолжительности жизни), можно ожидать увеличения распространенности ПИКН, в т. ч. и постинсультной деменции, что придает данной проблеме особую актуальность.

### **Факторы риска ПИКН**

Только в небольшом числе случаев развитие ПИКН можно связать с моноочаговым поражением мозга, затрагивающим те структуры, которые обеспечивают регуляцию когнитивной деятельности. В этом случае характерны острое или подострое развитие когнитивного дефицита, последующая его стабилизация, полное или частичное обратное развитие нейропсихологических расстройств. Разные авторы упоминают отличающиеся списки стратегических зон, однако чаще всего в качестве стратегических называют зоны, входящие в бассейн передней и задней мозговых артерий (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, таламус), базальные ганглии (прежде всего, хвостатое ядро, в меньшей степени – бледный шар), прилегающее белое вещество, а также область стыка затылочной, височной и теменной коры (особенно угловая извилина) [9–12].

Несмотря на то, что концепция стратегических зон остается популярной, основывается она на весьма немногочисленных клинических доказательствах, полученных главным образом в прошлые десятилетия. Современные методы нейровизуализации способны обнаружить в значительной части случаев с распространенным когнитивным дефицитом, ранее рассматривавшихся как следствие поражения стратегических зон, дополнительные изменения в мозге как сосудистого, так и дегенеративного генеза, которые усугубляют эффект цереброваскулярного поражения и определяют тенденцию к прогрессированию.

Риск развития когнитивных нарушений после инсульта зависит от различных факторов: возраста, низкого уровня образования, состояния когнитивных функций до инсульта,

наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, патологии сердца и др. [2, 5, 9, 11]. Частота и тяжесть ПИКН, в т. ч. деменции, зависят от тяжести инсульта и обширности поражения мозга.

Пожилым возрастом – один из главных факторов развития ПИКН [13]. В Нью-Йоркском исследовании у пациентов в возрасте 60–69 лет деменция развилась в 15% случаев, в возрасте 70–79 лет – в 26% случаев, а у лиц старше 80 лет – в 36% случаев. По некоторым данным, риск развития деменции выше у женщин [5]. Предынсультные когнитивные нарушения, не достигающие уровня деменции, коррелируют с высоким риском развития деменции, как в первые 3 мес., так и через 3 года после инсульта [14]. Влияние гиперлипидемии, алкоголя, курения на риск ПИКН остается недоказанным.

Большинство исследователей не отметили зависимости риска ПИКН от характера инсульта (ишемический или геморрагический), но в некоторых исследованиях вероятность развития деменции была выше после мозгового кровоизлияния. По некоторым данным, риск ПИКН выше после атеротромботического инсульта, чем после лакунарного или кардиоэмболического. Вместе с тем нередко случаи развития деменции и после лакунарного инсульта, если он возникает на фоне распространенной микроваскулярной патологии, приводящей к диффузному поражению белого вещества, микрокровоизлияниям, немым инфарктам, церебральной атрофии. В ряде исследований отмечена связь развития ПИКН с тяжестью инсульта и выраженностью неврологического дефицита [5, 9]. Тем не менее в клинической практике нередко случаи, когда тяжелый когнитивный дефицит развивается у пациентов со сравнительно легким или быстро восстанавливающимся двигательным или другим очаговым неврологическим дефектом. Проведенное нами обследование 158 пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне выявило лишь частичное соответствие выраженности когнитивных и двигательных нарушений: исходный уровень двигательного дефицита более существенно влиял на вероятность развития умеренного когнитивного расстройства, но не был связан с вероятностью развития деменции [2].

По данным большинства исследований, повторные инсульты и множественные (мультифокальные) поражения ассоциируются с более высоким риском ПИКН [5, 14]. Определенную роль имеет и сторона поражения. В ряде исследований показано, что поражение левого полушария вызывает более частый и выраженный когнитивный дефект, чем поражение правого полушария [5]. По нашим наблюдениям, в последующем различие в выраженности когнитивных нарушений при право- и левосторонней локализации инсульта нивелируется за счет более значительной тенденции к восстановлению при левополушарных инсультах.

Для пациентов с постинсультной деменцией характерна более высокая смертность, более высокий риск повторного инсульта. Деменция, диагностируемая через 3 мес. после инсульта, ассоциируется с трехкратным увеличением риска повторного инсульта [5]. Менее благоприятный прогноз может объясняться рядом факторов: более обширной сосудистой патологией мозга, большей соматической отягощенностью, в частности более частыми и тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, более низкой приверженностью терапии и т. д. У пациентов с деменцией более выражены функциональные нарушения (само-

обслуживания, бытовой активности). По нашим данным, наличие когнитивных нарушений, даже не достигающих степени деменции, является неблагоприятным прогностическим фактором, предвещающим менее успешное восстановление неврологических функций и функционального статуса.

### Диагностика ПИКН

Для оценки когнитивных нарушений может использоваться шкала 3-КТ, демонстрирующая высокую чувствительность и специфичность [15]. Шкала представляет собой сочетание 3-х известных нейропсихологических тестов: тест на зрительную память (запоминание 12 изображений из теста SKT), тест на речевую активность (семантически и фонетически опосредованные ассоциации за 1 мин), а также тест рисования часов. При анализе отдельных субтестов разброс чувствительности составил от 48,8% до 73,6%, а специфичности – от 72,2% до 89,8%. Однако при комбинации результатов субтестов на семантическую речевую активность, рисование часов и отсроченное воспроизведение нам удалось получить чувствительность и специфичность 83,3% и 94,4% соответственно, что позволяет рекомендовать эту шкалу для выявления когнитивного расстройства. Учитывая простоту и минимальную временную затратность (менее 5 мин), можно рассматривать этот инструмент в качестве универсального скринингового инструмента.

Для оценки функционального статуса в условиях стационара разработана специальная шкала (табл. 1).

### Общие подходы к лечению ПИКН

К сожалению, до настоящего времени не проведены масштабные контролируемые исследования, которые бы доказывали способность того или иного метода лечения предупреждать, сдерживать прогрессирование или хотя бы ослаблять ПИКН. Тем не менее нет сомнений в том, что ключевое значение имеет предупреждение дальнейшего по-

вреждения мозга, прежде всего повторного инсульта. Для этого применяют комплекс мер, включающий, прежде всего, адекватную коррекцию сосудистых факторов риска – артериальной гипертензии (гипотензивные средства), гиперлипидемии (диета, статины, никотиновая кислота), гипергомоцистеинемии [11, 12]. Так, в ряде исследований показано, что адекватная коррекция артериальной гипертензии у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, снижает риск развития не только повторного инсульта, но и деменции. Для предупреждения повторных ишемических эпизодов могут использоваться антиагреганты или антикоагулянты (при высоком риске кардиогенной эмболии или коагулопатиях). Следует учитывать, что назначение антикоагулянтов и высоких доз антиагрегантов у пациентов с нейровизуализационными признаками церебральной микроангиопатии, особенно обширным субкортикальным лейкоареозом и микрогеморагиями (выявляемыми в особом режиме МРТ – на градиент-эхо T2-взвешенных изображениях), сопряжено с более высоким риском внутримозговых кровоизлияний.

Важное значение имеет коррекция аффективных и поведенческих нарушений, особенно депрессии, сопутствующих кардиоваскулярных и иных заболеваний (в первую очередь сердечной недостаточности). Важно помнить о необходимости отмены или минимизации доз тех средств, которые потенциально ухудшают когнитивные функции и обладают холинолитическим или выраженным седативным действием [12].

Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы: 1) воздействующие на определенные нейротрансмиттерные системы, 2) с нейротрофическим действием, 3) с нейрометаболическим действием, 4) с вазоактивным действием. В отношении большинства препаратов отсутствуют данные плацебо-контролируемых исследований, которые бы подтверждали их эффективность. Между тем, как показывают контролируемые

Таблица 1. Шкала оценки функционального статуса в условиях стационара

Вид активности	Баллы		
	2	1	0
Контакт с врачом, персоналом, общение в палате	Помнит имя и отчество, активно интересуется своим лечением, назначениями, результатами обследования. Контактен в условиях отделения	Узнает врача, ориентируется в имени и отчестве с подсказкой. Частично интересуется лечением, не заинтересован в результатах обследования. Поддерживает контакт с больными в палате	Преимущественно находится в палате. Не помнит имени и отчества врача, не заинтересован ходом своего лечения и обследования
Ориентация на местности	Ориентируется в пределах госпиталя, может дойти к месту дополнительных процедур в другой корпус с использованием лифтов	Ориентируется в пределах отделения, однако периодически на новые процедуры и обследования в другой корпус необходимо провозжать	Плохо ориентируется даже внутри отделения, периодически необходим контроль за передвижением
Пользование туалетом, ванной	Всегда пользуется туалетом, выполняет необходимые гигиенические процедуры, чистоплотен, моется самостоятельно	Всегда пользуется туалетом, выполняет необходимые гигиенические процедуры, нуждается в минимальной помощи в настройке и пользовании душем	Пользуется туалетом, но по ночам может использовать прикроватный биотуалет, не следит за гигиеной тела, нуждается в напоминаниях и помощи чтобы вымыться
Опрятность, ухоженность	Больной всегда причесан, опрятно и чисто одет, следит за состоянием ногтей	В целом больной аккуратен и опрятен, но в меньшей степени следит за чистотой одежды, не следит за состоянием ногтей	Больной неопрятен, не следит за сменой одежды
Пользование телевизором, телефоном	Больной сам звонит родственникам (либо пользуется мобильным телефоном), помнит наизусть номера; пользуется телевизором, ориентируется в программе, выбирает что смотреть	Больной звонит родственникам, интересуется домашними делами, но нуждается в минимальной помощи в использовании телефона или ТВ-пульта	Мало звонит и/или нуждается в значительной помощи при использовании телефона, смотрит телевизор со всеми, однако не участвует в активном обсуждении увиденного, не выбирает телепередачи

исследования, клинически значимый эффект плацебо может отмечаться у 30–50% больных с когнитивными нарушениями, даже у пациентов с тяжелой деменцией. Сложно оценить эффект препарата после инсульта, учитывая тенденцию к спонтанному улучшению когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде.

Важным вопросом является время начала терапии, направленной на предупреждение или замедление когнитивного снижения.

В настоящее время на пике острого периода ишемического инсульта проводится тромболитическая терапия (ТЛТ) с помощью рекомбинантного тканевого активатора пламиногена (рТАП). Введение рТАП в первые 4,5 часа после появления симптомов ишемического инсульта способствует более полному восстановлению неврологических функций при приемлемом риске геморрагических осложнений. рТАП вызывает определенные эффекты на уровне вещества головного мозга и гематоэнцефалического барьера. Более того, рТАП – положительный нейромодулятор рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов), что приводит к повышению чувствительности нейронов к эксайтотоксинам [13].

NMDA-опосредованная эксайтотоксичность считается основной причиной гибели нейронов после инсульта. Тем не менее все существующие стратегии, направленные на NMDA-рецепторы, были неэффективны в клинической практике. Ранее на модели инсульта у экспериментальных животных удалось показать, что блокировка взаимодействия рТАП с NMDA-рецепторами сокращала объем пора-

жения мозга, уменьшала неврологический дефицит и расширяла терапевтическое окно для введения рТАП [14].

Мемантин является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, модулирующим глутаматергическую трансмиссию, которая опосредует кортико-кортикальные и кортико-субкортикальные взаимосвязи в головном мозге. В норме при активации пресинаптического нейрона высвобождающийся в синаптическую щель глутамат связывается с NMDA-рецептором, что открывает катионный канал, который в покое закрыт ионом магния. Открытие канала приводит к поступлению кальция внутрь нейронов. Хроническая парциальная деполяризация мембраны, вызванная аномальным накоплением глутамата в синапсе, удаляет ион магния из канала, открывая путь для кальция в клетку. Хроническое избыточное поступление кальция в клетки нарушает метаболизм, инициируя процессы нейродегенерации, повреждение синапсов и дендритов, некроз и апоптоз с последующей клеточной гибелью. Избыточная стимуляция NMDA-рецепторов, особенно в условиях дефицита энергии (например, вызванного ишемией), приводит к эксайтотоксичности и нарушению процессов долговременной потенциации, лежащих в основе памяти и обучения. Об участии подобного рода механизмов в патогенезе болезни Альцгеймера свидетельствует, например, обнаружение низкого уровня обратного захвата глутамата в лобной и височной коре, снижение уровня синаптофизина (гликопротеина мембраны синаптических пузырьков) и VGluT1 (белка синаптических пузырьков).

Реклама

## МЕМАНЕЙРИН — ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ МЕМАНТИН В КАПЛЯХ.



УДОБСТВО ПРИЁМА  
И ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ  
ПАЦИЕНТА И ЕГО БЛИЗКИХ

- Таблетка 10 мг → 1 мл → 24 капли препарата Меманейрин<sup>1</sup>
- Всего 25 руб → стоимость лечения препаратом Меманейрин на один день терапии<sup>2</sup>
- Флакона 50 мл хватает на 50 дней лечения<sup>3</sup>



1. ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МЕМАНЕЙРИН® ОТ 29.09.2016

2. СРАВНЕНИЕ ЦЕН ПРЕПАРАТА МЕМАНЕЙРИН® С ДРУГИМИ МЕМАНТИНАМИ, САЙТ [HTTP://ARTEKAMOS.RU/](http://ARTEKAMOS.RU/)

3. ФЛАКОН 50 МЛ ХВАТАЕТ НА 50 ДНЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СУТОЧНОЙ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ДОЗИРОВКЕ 10 МГ

Нейрорепаративный эффект мемантина может быть вызван усилением продукции нейротрофических факторов, стимуляцией неонейрогенеза и васкуляризации, торможением процесса астроглиоза.

В ряде доклинических исследований на грызунах был показан нейропротективный потенциал мемантина при ишемическом и геморрагическом инсульте. В зависимости от дозы мемантин предотвращал NMDA-опосредованную гибель нейронов, при этом почти полная защита достигалась при дозе 10 мкмоль/л.

Наблюдения *in vitro* продемонстрировали наличие у мемантина способности предотвращать нейротоксический эффект рТАП в культивированных кортикальных нейронах. Несмотря на то что мемантин не оказывал влияния на фибринолитическую активность рТАП, наблюдения *in vivo* показали, что он ослаблял вредные последствия отсроченной ТЛТ, а именно – уменьшал объем очага поражения и снижал неврологический дефицит после ишемического инсульта. Кроме того, на фоне введения мемантина повышалась выживаемость после внутримозгового кровотечения, часто снижающаяся при проведении системной ТЛТ.

Показана способность мемантина предупреждать отставленный вазоспазм после перенесенного субарахноидального кровоизлияния, что может быть связано с восстановлением фосфорилирования синтетазы оксида азота и повышением продукции оксида азота. Ранее сообщалось, что субарахноидальное кровоизлияние на пике острой стадии инсульта связано с повышением активности синтетазы оксида азота, однако под действием окислительного стресса активность синтетазы оксида азота может снижаться, что является фактором развития ангиоспазма. Данное действие мемантина может иметь значение для хронической сосудистой энцефалопатии, при которой ключевым элементом патогенеза является эндотелиальная дисфункция, также связанная со снижением уровня оксида азота и разобщением мелких сосудов и нейронов. Хроническая сосудистая энцефалопатия является важнейшим фоновым фактором, предопределяющим течение инсульта, степень восстановления неврологических функций и, прежде всего, степень регресса когнитивных симптомов. Таким образом, раннее применение мемантина в этом случае может способствовать стабилизации когнитивных функций у больных, перенесших ишемический и геморрагический инсульт.

Таким образом, раннее применение мемантина, учитывая его действие в отношении ишемического повреждения мозга, может дополнительно снижать риск осложнений тромболитической терапии.

Известно, что после инсульта высок риск нейродегенеративных изменений альцгеймеровского типа в головном

мозге, усугубляющих когнитивный статус пациентов. На клеточных культурах показано, что нейропротекторный потенциал мемантина может быть связан с его способностью уменьшать аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и, за счет этого, образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при болезни Альцгеймера. В ряде экспериментальных работ показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но также с токсическим действием бета-амилоида, митохондриальной дисфункцией и нейровоспалительным процессом [16].

В исследованиях показано, что мемантин не только улучшает выполнение нейропсихологических тестов, но также замедляет нарастание функционального дефицита и поведенческих нарушений, улучшает общее состояние пациентов (по сравнению с плацебо). Препарат повышает степень бытовой независимости больных, снижает потребность в уходе. Кроме того, в контролируемых исследованиях показано уменьшение выраженности поведенческих нарушений, прежде всего возбуждения и агрессии, а также нарушения пищевого поведения, раздражительности, эмоциональной лабильности и бреда и соответственно потребности в нейролептиках, применение которых может быть сопряжено с ухудшением долгосрочного прогноза. Важно отметить, что при уменьшении поведенческих нарушений ослабляется дистресс ухаживающих лиц.

Как уже говорилось, риск развития деменции в течение 5 лет после перенесенного инсульта выше в 4–5 раз по сравнению с показателем в общей популяции. Проведены два длительных плацебо-контролируемых исследования среди пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней степени (исследование MMM 300 проведено во Франции, включало более 300 пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени; исследование MMM 500 проведено в Великобритании и включало более 500 пациентов) (табл. 2) [17, 18]. В обоих исследованиях отмечено улучшение когнитивных функций (по данным ADAS-Cog и MMSE). Более значительный эффект мемантина отмечен в исходно более тяжелых случаях: если у пациентов с исходной оценкой по MMSE более 20 баллов показатель увеличивался в среднем на 1,5 балла, с исходной оценкой от 15 до 19 баллов – примерно на 2 балла, то у пациентов с оценкой менее 15 баллов показатель увеличился в среднем на 3 балла. Кроме того, было показано, что эффект мемантина выше при наличии признаков поражения мелких артерий (по данным КТ и МРТ), а не при территориальных корковых инфарктах, отражающих поражение более крупных мозговых сосудов. Подобный результат частично мож-

**Таблица 2. Результаты проведенных исследований эффективности мемантина при сосудистой деменции**

Исследование	Показание	Количество пациентов	Особенности дизайна	Основные результаты
MMM-300 Orgogozo et al. (2002)	Легкая/умеренная сосудистая деменция	321	Длительность – 28 нед. Включались пациенты с оценкой по MMSE 10–20 баллов. Доза – 20 мг/сут	Когнитивные функции + Функциональная сфера ± Общее состояние
MMM-500 Wilcock et al. (2002)	Легкая/умеренная сосудистая деменция	548	Длительность – 28 нед. Включались пациенты с оценкой по MMSE 10–22 баллов	Когнитивные функции + Более значительное улучшение у пациентов с поражением мелких сосудов и/или смешанной деменцией

но объяснить тем обстоятельством, что в группе пациентов, принимавших плацебо и имевших признаки поражения мелких мозговых сосудов, в ходе исследования отмечалось прогрессирующее снижение когнитивных функций, тогда как состояние пациентов с поражением крупных сосудов, принимавших плацебо, в течение 28 нед. исследования оставалось стабильным [18].

Имеющиеся доказательства положительного влияния мемантина на когнитивный дефицит при сосудистой деменции позволяют использовать его для ранней терапии ПИКН.

В проведенных исследованиях показано, что наибольший эффект мемантин оказывал в тех случаях, когда отсутствовали макроструктурные изменения при МРТ-исследовании, что указывало на связь когнитивного снижения с поражением малых мозговых сосудов или сопутствующий нейродегенеративный компонент развития деменции.

Таким образом, применение мемантина потенциально способно предупреждать прогрессирование когнитивного снижения в раннем и отдаленном восстановительном периодах.

### **Некоторые особенности практического применения мемантина**

Долгосрочный эффект и низкая частота побочных эффектов позволяют использовать мемантин в качестве препарата в базисной терапии при сосудистой деменции. К сожалению, ни один из противодementных препаратов, применяемых в базисной терапии деменции, не дает гарантированного результата. Вывод об эффективности мемантина и необходимости его длительного применения может быть сделан лишь после пробной терапии, которая должна продолжаться не менее 3-х месяцев. Оценка эффективности препарата должна учитывать динамику когнитивных, функциональных, поведенческих нарушений.

Стандартное титрование дозы мемантина проводится в течение 3-х недель и предполагает первоначальное назначение 5 мг утром, через неделю дозу увеличивают до 5 мг 2 р./день, через неделю рекомендуют прием 10 мг утром и 5 мг днем или вечером, и еще через неделю доводят дозу до средней эффективной – 10 мг 2 р./день. В последующем, обычно не ранее нескольких месяцев, в связи с нарастанием симптомов доза препарата может быть увеличена до 30 мг/день. Наряду с этой схемой может применяться схема с более быстрым титрованием дозы (особенно при легкой и умеренной деменции). Согласно этой схеме, начальной является доза 10 мг, а через 2 нед. дозу увеличивают до 20 мг/день [12].

Раннее применение мемантина у пациентов в острой стадии ишемического инсульта, например, ввиду частых затруднений глотания, может требовать применения препарата внутрь в жидкой форме (Меманейрин): стартовая доза препарата – 12 капель в сутки с последующим еженедельным увеличением до средней эффективной дозы 24–48 капель в сутки. Мемантин в каплях (Меманейрин) значительно упрощает титрацию дозы препарата, не требуя деления таблеток, позволяя индивидуально подобрать нужную дозировку, например не 24 капли, а 20 капель и т. д.

В связи с длительным периодом полужизни (60–80 ч), 100% биодоступностью, быстротой пересечения гематоэнцефалического барьера препарат может быть назначен 1 р./день. Недавнее исследование Petersen (2007) показало, что однократный прием мемантина в течение дня по

эффективности и безопасности не уступает его дробному приему, но сопряжен с более высокой приверженностью лечению [19]. Прием пищи не влияет на всасывание препарата. При стабилизации состояния больного и хорошей переносимости препарата лечение целесообразно продолжать как можно более длительное время.

Результаты проведенных исследований показывают не только долгосрочную эффективность мемантина в предупреждении и лечении когнитивных нарушений, но и возможности его использования в ранней терапии ПИКН.

У 25–79% пациентов, перенесших инсульт, выявляется депрессия. Часто она сопровождается тревогой и когнитивной дисфункцией, затрудняет проведение реабилитации и в целом может влиять на качество жизни в большей степени, чем собственно физический дефект. Механизмы постинсультной депрессии плохо изучены. Важную роль в ее развитии могут играть как нейрохимические процессы в головном мозге, так и психосоциальные факторы, тогда как зависимость аффективных нарушений от размеров и локализации очагов, как правило, не выявляется. Недавнее исследование X. Wang et al. выявило более высокое соотношение глутамата и креатина в лобной коре у пациентов с постинсультной депрессией, чем у пациентов без депрессии или в контрольной группе [20]. Таким образом, постинсультная депрессия может быть дополнительным показанием к применению мемантина у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями.

Наряду с фармакотерапией могут быть эффективными методы нейропсихологической реабилитации, в частности направленные на улучшение памяти и регуляторных когнитивных функций (способность переключаться от одной задачи к другой, тормозить неадекватные импульсивные реакции, планировать действия на ближайший и отдаленный период). Для снижения нагрузки на ослабленную рабочую память целесообразно обучать пациентов приемам разбивки сложных задач на ряд более элементарных, шире прибегать к вербальной регуляции своих действий. Занятия лучше проводить под ритмическую музыку. Важное значение имеет эмоциональная реабилитация, например, тренировка способности регулировать свою мимику и распознавать эмоциональные жесты других людей.

### **Литература**

1. Snaaphan L., De Leeuw E. Poststroke memory function in nondemented patients // Stroke. 2007. Vol.38. P.192–203.
2. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения // Трудный пациент. 2007. №8. С.26–29 [Levin O.S., Usol'ceva N.I., Junishchenko N.A. Postinsul'tnyye kognitivnyye narusheniya // Trudnyj pacient. 2007. №8. S.26–29 (in Russian)].
3. Хендерсон А.С. Деменция. Женева: ВОЗ. 1995. 77 с. [Henderson A.S. Demencia. Zheneva: VOZ. 1995. 77 s. (in Russian)].
4. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline // Neurology. 2001. Vol.57. P.1216–1222.
5. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // Lancet Neurol. 2005. Vol. 4(11). P. 752–759.
6. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. Vol.8. P.1006–1018.
7. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W. et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2004. Vol.18. P.138–144.
8. Schneider J.A., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Cerebral infarcts and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology // Neurology. 2004. Vol.62. P.1148–1155.
9. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients // Neurology. 2004. Vol.62. P.912–919.
10. Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // Neurology. 2000. Vol. 56. P.1124–1131.
11. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. 1999. №4. С.4–11 [Damulin I.V. Sosudistaya demencia // Nevrol. zhurn. 1999. №4. S.4–11 (in Russian)].

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

# Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции

Профессор А.Г. Гимоян, Г.Г. Силванян

Ереванский ГМУ им. М. Гераци

## РЕЗЮМЕ

Одной из глобальных проблем в современной медицине является проблема сохранения и восстановления высших психических функций. По данным ВОЗ, более 20 млн человек в мире страдают деменцией.

**Цель исследования:** определение эффективности и безопасности применения Милдроната® при сосудистых когнитивных нарушениях и поиск дополнительных возможностей препарата при его длительном приеме в составе комбинированной терапии.

**Материал и методы:** проведено сравнительное наблюдательное исследование, в ходе которого в исследуемой группе в составе комплексной терапии назначался Милдронат® внутривенно капельно в суточной дозе 1000 мг препарата в 250 мл физиологического раствора однократно утром в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием 500 мг 2 р./день в течение 3-х месяцев. Исследуемая группа включала 120 пациентов, находившихся на лечении с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия с когнитивными нарушениями. Результаты исследуемой группы сравнивали с результатами контрольной группы пациентов (n=135), имевших в анамнезе перенесенное цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями и принимающих в составе комплексной терапии ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Пациенты обеих групп по степени нарушения когнитивных функций были распределены на 3 подгруппы.

**Результаты:** исследование когнитивных функций выявило у больных, получавших лечение Милдронатом®, статистически значимое укорочение времени запоминания 10 слов. При выполнении теста рисования часов у 32 больных удалось добиться возвращения показателей к возрастной норме. На фоне проводимой терапии отмечалось также улучшение качества сна. Комплексная терапия с Милдронатом® оказывала положительное воздействие и на такой интегральный параметр, как качество жизни пациента. В исследуемой группе достоверно больше была доля больных с улучшением когнитивных функций, а с отсутствием эффекта почти в 2 раза меньше, чем в контрольной.

**Вывод:** применение Милдроната® позволяет оказывать непосредственное воздействие на когнитивную дисфункцию, гармонично воздействовать на двигательную и эмоциональную сферу, заметно улучшить качество жизни пациентов и уменьшить проявления коморбидной патологии.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, диагностика, метаболическая терапия, Милдронат®.

**Для цитирования:** Гимоян А.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции // PMЖ. 2017. № 21. С. 1518–1524.

## ABSTRACT

The use of mildronate in the treatment of cognitive impairments in vascular dementia

Gimoyan L.G., Silvanyan G.G.

Yerevan State Medical University named after M. Heratsi

One of the global problems in modern medicine is the problem of preserving and restoring higher mental functions. More than 20 million people in the world suffer from dementia according to WHO.

**Aim:** to determine the efficacy and safety of Mildronate® in the treatment of vascular cognitive impairments and to find additional possibilities of its long-term use as part of a combination therapy.

**Patients and methods:** a comparative observational program was conducted, during which Mildronate® was prescribed in drip infusions in a daily dose of 1000 mg of the preparation in 250 ml of physiological saline once a day for 10 days with further switching to oral administration of 500 mg twice a day for 3 months. The study group included 120 patients with a diagnosis of dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment. The results were compared with the control group of patients (n = 135) who had a history of cerebrovascular disease (stroke, transient ischemic attack), with dyscirculatory encephalopathy with cognitive impairment and took acetylcholinesterase inhibitors as part of complex therapy. According to the degree of cognitive impairment the patients of both groups were divided into 3 subgroups.

**Results:** the study of cognitive functions revealed a statistically significant shortening time of remembering of 10 words in patients treated with Mildronate®. According to the clock drawing test, 32 patients managed to achieve the normal level of recovery. Against the background of the therapy, there was also an improvement in the quality of sleep. Complex therapy with Mildronate® had a positive impact on such an integral evaluation as the patient's quality of life. In the study group, the proportion of patients with an improvement in cognitive functions was significantly greater, and the number of patients with the absence of the effect was almost 2 times less than in the control group.

**Conclusion:** the use of Mildronate® has a direct effect on dysfunction, harmonizes the motor and emotional sphere, significantly improves the quality of life and reduces the manifestations of comorbid pathology.

**Key words:** cognitive impairments, diagnosis, metabolic therapy, Mildronate®.

**For citation:** Gimoyan L.G., Silvanyan G.G. The use of mildronate in the treatment of cognitive impairments in vascular dementia // RMJ. 2017. № 21. P. 1518–1524.



## Введение

За последние десятилетия возрос интерес врачей и исследователей к проблеме когнитивных нарушений [1-6]. Актуальность вопроса, с одной стороны, обусловлена открытием патогенетических механизмов когнитивных нарушений и выдвиганием новых подходов к восстановлению функций нейронов головного мозга, с другой – «постарением» населения и резким повышением выживаемости пациентов с инфарктом миокарда и инсультом. Проблема сохранения и восстановления высших психических функций становится междисциплинарной и одной из глобальных в современной медицине [1, 2, 5-18]. По данным ВОЗ, более 20 млн человек в мире страдают деменцией, и этот показатель неуклонно растет [6]. Предполагается, что не менее чем в 10-30% случаев когнитивные нарушения носят смешанный сосудисто-дегенеративный характер. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что различные факторы риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, фибрилляцию предсердий, метаболические и эмоциональные нарушения, могут быть связаны с повышенным риском возникновения когнитивной дисфункции и деменции [1, 2, 7, 10, 19-24].

## Этиология и патогенез

В основе патогенеза наиболее распространенных дисциркуляторных сосудистых состояний лежит критическое несоответствие между потребностями тканей в кислороде и фактическим его поступлением [1, 14, 25-30], нарушение энергетического внутриклеточного обмена вследствие выраженной тканевой ишемии. Поражение головного мозга не ограничивается одним очагом, а носит многоочаговый или диффузный характер. В таких случаях развивается нарушение нескольких или всех когнитивных функций, и можно проследить несколько патогенетических механизмов формирования нарушений.

Прогрессирующее поражение церебральных сосудов становится причиной тяжелой утраты трудоспособности в более поздних стадиях заболевания с нарушением способности к самообслуживанию и существенным ухудшением качества жизни. Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при дисциркуляторной энцефалопатии играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных долей и подкорковых структур (феномен разобщения). Наиболее чувствительны к кислородному голоданию нейроны гиппокампа – отдела, наиболее тесно связанного с процессами запоминания и памяти [4, 9, 10, 22, 31, 32]. При проблемах с кровообращением и последующем развитии гипоксии процессы ишемического повреждения усугубляются под влиянием повышенного выброса катехоламинов. Достаточно сложным и разнородным представляется патогенез депрессивных симптомов при дисциркуляторной энцефалопатии и их взаимосвязь с когнитивными расстройствами [5, 31]. Цереброваскулярная и растущая коморбидная патология является не только существенным бременем для больного, но и вызовом современной медицинской науке, требуя поиска новых эффективных терапевтических стратегий. Одна из них связана с применением так называемых метаболических препаратов [1, 2, 7, 19, 24, 33-36].

## Механизм действия мельдония

Понятие «метаболическая терапия» объединяет препараты с различным механизмом действия, применение которых обеспечивает энергетический метаболизм клетки путем фар-

макологического управления в ней процессами образования аденозинтрифосфата (АТФ). Митохондрии являются «силовой станцией» клетки, поскольку в них синтезируется большая часть необходимого клетке АТФ [3, 7, 19-21].

Существуют 2 пути образования АТФ:  $\beta$ -окисление жирных кислот и гликолиз [3, 7, 19-21, 24, 35]. В условиях адекватного кровоснабжения синтез АТФ происходит преимущественно за счет окисления жирных кислот с помощью карнитинового челнока ( $\beta$ -окисление). При недостатке кислорода в митохондриях скапливаются недоокисленные жирные кислоты, что приводит к угнетению синтеза АТФ и нарушению дыхания клетки. Уровень АТФ в ткани резко падает, повышается проницаемость мембран для ионов кальция, развивается оксидативный стресс с накоплением токсических продуктов, которые повреждают клеточную мембрану и блокируют доставку АТФ к органеллам клетки из митохондрий. В результате клетка гибнет, ткань отмирает, что ведет к инфарктам и инсультам. Кроме того, свободные жирные кислоты обладают аритмогенным действием и повышают риск фибрилляции желудочков.

Учитывая высокую опасность накопления недоокисленных жирных кислот в условиях клеточной гипоксии, возникла необходимость создания препаратов, которые в условиях недостаточного кровоснабжения были бы способны переключить производство энергии с  $\beta$ -окисления жиров на гликолиз, при котором значительно уменьшается потребление кислорода и дающий в результате больше энергии.

В результате поиска был создан новый класс лекарственных средств – парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (p-FOX). По признанию FDA (США), это единственный новый класс антиангинальных лекарственных средств, созданных за последние 30 лет [12, 35]. Его наиболее известные представители – ранолазин, триметазидин, мельдоний. Эти препараты либо тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий (триметазидин), либо, уменьшая количество карнитина, ограничивают транспорт жирных кислот через мембраны (мельдоний – Милдронат®) [12, 35, 36].

В настоящее время использование этих препаратов рассматривается как наиболее перспективное направление цитопroteкции при гипоксии.

Мельдоний (Милдронат®) был разработан в 1975 г. в Риге профессором Иваром Калвиншем. Поскольку Мельдоний проявляет себя как кардиопротектор, возникла идея применить его в клинической медицине для людей, подверженных высоким нагрузкам в условиях гипоксии. По словам изобретателя, мельдоний, снижая скорость производства карнитина из его предшественника –  $\gamma$ -бутиробетаина, замедляет окисление жирных кислот, которое возможно только с помощью карнитина [7, 13-15, 18, 21]. Мельдоний также снижает абсорбцию экзогенного карнитина в тонкой кишке (из пищи, напитков и т. п.) [18, 36] благодаря конкурентному воздействию на специфический белок-транспортер.

Японскими исследователями был предложен еще один возможный путь влияния мельдония на содержание карнитина в организме – ингибирование реабсорбции карнитина в почках [36]. В результате карнитин не реабсорбируется в почках и повторно не метаболизируется, а сразу выводится из организма. Все вышеуказанные механизмы приводят к снижению концентрации карнитина, и, следовательно, уменьшению поступления длинноцепочечных жирных кис-

лот в митохондриях (но, что очень важно, без торможения метаболизма короткоцепочечных жирных кислот, обеспечивая тем самым сохранение дыхания клетки). Подавляя обратимо синтез карнитина, мельдоний способствует накоплению предшественника карнитина –  $\gamma$ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что процесс накопления  $\gamma$ -бутиробетаина играет не менее важную роль в механизме действия мельдония, чем собственно торможение  $\beta$ -окисления, т. е.  $\gamma$ -бутиробетаин структурно схож с ацетилхолином и стимулирует синтез оксида азота (NO). Повышение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов в эндотелии кровеносных сосудов, что также способствует стимуляции синтеза NO сосудистой стенкой, уменьшая тем самым проявления эндотелиальной дисфункции. Это сопровождается снижением общего периферического сосудистого сопротивления, вызванного адреналином спазма сосудов, торможением агрегации тромбоцитов и увеличением эластичности мембран эритроцитов [7, 13–15, 18, 21].

Открытие ключевой роли NO в качестве сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе в 1998 году было удостоено Нобелевской премии, а в 1992 году журнал «Наука» назвал его «молекулой года».

Важным является то, что мельдоний оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону различных тканей, практически не влияя на незатронутые ишемией участки, что дает возможность избежать эффекта обкрадывания [1, 3, 4, 7, 19, 20, 30, 31, 33, 34]. Оксид азота и ацетилхолин являются важнейшими биологическими медиаторами, регулирующими множество физиологических процессов как в центральной, так и в вегетативной нервной системе, в т.ч. интеллектуальные процессы. Он особенно важен для процессов памяти – основы интеллекта [1, 4, 5, 9, 10, 13, 22, 23, 31, 32].

Ключевым фактором гипоксического повреждения мозга является ишемический, или глутаматный каскад, который многие исследователи рассматривают в качестве триггера эксайтотоксического повреждения и основной причины гибели нейронов [15, 21, 31]. Результатом стресса становятся функционально-органическое повреждение мозга и выброс нейротрансмиттеров и нейромедиаторов. Глутамат является возбуждающим нейромедиатором и содержится в большинстве нейронов головного мозга. В нормальных условиях нейроны и клетки глии поглощают избыточный глутамат из межклеточного пространства, но в условиях ишемии нарушение энергозависимых процессов обратного поглощения ведет к накоплению глутамата, что способствует запуску процессов апоптоза. Таким образом, улучшая метаболизм нейронов при ишемии, парциальные ингибиторы окисления жирных кислот, наряду с подавлением  $\beta$ -окисления, улучшением функции эндотелия, способствуют торможению глутаматного каскада и, следовательно, предотвращают развитие апоптоза и сохраняют жизнедеятельность нейронов.

Надо отметить, что по сравнению с триметазидином в неврологии мельдоний (Милдронат®) имеет ряд преимуществ:

1) триметазидин тормозит окисление в митохондриях всех жирных кислот – как длинноцепочечных (количество атомов углерода больше 8), так и короткоцепочечных (количество атомов углерода меньше 8), однако никоим образом не мешает накоплению активированных жирных кислот в митохондриях [37];

2) триметазидин не рекомендован пациентам, страдающим болезнью Паркинсона, синдромом беспокойных ног, тремором и другими двигательными расстройствами, а также имеющим тяжелую почечную недостаточность;

3) триметазидин не рекомендован для устранения шума в ушах, головокружения и нарушения зрения в связи с отсутствием достаточной доказательной базы.

Таким образом, мельдоний является метаболически более «высокотехнологичным» цитопротектором, не «загрязняющим» митохондрии недоокисленными липидными субстратами и улучшающим энергетический обмен; он проходит гематоэнцефалический барьер и тормозит распад нейромедиаторных моноаминов и нейротрансмиттеров, необходимых для нормального функционирования мозга [3, 8, 10, 14–16, 20, 21, 24, 30].

Более 20 лет мы успешно применяем мельдоний (Милдронат®) в клинической практике в качестве антиоксиданта и цитопротектора в комплексной терапии острых и хронических форм цереброваскулярных заболеваний, а также сопутствующей коморбидной патологии.

**Цель исследования:** определение эффективности и безопасности применения Милдроната® при сосудистых когнитивных нарушениях и поиск дополнительных возможностей препарата при его длительном приеме в составе комбинированной терапии.

#### Материал и методы

Основными параметрами включения пациентов в исследование было наличие когнитивных нарушений на фоне хронических форм цереброваскулярных заболеваний.

Проведено сравнительное наблюдательное исследование, в ходе которого в основной группе в составе комплексной терапии назначался Милдронат® внутривенно капельно в суточной дозе 1000 мг препарата в 250 мл физиологического раствора однократно утром в течение 10 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием 500 мг 2 р./день в течение 3-х месяцев.

Исследуемая группа включала 120 пациентов (48 мужчин и 72 женщины, средний возраст 71,6±8,3 года), находившихся на лечении с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия с когнитивными нарушениями. Результаты лечения в исследуемой группе сравнивали с результатами в контрольной группе пациентов (n=135; 53 мужчины и 82 женщины, средний возраст 70,6±9,1 года), имевших в анамнезе перенесенное цереброваскулярное заболевание (инсульт, транзиторная ишемическая атака), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией с когнитивными нарушениями и принимающих в составе комплексной терапии ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Статистически значимых различий по возрасту между исследуемой и контрольной группами не было. Пациенты обеих групп на момент включения в исследование были сопоставимы по выраженности когнитивных расстройств по шкалам MMSE и FAB.

В обеих группах пациенты были распределены на 3 подгруппы в зависимости от степени нарушения когнитивных функций – легкой, умеренной, тяжелой.

1. Легкая степень. Больные осознают снижение когнитивных способностей по сравнению с преморбидным уровнем и выражают беспокойство по этому поводу. Жалобы на снижение памяти, эмоциональную лабильность и повышенную утомляемость при умственной работе. Легкие когнитивные нарушения отражаются в жалобах больного, но не обращают на себя внимания окружающих, не

вызывают затруднений в повседневной жизни. Вместе с тем отмечается определенное снижение концентрации внимания, умственной работоспособности, запоминания нового материала (MMSE: 21–25 баллов).

2. Умеренная степень. Большой периодически путается во времени и пространстве, при выполнении двусложных инструкций допускает ошибки, проявляет умеренное снижение оперативной памяти. Умеренные когнитивные нарушения заметны не только самому больному, но и обращают на себя внимание окружающих. Преобладают астенические и гиперстенические расстройства – раздражительность, беспокойство. Они могут препятствовать сложным формам интеллектуальной активности, нарушают качество выполняемой работы (MMSE: 15–20 баллов).

3. Тяжелая степень. Отмечаются нарушения памяти и интеллекта в сочетании с профессиональной, социальной или бытовой дезадаптацией, присоединяются характерные изменения личности и поведения. Это приводит к утрате независимости и самостоятельности пациента. Развивается психоорганический синдром, проявляющийся нарушением памяти, снижением интеллекта и расстройством аффективной сферы (MMSE: 6–14 баллов).

Пациенты исследуемой группы имели степень тяжести когнитивных нарушений: легкую ( $n=40$ ), умеренную ( $n=53$ ), тяжелую ( $n=27$ ), пациенты контрольной группы также имели степень тяжести когнитивных нарушений: легкую ( $n=43$ ), умеренную ( $n=64$ ), тяжелую ( $n=28$ ).

К особенностям когнитивных нарушений на фоне цереброваскулярных заболеваний относят их сочетание с неврологическими нарушениями (двигательными, речевыми, координаторными).

Дизайн нашего исследования предполагал изучение действия препарата не только на когнитивные функции, но и на неврологический дефицит, эмоциональную сферу, а также на интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного – оценку качества жизни.

Данные исследования фиксировались исходно при первичном обращении, через 1 мес. и через 3 мес. после начала лечения. Сравнивались данные исследуемой и контрольной групп, а также данные в подгруппах с различной степенью нарушения когнитивных функций.

Для подтверждения диагноза сосудистого заболевания все пациенты до лечения проходили стандартный неврологический осмотр. В неврологическом статусе выявлялась негрубая симптоматика: легкие псевдобульбарные симптомы (Маринеску – Радовича, Россолимо, хоботковый), шаткость при ходьбе и неустойчивость в позе Ромберга, асимметрия глубоких рефлексов, легкая замедленность движений, различной степени двигательные и чувствительные нарушения. Осмотр нейроофтальмолога выявлял сосудистые изменения в виде атеросклеротической или гипертензивной ангиопатии. Магнитно-резонансная или компьютерная томография головного мозга показывала наличие мелких лакунарных инфарктов в белом веществе, сочетающихся с явлениями лейкоареоза, расширением желудочковой системы и умеренным расширением субарахноидальных пространств. У всех пациентов в ходе исследования поддерживался целевой уровень артериального давления, глюкозы и гормонов щитовидной железы.

Для оценки когнитивных нарушений использовались:

- краткая шкала оценки когнитивных функций (MMSE);
- батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB);

- тест рисования часов;
- запоминание и воспроизведение 10 слов по методике А. Лурии;
- выполнение серийного счета «100–7»;
- динамика суммарного балла когнитивных шкал.

Уровень депрессии оценивали при помощи опросника Бека, тревоги – при помощи шкалы Гамильтона, астении – MFI-20. Качество жизни оценивали по Европейскому опроснику качества жизни (European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D). Опросник включает 5 вопросов, с 3-балльной шкалой оценки для характеристики подвижности – А, самообслуживания – Б, активности в повседневной жизни – В, дискомфорта – Г, беспокойства и депрессии – Д. Критериями эффективности проводимой терапии служили:

- динамика основных неврологических синдромов;
- динамика жалоб;
- динамика нейропсихологических показателей;
- динамика эмоционально-аффективных расстройств;
- оценка качества жизни.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS t-test и Excel.

### Результаты и обсуждение

В начале лечения при исследовании когнитивных функций по шкалам MMSE и FAB наиболее часто были снижены: ориентация в пространстве и времени, запоминание, концентрация внимания, способность к литеральным и вербальным ассоциациям, копированию рисунка. Но уже через месяц после начала лечения отмечалась положительная тенденция к уменьшению числа допускаемых ошибок и улучшению показателей оперативной памяти (воспроизведение числовых рядов в обратном порядке), что косвенно указывало на улучшение процессов внимания. Уменьшались трудности серийного счета, время выполнения задач. Улучшение нейродинамических характеристик когнитивных функций с достоверным улучшением общего балла по шкалам MMSE и FAB наблюдалось у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями. По шкале MMSE при легкой степени когнитивных нарушений прирост составил  $16,8 \pm 6,4\%$ , при умеренной –  $27 \pm 7,3\%$ , при тяжелой –  $4 \pm 5,6\%$ . Относительно меньший прирост балла в подгруппе с легкими когнитивными нарушениями по сравнению с подгруппой умеренных нарушений, вероятно, связан с тем, что в подгруппе с легкой степенью нарушений изначально уже был близкий к норме балл. У пациентов с умеренными нарушениями определялось улучшение при исследовании литеральных, вербальных ассоциаций, счета, нейродинамических функций и речевой продукции, что подтверждалось достоверным улучшением показателей теста категориальных ассоциаций. У пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями отмечено небольшое улучшение динамической апраксии, теста рисования часов и ориентировки во времени (рис. 1 и 2). Обращает на себя внимание то, что в подгруппах с легкими и умеренными расстройствами положительная динамика отмечена на протяжении всего курса лечения, в то время как при тяжелых расстройствах положительная динамика была зафиксирована лишь в первый месяц. У больных с тяжелой степенью когнитивных нарушений показатели стабилизировались на достигнутом в первый месяц уровня и в течение последую-

шего времени не менялись, т. е. возврата к начальному уровню не произошло (рис. 1–4).

Исследование когнитивных функций выявило у больных, получавших лечение Милдронатом®, статистически значимое укорочение времени запоминания 10 слов (см. рис. 3). При выполнении теста рисования часов у 32 больных (см. рис. 4) удалось добиться возвращения показателей к возрастной норме.

Пациенты с легкими когнитивными нарушениями в большинстве случаев справились с тестом без затруднений. При первичном осмотре допустили ошибки в рисовании часов 20 пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений, к концу исследования их число сократилось в 2 раза.

Вышеизложенное подтверждает, что профилактика нарастания когнитивных расстройств особенно важна на начальном этапе (связанные со старением когнитивные нарушения – aging-associated cognitive decline и умеренные когнитивные нарушения – mild cognitive impairment), когда эффективные профилактические мероприятия могут предотвратить или отсрочить развитие деменции. Согласно современным представлениям для профилактики нарастания когнитивных расстройств необходимо уменьшить риск возникновения ишемии головного мозга. Когнитивные нарушения являются облигатными клиническими проявлениями всех вариантов острых и хронических цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся ишемией. Это отражает общую тенденцию в современной нейрогеронтологии к максимальной оптимизации ранней диагностики и адекватной терапии когнитивных нарушений с целью предупредить развитие деменции. Милдронат® – препарат, наиболее адекватно корригирующий энергообмен в условиях ишемии. К примеру, попытки в условиях ишемии использовать для энергосинтеза свободные жир-

ные кислоты путем применения стимуляторов β-окисления (L-карнитин) могут способствовать значительному усугублению кислородного голодания тканей [30].

Обобщая динамику когнитивных нарушений у больных с разной степенью нарушения когнитивной функции, надо отметить, что наибольший прирост суммарного балла по исследуемым шкалам наблюдался в подгруппах легких (20,75%) и умеренных (31,25%) нарушений. При этом прирост в указанных подгруппах нарастал в течение всего исследуемого периода. В подгруппе тяжелых нарушений небольшой прирост отмечен только в течение первого месяца (рис. 5).

Согласно полученным за последние годы данным, при эмоциональных нарушениях выявляются структурно-функциональные изменения в гиппокампе, миндалевидном теле (амигдале), передней части поясной извилины, префронтальной коре – областях, ответственных в т. ч. за когнитивные функции. Проблема взаимосвязи артериальной гипертензии, стресса, эмоциональных и когнитивных нарушений становится все более актуальной. Имеет место синергизм патологических процессов, существенно повышающий риск развития когнитивных нарушений [5, 10,



Рис. 1. Динамика показателей шкалы MMSE при различной степени нарушения когнитивных функций (исследуемая группа)

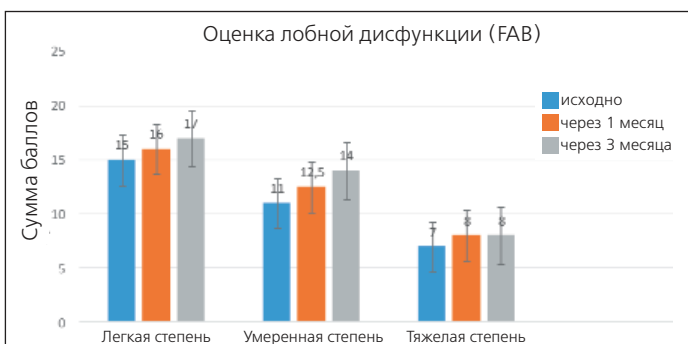


Рис. 2. Динамика показателей батареи тестов лобной дисфункции при различной степени нарушения когнитивных функций (исследуемая группа)

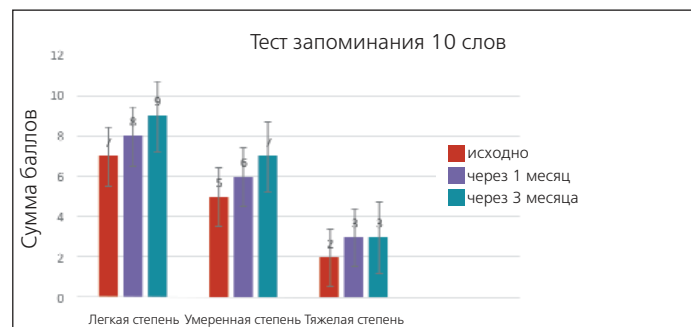


Рис. 3. Динамика показателей теста запоминания 10 слов (исследуемая группа)

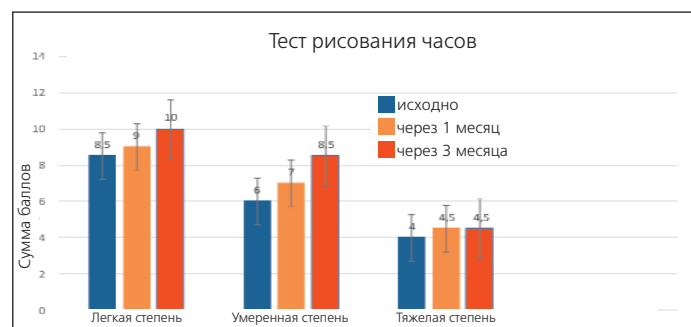


Рис. 4. Динамика показателей теста рисования часов (исследуемая группа)



Рис. 5. Динамика суммарного балла оценки когнитивных функций и его прирост в подгруппах (исследуемая группа)

# МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Европейское качество и успешный опыт,  
которому доверяют<sup>1-6</sup>:

- произведен ведущей фармацевтической компанией Балтии<sup>5</sup>
- более 25 лет успешной клинической практики в России<sup>1-6</sup>
- включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения<sup>6</sup>

Для сердца, мозга и сосудов!



#### Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®. **Регистрационное удостоверение:** ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014. **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубльбарного введения, 100 мг/мл; **Фармакотерапевтическая группа:** метаболическое средство. **Фармакодинамика:** мельдоний – синтетический аналог гамма-бутиробетанина. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ); одновременно с этим активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетанин, обладающий вазодилатирующими свойствами. Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка. Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии сосудов глазного дна. **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дисгормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью. **С осторожностью:** при заболеваниях печени и/или почек. **Полностью способ применения и дозы представлены в полной инструкции по применению препарата Милдронат®.** **Побочное действие:** редко – аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспептические явления, тахикардия, снижение или повышение артериального давления, повышенная возбудимость. Очень редко – эозинофилия, общая слабость. **Передозировка:** симптомы: снижение артериального давления, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью. Лечение: симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов. Можно сочетать с пролонгированными формами нитратов, другими антиангинальными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретиками, бронхолитиками. Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином (для подъязычного применения) и гипотензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедипина). **Особые указания:** пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата. Нет достаточных данных о применении препарата МИЛДРОНАТ® у детей до 18 лет. **Беременность и период лактации:** безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Чтобы избежать возможного неблагоприятного воздействия на плод, во время беременности применение препарата МИЛДРОНАТ® не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли мельдоний в грудное молоко. Если лечение препаратом МИЛДРОНАТ® для матери необходимо, то кормление ребенка грудью прекращают. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Для получения дополнительной информации, пожалуйста обращайтесь в ООО «Гриндекс Рус»: 117556, Москва, Варшавское шоссе, д.74, к.3, 5 эт. Тел: +7 (495) 7716505. **Литература:** 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Милдронат® (капс., раств.), рег. уд.: ЛС-001115 от 12.05.2011/ П N016028/02 от 23.10.2014. 2. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 3. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 4. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости -2008.- №1.- С.26-30. 5. Grindex Internal Data. 6. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения.



Добро  
пожаловать на  
[mildronat.ru](http://mildronat.ru)

Реклама

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

21–24, 30, 32]. Нарушение этих связей в результате феномена разобщения является предпосылкой возникновения астенического синдрома, депрессии и ухудшения качества жизни [5, 32]. При анализе среднего балла по основным шкалам опросника астении MFI-20 и шкале Гамильтона было установлено, что в исследуемой выборке происходит значимое уменьшение астенических и тревожных расстройств. На фоне проводимой терапии отмечалось также улучшение качества сна. Комплексная терапия с Милдронатом® оказывала положительное воздействие и на такой интегральный параметр, как качество жизни пациента. Продолжительность жизни и ее качество напрямую зависят от сохранности когнитивных функций. Данные опросника качества жизни EuroQol-5D показали наличие проблем в категориях: подвижность, активность в повседневной жизни, беспокойство и депрессия. После лечения Милдронатом® отмечено достоверное снижение показателей на 11–15%, что соответствует улучшению качества жизни. В исследуемой выборке проанализированы частота и доля больных, у которых показатель качества жизни вырос на 25% (легкие и умеренные нарушения). Выявлена положительная динамика в сферах мобильности, самообслуживания, обычной деятельности.

Сопоставляя результаты лечения в исследуемой и контрольной группах, мы видим, что в группе, получавшей Милдронат®, результаты лечения были лучше. В течение 3-х месяцев терапии из 120 пациентов исследуемой группы 32 отметили полное восстановление функции при выполнении теста рисования часов, 36 – отметили значительное улучшение памяти, быстроты реакции, самочувствия и качества жизни, 37 пациентов продемонстрировали улучшение счета, беглости речи, быстроты реакции, ориентировки во времени, снижение симптомов физической и психической астении, 29 пациентов отметили лишь незначитель-

ное улучшение и 18 – не отметили улучшения (табл. 1).

В исследуемой группе по сравнению с контрольной достоверно больше была доля больных с улучшением, а с отсутствием эффекта почти в 2 раза меньше. У пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями, получавших в дополнение к стандартной терапии Милдронат®, отмечена гораздо более выраженная редукция когнитивного дефицита (рис. 6), астенических и тревожных расстройств. В контрольной группе не было отмечено регресса астенических и тревожных расстройств и достоверного улучшения показателей качества жизни.

При сравнении результатов лечения в исследуемой и контрольной группах замечено, что комплаентность пациентов была выше в группе Милдроната®. В контрольной группе переносимость ингибиторов холинэстеразы значительно хуже, в связи с чем 47 больных отказались от продолжения лечения.

Переносимость Милдроната® была хорошей как при парентеральном, так и при пероральном применении. Наиболее часто пациенты жаловались на колебания артериального давления, тахикардию, незначительные по выраженности болевые ощущения в животе, тошноту. Отметим, что указанные симптомы были неинтенсивными, кратковременными, не требовали отмены препарата и проходили самостоятельно. Ни один больной не выбыл из исследования.

Положительные результаты лечения когнитивных нарушений реализуются за счет уникального сочетанного энергетокорректирующего и ноотропного механизма действия препарата Милдронат®, стимулирующего энергообмен как в клетках головного мозга, так и в клетках других органов и систем.

Понимание механизма развития когнитивной дисфункции приводит к пониманию целесообразности использования Милдроната® для ее коррекции, поскольку препарат способствует:

- активации митохондриального аэробного окисления глюкозы и предотвращению накопления недоокисленных жирных кислот;
- накоплению  $\gamma$ -бутиробетаина, способного стимулировать рецепторы к ацетилхолину, хорошо проникая через гематоэнцефалический барьер;
- синтезу NO, что обеспечивает вазопротекторный и антиоксидантный эффект;
- торможению глутаматного каскада и предотвращению развития апоптоза;
- оптимизации работы сердца;
- участию в синтезе серотонина, благотворно влияющего на эмоциональную сферу.

### Заключение

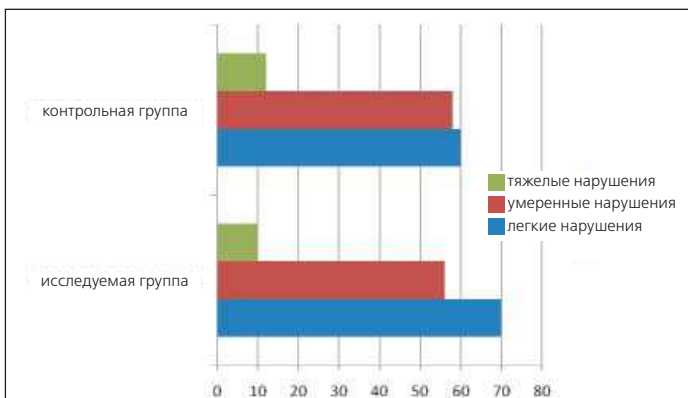
Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения препарата Милдронат® в терапевтический комплекс для коррекции когнитивных нарушений при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Применение Милдроната® позволяет не только оказывать непосредственное воздействие на когнитивную дисфункцию, но и гармонично воздействовать на двигательную и эмоциональную сферу, заметно улучшить качество жизни пациентов и уменьшить проявления коморбидной патологии.

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

**Таблица 1. Сопоставление результатов лечения в исследуемой и контрольной группах**

Группа	Число больных	Степень выраженности клинического эффекта (P±m%)		
		Улучшение, %	Незначительное улучшение, %	Отсутствие эффекта, %
Исследуемая	120	60,8±6,4*	24±7,1	15,2±2,3*
Контрольная	135	36,5±5,4	34±6,7	29,7±4,9

\*  $p < 0,05$



**Рис. 6. Соотношение конечных результатов лечения (через 3 мес.) в исследуемой и контрольной группах с учетом степени тяжести когнитивных нарушений**

# Лечение мигрени в реальной практике амбулаторного приема

Д.м.н. М.И. Корешкина<sup>1</sup>, к.м.н. Г.В. Данилов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Центр лечения головной боли клиники «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Проблема лечения мигрени сохраняет свою актуальность, особенно в Российской Федерации, где частота диагноза «мигрень» отстает от истинной ее распространенности в популяции.

**Цель исследования:** оценка эффективности применения препарата Ксефокам рапид (Лорноксикам) для купирования приступов мигрени как в виде монотерапии, так и в комбинации с триптанами.

**Материал и методы:** в ретроспективном исследовании проведен анализ эффективности лечения мигрени в течение 2-х лет с использованием препарата Ксефокам рапид (Лорноксикам) при амбулаторном ведении пациентов в специализированном Центре лечения головной боли. Подбор препаратов для купирования приступов мигрени осуществлялся индивидуально с учетом данных дневника головной боли за 1-й месяц от начала медикаментозной терапии. При этом применено несколько вариантов терапии: монотерапия препаратом Ксефокам рапид или его сочетание с препаратами из группы триптанов.

**Результаты:** проанализированы данные о применении препарата Ксефокама рапид у 98 пациентов (90 женщин и 8 мужчин, средний возраст  $38,2 \pm 10,2$ ) с мигренью. Терапия Ксефокамом рапид во всей группе исследованных пациентов была эффективна у 79 (80,6%) пациентов и неэффективна у 19 (19,4%). Эффективность Ксефокама рапид оказалась выше в группе пациентов, страдающих мигренью с аурой (МА) (92,3%), чем в группе пациентов с мигренью без ауры (МО) (76,4%), однако эти различия не достигали статистической значимости. Частота побочных эффектов при приеме Ксефокама рапид была низкой и не требовала отмены препарата. Побочные эффекты в виде тошноты и диспепсии наблюдались у 3-х пациентов в группе МА и 4-х пациентов в группе МО.

**Вывод:** Ксефокам рапид показал свою эффективность, низкий уровень побочных эффектов и может быть рекомендован для широкого применения в амбулаторной практике не только неврологам, но и врачам семейной медицины.

**Ключевые слова:** мигрень, мигрень с аурой, мигрень без ауры, хроническая мигрень, нестероидные противовоспалительные средства, Ксефокам рапид.  
**Для цитирования:** Корешкина М.И., Данилов Г.В. Лечение мигрени в реальной практике амбулаторного приема // РМЖ. 2017. № 21. С. 1525–1531.

## ABSTRACT

### Treatment of migraine in the outpatient practice

Koreshkina M.I.<sup>1</sup>, Danilov G.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Headache Treatment Center of «Scandinavia» clinic, LLC «AVA-PETER», St. Petersburg

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Neurosurgery named after acad. N.N. Burdenko, Moscow

The problem of migraine treatment remains relevant, especially in the Russian Federation, where the frequency of migraine diagnosis lags behind its true prevalence in the population.

**Aim:** to evaluate the effectiveness of the drug Xephocam Rapid (Lornoxicam) for relieving migraine attacks both in monotherapy and in combination with triptans.

**Patients and Methods:** In a retrospective study, a 2-year analysis was conducted to assess the effectiveness of migraine treatment with Xephocam Rapid (Lornoxicam) in outpatient management in the specialized Headache Treatment Center. The drugs for relieving migraine attacks were chosen individually, taking into account the data of the headache diary for the 1-st month from the beginning of drug therapy. In this case, several ways of therapy were applied: monotherapy with Xephocam Rapid or its combination with the drugs from triptans group.

**Results:** Data on the use of Xephocam Rapid in 98 patients (90 women and 8 men, mean age  $38.2 \pm 10.2$ ) with migraine were analyzed. Xephocam Rapid therapy in the entire group of patients was effective in 79 (80.6%) patients and ineffective in 19 (19.4%). The efficacy of Xephocam Rapid was higher in the MA group (92.3%) than in the MO group (76.4%), however, these differences did not reach statistical significance. The frequency of side effects when taking Xephocam Rapid was low and did not require withdrawal of the drug. Side effects in the form of nausea and dyspepsia were observed in 3 patients in the MA group and 4 patients in the MO group.

**Conclusion:** Xephocam Rapid showed its effectiveness, low level of side effects and can be recommended for a widespread use in outpatient practice not only to neurologists, but also to family physicians.

**Key words:** migraine, migraine with aura, migraine without aura, chronic migraine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Xephocam Rapid.

**For citation:** Koreshkina M.I., Danilov G.V. Treatment of migraine in the outpatient practice // RMJ. 2017. № 21. P. 1525–1531.

В последние десятилетия в мире и в РФ все больше внимания уделяется проблемам диагностики и лечения головных болей. Головные боли, по данным последних исследований ВОЗ, занимают 3-е место в ряду причин нетрудоспособности населе-

ния среди всех заболеваний в мире [1]. По данным обзора, опубликованного в журнале Lancet в 2016 г., в мире мигренью страдают 14,7% населения, что составляет около 1 млрд человек [2]. Чаще мигренью страдают женщины – 18% популяции, мужчины реже – 6% [3, 4]. Мигрень, по дан-

ным Глобального обзора бремени заболеваний, заняла 6-е место среди специфических причин нетрудоспособности и 1-е среди неврологических заболеваний [2].

Мигрень является генетически предопределенным заболеванием. Последние исследования не только подтвердили данную теорию, но и выявили связь определенных генов с развитием различных форм мигрени. Метаанализ ассоциации генов у 23 285 пациентов с мигренью и 95 425 человек контрольной группы [5], который был проведен Международным генетическим консорциумом, идентифицировал 12 локусов независимого однонуклеотидного полиморфизма (rs2651899, rs10915437, rs12134493, rs2274316, rs7577262, rs6790925, rs9349379, rs13208321, rs4379368, rs10504861, rs6478241, rs11172113), значимо связанных с мигренью ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ). Причем 9 из них соответствовали мигрени без ауры (МО), а 3 – rs9349379, rs13208321, rs10504861 – мигрени с аурой (МА) [6].

### Патофизиология и эффекты мигрени

Современные знания о патофизиологии приступа мигрени предполагают не только первичную нейрональную дисфункцию, но последовательность интракраниальных изменений и повышенную корковую возбудимость, приводящая к симптомам мигрени. Вклад данных изменений в клиническую картину заболевания и в повторяемость приступов изучен недостаточно [7]. Большое значение уделяется кальцитонин-ген-связанному пептиду (CGRP), играющему большую роль в патофизиологии мигрени. В данной системе участвует ганглий тройничного нерва, периферические нейроны в менингеальной оболочке, а также центральная проекция вторичных нейронов в стволе мозга. В пределах черепа боль первоначально ограничивается менингеальными кровеносными сосудами, получающими ноцицептивные сенсорные импульсы от офтальмологической части тригеминальной системы. Неврологические расстройства, развивающиеся в начале приступа мигрени в коре и стволе мозга, распространяются по мере развития атаки через активацию тригеминальных нейронов на средний мозг, таламус, центральную долю, при этом активируются нейроны второго порядка в каудальном ядре тригеминальной системы, а также шейного отдела спинного мозга (на уровне C1 и C2), что вызывает дальнейшую центральную сенситизацию [8].

Новейшие исследования, посвященные связи сомато-сенсорной коры, таламокортикальной активности и их корреляции с клиническими проявлениями во время приступов МО, позволяют не только понять патофизиологию мигрени, но могут быть полезными биомаркерами для ее диагностики и мониторинга [9].

Мигрень является одним из факторов развития ишемического инсульта при наличии других факторов риска. Наиболее важные из них – женский пол, наличие МА, курение, артериальная гипертензия и применение оральных контрацептивов. При частых приступах мигрени риск возникновения ишемических заболеваний, будь то транзиторная ишемическая атака или инсульт, увеличивается по мере увеличения частоты атак в месяц. Мигрень с аурой является фактором риска кардиоваскулярных заболеваний, включающих не только ишемический инсульт, но и инфаркт миокарда и заболевания периферических сосудов [10, 11]. Проведенное в США исследование AMPP было посвящено связи мигрени и сердечно-сосудистых заболеваний. При анализе 6723 историй болезни установлено, что 13,1% па-

циентов с мигренью в течение жизни имеют сердечно-сосудистые события. В исследовании проанализированы 6723 пациента с эпизодической мигренью (5227 женщин и 1496 мужчин). Среди пациентов 22–39 лет сердечно-сосудистые заболевания отмечены у 3,4%, среди пациентов 4–59 лет – 10,2%. Необходимо отметить, что данной группе пациентов необходимо более тщательно подбирать препараты для купирования приступов мигрени, т.к. у них имеются противопоказания к назначению триптанов [12].

Мигрень не только является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и значительно снижает трудоспособность пациентов. В масштабном обзоре проведен анализ 73 исследований, посвященных влиянию мигрени на качество жизни пациентов, с учетом различных шкал (HRQoL, MIDAS) [13]. Отмечено, что больше половины пациентов с мигренью имеют среднюю или выраженную степень нетрудоспособности (по шкале MIDAS III или IV) [14]. Пациенты с мигренью пропускают рабочие и учебные дни, в остальные дни между приступами их активность также снижена, что создает социальные проблемы. Был проведен анализ ассоциации эмоционально психологического состояния и качества жизни (шкала HRQoL) у пациентов с мигренью. Опросник качества жизни (HRQoL) определяет, насколько влияет заболевание на физическое, эмоциональное и социальное функционирование человека [15]. При анализе влияния мигрени на качество жизни пациентов не было отмечено статистически достоверных различий у пациентов с МА и МО. Наибольшее ухудшение отмечено при хронической мигрени и головной боли, обусловленной злоупотреблением лекарственными препаратами, чаще всего комбинированными анальгетиками. Эти же исследования показали, что пациенты с мигренью страдают тревожными расстройствами и депрессией чаще, чем в популяции; и частота распространенности данных расстройств коррелирует с частотой приступов мигрени и снижением работоспособности пациентов [16]. Наличие тревоги и депрессии ухудшает прогнозы лечения и снижает удовлетворенность пациента от проведенной терапии. Частые приступы мигрени могут негативно влиять не только на трудоспособность, но и на семейную жизнь, социальную активность: встречи с друзьями, посещения кинотеатров и музеев, занятия спортом [17]. Последние исследования показали, что у пациентов с мигренью, как у женщин, так и у мужчин, не только больше конфликтных ситуаций на работе и в семье, но и меньше времени на досуг и уход за собой, что еще больше снижает удовлетворенность жизнью [18].

Хроническая мигрень является наиболее частым типом хронической головной боли, наблюдаемой клиницистами в специализированных центрах. В общей популяции распространенность хронической мигрени составляет около 2%, в женской популяции выше (1,7–4,0%), чем в мужской (0,6–0,7%) [19]. У 3% пациентов с эпизодической мигренью заболевание переходит в течение года в хроническую форму. Это происходит на фоне постепенного увеличения количества приступов. Пациенты с хронической мигренью имеют более высокий уровень коморбидных расстройств, включающих нарушения сна, тревогу и депрессию, заболевания желудочно-кишечного тракта. Пациенты с хронической мигренью чаще обращаются за экстренной медицинской помощью; лечение данной категории пациентов намного дороже, чем пациентов с эпизодической формой заболевания. Эффективность лекарственной терапии у пациентов с хронической мигренью ниже, лечение осложняется



побочными эффектами профилактической терапии и в ряде случаев недостаточно успешно [20]. В центрах лечения головной боли частота встречаемости хронической головной боли выше, чем в популяции, и достигает до 40% [21].

### Клиника

Диагноз мигрени ставится на основании комплекса клинических проявлений и истории болезни и основывается на диагностических критериях. Клинически полезных в практической работе лабораторных тестов для диагноза мигрени официально не установлено. До сих пор сохраняются проблемы с диагностикой мигрени, особенно на уровне первичного звена здравоохранения [22]. Врачи общей практики и неврологи не только не ставят диагноз «мигрень», но и не назначают правильного лечения, не обсуждают возможность изменить образ жизни для профилактики приступов. В Российской Федерации вместо мигрени ставят диагнозы различных вторичных головных болей, таких как дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника, венозная дисфункция и т. д. [23, 24].

Опрос пациентов с головными болями выявил множество проблем, возникающих при диагностике и лечении данной категории пациентов: повторяющиеся исследования, большое число консультаций различных специалистов, выставляющих противоречивые диагнозы, частые вызовы скорой помощи и госпитализации. Все это приводит к высокой стоимости обследования и лечения и неудовлетворительному результату. Многочисленные европейские исследователи полагают, что во всем мире необходимо увеличивать количество центров и кабинетов по лечению головной боли, работающих по единому международному стандарту [25].

**Цель исследования:** оценить эффективность применения препарата Ксефокам рапид (Лорноксикам) для купирования приступов мигрени как в виде монотерапии, так и в комбинации с триптанами.

### Материал и методы

Исследование проводили в условиях обычного амбулаторного приема в Центре лечения головной боли в клинике «Скандинавия» ООО «АВА-ПЕТЕР» (Санкт-Петербург). Ретроспективный анализ осуществлен для данных, накопленных в 2014–2015 гг. В клинической практике Центра используются мультидисциплинарные программы по лечению головной боли, включающие: диагностику согласно Международной классификации головной боли (МКБ, 3-е изд. 2013); скрининг коморбидных психиатрических расстройств; проведение лечения согласно международным стандартам и рекомендациям [26]. В Центре лечения головной боли комплекс лечения включает медикаментозную терапию, психотерапию, когнитивно-поведенческую терапию, акупунктуру, релаксационные методики, лечебную физкультуру.

Центр лечения головной боли в Санкт-Петербурге с 2010 г. работает на базе клиники «Скандинавия», входящей в холдинг ООО «АВА-ПЕТЕР». Клиника располагает госпиталем, 2-мя поликлиниками и 10 амбулаторными филиалами в разных районах Санкт-Петербурга, современной полномасштабной диагностической базой, включающей: лабораторную диагностику, МРТ 1,5 и 3,0 Тесла, КТ, цифровую рентгенографию; УЗИ; дуплексное сканирование; ЭХО-кардиографию; мониторинг артериального

давления и холтеровское, электроэнцефалографию, электромиографию, электронейромиографию; исследование вызванных потенциалов и т. д. В амбулаторных подразделениях и стационаре работают специалисты: отоларингологи, офтальмологи, кардиологи, врачи семейной медицины, неврологи, хирурги различных профилей и т. д. В холдинге 2 реабилитационных отделения, стоматологическое отделение, собственная аптечная сеть.

Центр лечения головной боли работает на основании стандартов, разработанных Российским обществом изучения головной боли, Европейской федерацией головной боли [27, 28]. Для скрининг-диагностики врачи клиники (неврологи и врачи семейной медицины) используют анкету ID-мигрень, включающую 3 вопроса: за последние 3 мес. сопровождалась ли Ваша головная боль следующими симптомами: 1) тошнотой или рвотой? 2) непереносимостью света и звуков? 3) ограничивала ли головная боль Вашу работоспособность, учебу или повседневные дела как минимум на один день? [29].

Окончательный диагноз ставят на основании критериев диагностики МО, МА и хронической мигрени согласно Международной классификации головной боли (МКБ, 3-е изд. 2013) [30]. Также используется тест TOQ (Treatment Optimization Questionnaire) – «Эффективен ли Ваш препарат от мигрени?». Пациент отвечает на следующие вопросы: ощущаете ли Вы значительное улучшение своего состояния в течение 2-х часов после приема препарата? Вы хорошо переносите принимаемое лекарство? За один приступ Вы принимаете только одну таблетку? Восстанавливается ли Ваша работоспособность через 2 часа после приема лекарства? Если пациенты ответили «нет» хотя бы на один вопрос – рекомендовано обратиться в Центр лечения головной боли для подбора лечения.

При заполнении истории болезни пациента с головной болью (метод регистрирования в исследовании) анализируются и фиксируются в компьютерной базе клиники («Медиалог-7») не только жалобы, анамнез жизни и заболевания, общий и неврологический осмотр, но и подробный анализ головной боли, диагноз с кодом МКБ 10; направления на обследование и консультации; назначения и рекомендации – медикаментозная терапия (с указанием препаратов, дозировки, кратности приема, длительности курса лечения) и немедикаментозные методы лечения; рекомендации по образу жизни и ведению дневника головной боли; дата следующей консультации. В ежедневной работе Центра лечения головной боли используется дневник головной боли, разработанный в рамках Европейского исследования дневника головной боли – проект Euro-head – 2007–2008 гг., в котором участвовали 20 центров головной боли в 13 странах Европы и 3 центра в 2-х странах Латинской Америки, 4 центра в РФ [31].

При ежедневном заполнении дневника в течение месяца пациент отвечает на следующие вопросы: была ли у Вас сегодня головная боль? Когда впервые ее заметили? Когда Ваша головная боль прекратилась? В течение часа до начала головной боли отмечали ли Вы зрительные нарушения? Где отмечалась головная боль? Характер боли? Ухудшилась ли она при физической нагрузке? Какова интенсивность? Была ли тошнота/рвота? Вас раздражал свет/звук? Что послужило причиной головной боли? Принимали ли Вы препараты для купирования приступа (указать какие)?

Преимуществами дневника головной боли являются: простота и информативность; установление диагноза го-

ловной боли; возможность дифференциальной диагностики; учет количества приступов; эффективный контроль лечения; выявление склонности к злоупотреблению лекарственными препаратами.

Лечение мигрени включает не только подбор медикаментозной терапии для купирования приступов и профилактического лечения, направленного на уменьшение частоты и интенсивности атак мигрени. Очень важно информировать пациента относительно профилактики приступов (исключение факторов-провокаторов), изменения образа жизни [32]. Применяются немедикаментозные методы: акупунктура, диетотерапия, психотерапия.

Подбор препаратов для купирования приступов мигрени осуществлялся индивидуально с учетом данных дневника головной боли за 1-й месяц от начала медикаментозной терапии. Согласно стандартам Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) и Российским стандартам купирования приступов мигрени, препаратами первой линии для купирования приступов мигрени являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [33], и поэтому для анализа был выбран препарат Лорноксикам, входящий в Российские стандарты купирования приступов мигрени [34]. При этом применено несколько вариантов терапии: монотерапия препаратом Ксефокам рапид или его сочетание с препаратами из группы триптанов: элетриптан, суматриптан и золмитриптан.

**Статистическая обработка данных.** Оценка различий в двух группах для количественных характеристик проводилась с помощью критерия Манна – Уитни – Вилкоксона. Для оценки различий по частоте встречаемости признаков в двух подгруппах был использован точный тест Фишера. Для ряда сравнений рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Анализ данных выполнен с помощью технологии статистического программирования в среде R.

### Результаты и обсуждение

Проанализированы данные о применении Ксефокама рапид у 98 пациентов (90 женщин и 8 мужчин, средний возраст  $38,2 \pm 10,2$ ) с мигренью. В данной выборке у 37 (37,8%) пациентов была хроническая мигрень, у 61 (62,2%) – эпизодическая. Головная боль, обусловленная злоупотреблением лекарственными препаратами, установлена у 15 (15,3%) пациентов.

**Таблица 1. Структура приступов мигрени (эпизодическая/хроническая) у пациентов с МА и МО**

Форма мигрени	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Эпизодическая	7 (26,9%)	30 (41,7%)	37 (37,8%)
Хроническая	19 (73,1%)	42 (58,3%)	61 (62,2%)
Всего	26 (100%)	72 (100%)	98 (100%)

**Таблица 2. Частота лекарственного злоупотребления у пациентов с МА и МО**

Злоупотребление лекарственными средствами	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Было	2 (7,7%)	13 (18,1%)	15 (15,3%)
Не было	24 (92,3%)	59 (81,9%)	83 (84,7%)
Всего	26 (100%)	72 (100%)	98 (100%)

Пациенты были распределены в две подгруппы в соответствии с диагнозом: с МА – 26 (26,5%) человек и с МО – 72 (73,5%) человека (табл. 1). Обе подгруппы были сопоставимы по возрасту (средний возраст  $37,3 \pm 11,0$  года в группе МА и  $38,6 \pm 9,9$  года в группе МО,  $p = 0,68$ ). Субъективная оценка длительности заболевания до начала терапии Ксефокамом рапид в группах МА ( $20,4 \pm 10,2$  года) и МО ( $19,2 \pm 9,1$  года) статистически значимо не различалась ( $p = 0,42$ ).

Проведен важный анализ лекарственной зависимости перед началом курса терапии. Не наблюдалось статистически значимых различий в частоте злоупотребления лекарственными препаратами до начала лечения Ксефокамом рапид в 2-х подгруппах ( $p = 0,34$ , табл. 2).

Подбор препаратов для купирования приступов мигрени осуществлялся индивидуально с учетом данных дневника головной боли за первый месяц от начала медикаментозной терапии. При этом применено несколько вариантов терапии: монотерапия – только Ксефокам рапид, или сочетание с препаратами из группы триптанов: элетриптан, суматриптан и золмитриптан (рис. 1). Монотерапия препаратом Ксефокам рапид проводилась статистически значимо чаще в группе МА (у 12 (46,2%) пациентов) по сравнению с группой МО (у 16 (22,2%) пациентов),  $p = 0,04$ . Дополнительные препараты были использованы при лечении Ксефокамом рапид у 70 пациентов (у 14 – в группе МА и у 56 – в группе МО).

В случае применения триптанов (табл. 3) выбор одного из них для дальнейшего применения проводился пациентом на основании сравнения результатов купирования 2-х приступов мигрени каждым из препаратов. При комбинированной терапии мигренозной атаки Ксефокамом рапид с различными триптанами пациенты использовали ступенчатый и стратифицированный подходы. **Ступенчатый подход** подразумевает прием Ксефокама рапид при каждом приступе мигрени и, при его недостаточной эффективности, дополнительный прием триптана. При **стратифицированном подходе** пациент должен оценить интенсивность начинающейся головной боли и выбрать препарат: для легкой боли – Ксефокам рапид, для средней или сильной – триптан.

Стратифицированный подход считается более правильным, т. к. уменьшает количество таблеток для купирования атаки, укорачивает время от начала приступа до приема триптана, что более эффективно. Но не все пациенты в начале приступа мигрени могут оценить ве-



**Рис. 1. Использование препарата Ксефокам рапид в монотерапии и комбинированной терапии с триптанами для купирования приступов мигрени (n = 98)**

роятную его интенсивность, и часть из них предпочитают ступенчатое лечение. Через месяц после оценки данных дневника головной боли и результатов купирования ряда приступов врач и пациент совместно приняли решение о дальнейшей тактике лечения, в т. ч. и о назначении профилактической терапии. В группе МА при сочетании Ксефокама рапид с триптанами использовался только стратифицированный подход: у 1 (7,1%) пациента применялся Золмитриптан, у 2-х (14,3%) – Суматриптан, у 11 (78,6%) – Элетриптан (всего – у 14 (100,0%) пациентов). В группе МО стратифицированный подход применялся у 42 (75,0%) пациентов, ступенчатый – у 14 (25,0%) ( $p=0,135$ ) (табл. 4).

Применение различных групп препаратов (НПВС – Лорноксикама и триптанов) имеет преимущества при частых приступах мигрени и хронической форме заболевания: снижается вероятность развития побочных эффектов и уменьшается стоимость лечения.

**Таблица 3. Назначение дополнительных препаратов при использовании Ксефокама рапид**

Дополнительный препарат из группы триптанов	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Золмитриптан	1 (7,1%)	7 (12,5%)	8 (11,4%)
Суматриптан	2 (14,3%)	15 (26,8%)	17 (24,3%)
Элетриптан	11 (78,6%)	34 (60,7%)	45 (64,3%)
Всего	14 (100%)	56 (100%)	70 (100%)

**Таблица 4. Стратифицированный и ступенчатый подходы к использованию дополнительных препаратов в группе МО**

Дополнительный препарат	Стратифицированный подход, пациентов	Ступенчатый подход, пациентов	Всего, пациентов
Золмитриптан	3 (7,1%)	4 (28,6%)	7 (12,5%)
Суматриптан	12 (28,6%)	3 (21,4%)	15 (26,8%)
Элетриптан	27 (64,3%)	7 (50%)	34 (60,7%)
Всего	42 (100%)	14 (100%)	56 (100%)

**Таблица 5. Эффективность терапии Ксефокамом рапид у пациентов с МА и МО**

Эффективность Ксефокама рапид	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Эффективен	24 (92,3%)	55 (76,4%)	79 (80,6%)
Не эффективен	2 (7,7%)	17 (23,6%)	19 (19,4%)
Всего	26 (100%)	72 (100%)	98 (100%)

**Таблица 6. Эффективность Ксефокама рапид при использовании в качестве монотерапии в сравнении с комбинированной терапией (n=98)**

Вид лечения	Ксефокам рапид эффективен, пациентов	Ксефокам рапид не эффективен, пациентов	Всего, пациентов
Монотерапия	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28 (100%)
Комбинированная терапия	54 (77,1%)	16 (22,9%)	70 (100%)
Всего	79 (80,6%)	19 (19,4%)	98 (100%)

Терапия Ксефокамом рапид во всей группе исследованных пациентов была эффективна у 79 (80,6%) пациентов и неэффективна у 19 (19,4%). Эффективность Ксефокама рапид оказалась выше в группе МА (92,3%), чем в группе МО (76,4%), однако эти различия не достигали статистической значимости (ОШ=3,7; 95% ДИ [0,77; 35,3],  $p=0,09$ ) (табл. 5).

Во всей исследованной группе (n=98) не было выявлено статистически значимых отличий эффективности комбинированной терапии от эффективности монотерапии Ксефокамом рапид ( $p=0,26$ ) (табл. 6), т. к. выбор варианта лечения был основан на ведении пациентом дневника головной боли и дальнейшем анализе результатов купирования приступов.

Не выявлены различия в эффективности Ксефокама рапид в зависимости от режима комбинированной терапии (n=70): стратифицированного или ступенчатого назначения в комбинации ( $p=0,07$ ) (табл. 7), что подтверждает возможность использования обоих вариантов лечения, которая зависит только от совместного выбора врача и пациента.

Также не выявлено достоверно большей эффективности какого-либо дополнительного препарата при комбинированной терапии Ксефокамом рапид ( $p=0,12$ ) (табл. 8).

Субъективная оценка удовлетворенности пациента терапией не отличалась в группах МА и МО и совпадала с оценкой удовлетворенности врача ( $p=0,09$ ). Среди 98 пациентов 78 (79,6%) человек получили положительную оценку результатов лечения как со стороны врача, так и выставив собственную оценку. Таким образом, и врачи и пациенты высоко оценили эффективность терапии приступов мигрени препаратом Ксефокам рапид.

Частота побочных эффектов при приеме Ксефокама рапид была низкой и не требовала отмены препарата. Побочные эффекты в виде тошноты и диспепсии наблюдались у 3-х пациентов в группе МА и 4-х пациентов в группе МО без достоверности в различиях ( $p=0,38$ ) (табл. 9).

Пациенты с лекарственной зависимостью, которая является осложнением хронических головных болей, в данном случае хронической мигрени, оказываются самыми сложны-

**Таблица 7. Эффективность Ксефокама рапид при комбинированном стратифицированном и ступенчатом подходах (n=70)**

Комбинированная терапия	Ксефокам рапид эффективен, пациентов	Ксефокам рапид не эффективен, пациентов	Всего, пациентов
Стратифицированная	45 (80,4%)	11 (19,6%)	56 (100%)
Ступенчатая	8 (57,1%)	6 (42,9%)	14 (100%)
Итого	53 (75,7%)	17 (24,3%)	70 (100%)

**Таблица 8. Эффективность Ксефокама рапид при использовании дополнительных препаратов (n=70)**

Дополнительный препарат	Ксефокам рапид эффективен, пациентов	Ксефокам рапид не эффективен, пациентов	Всего, пациентов
Золмитриптан	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
Суматриптан	15 (88,2%)	2 (11,8%)	17 (100%)
Элетриптан	34 (75,6%)	11 (24,4%)	45 (100%)
Итого	53 (75,7%)	17 (24,3%)	70 (100%)

ми для лечения. Врачи первичного звена здравоохранения, к сожалению, не выявляют данное осложнение, и только в специализированных центрах определяется данный диагноз [35].

На первом этапе лечения пациентов с лекарственной зависимостью обязательным условием выступает полная отмена препарата, вызвавшего зависимость. На втором этапе лечения подбираются препарат для профилактической терапии и новый вид препарата для купирования приступов мигрени с обязательным подсчетом числа приемов препаратов за месяц. При работе с данной категорией очень важно разъяснить пациентам, что нельзя принимать препарат для купирования головной боли профилактически, поскольку это обычно является причиной перехода хронической головной боли в головную боль, обусловленную лекарственным злоупотреблением.

В исследовании был проведен анализ приема препаратов, вызвавших лекарственную зависимость у пациентов с хронической мигренью. До начала исследования 55 (56,1%) пациентов принимали комбинированные аналь-

**Таблица 9. Побочные эффекты терапии в группах с МА и МО**

Побочные эффекты терапии	Пациентов с МА	Пациентов с МО	Пациентов всего
Были	3 (11,5%)	4 (5,6%)	7 (7,1%)
Не были	23 (88,5%)	68 (94,4%)	91 (92,9%)
Итого:	26 (100%)	72 (100%)	98 (100%)

**Таблица 10. Взаимосвязь между приемом НПВС и лекарственным злоупотреблением**

Прием НПВС	Лекарственный злоупотребление было, пациентов	Лекарственного злоупотребления не было, пациентов	Всего, пациентов
Был	2 (13,3%)	28 (33,7%)	30 (30,6%)
Не был	13 (86,7%)	55 (66,3%)	68 (69,4%)
Итого	15 (100%)	83 (100%)	98 (100%)

**Таблица 11. Взаимосвязь между приемом комбинированных анальгетиков и лекарственным злоупотреблением**

Прием комбинированных анальгетиков	Лекарственный злоупотребление было, пациентов	Лекарственного злоупотребления не было, пациентов	Всего, пациентов
Был	11 (73,3%)	44 (53,0%)	55 (56,1%)
Не был	4 (26,7%)	39 (47,0%)	43 (43,9%)
Итого	15 (100%)	83 (100%)	98 (100%)

**Таблица 12. Использование различных препаратов при комбинированном подходе в группах эпизодической мигрени и хронической мигрени**

Дополнительный препарат	ЭМ	ХМ	Всего
Золмитриптан	6 (14,0%)	2 (7,4%)	8 (11,4%)
Суматриптан	10 (23,2%)	7 (25,9%)	17 (24,3%)
Элетриптан	27 (62,8%)	18 (66,7%)	45 (64,3%)
Итого	43 (100%)	27 (100%)	70 (100%)

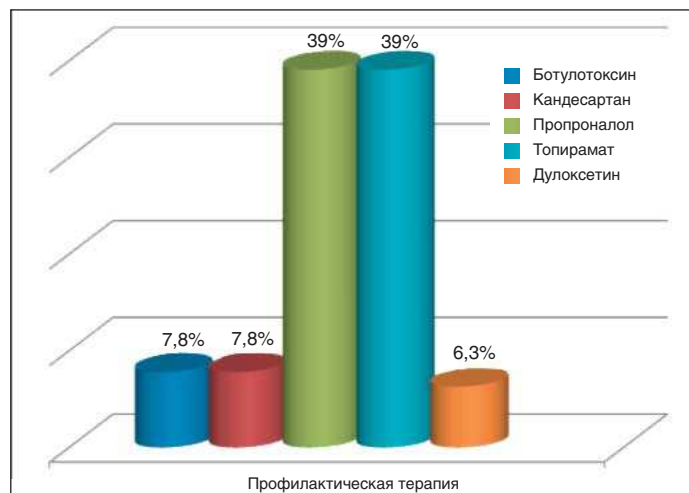
гетики и 30 (30,6%) – НПВС для купирования приступов мигрени. Только у 2-х пациентов лекарственная зависимость развилась при приеме НПВС, остальные пациенты с лекарственной зависимостью принимали различные комбинированные анальгетики, которые не входят ни в российские рекомендации, ни в различные международные стандарты лечения мигрени. Взаимосвязь между приемом НПВС и лекарственным злоупотреблением ( $p=0,14$ ) показана в таблице 10. Взаимосвязь между приемом комбинированных анальгетиков и лекарственным злоупотреблением ( $p=0,17$ ) продемонстрирована в таблице 11.

### Сравнение подгрупп эпизодической (ЭМ) и хронической (ХМ) форм мигрени

ЭМ встречалась у 61 пациента (7 мужчин и 54 женщины; у 19 – с аурой, у 42 – без ауры). ХМ отмечена у 37 пациентов (1 мужчины и 36 женщин; у 7 – с аурой, у 30 – без ауры). Значимых различий по возрасту в группе ЭМ (средний возраст  $37,5 \pm 8,2$  года) и ХМ (средний возраст  $39,5 \pm 12,8$  года) не было ( $p=0,66$ ). Лекарственная зависимость в анамнезе достоверно чаще наблюдалась у пациентов с ХМ ( $n=11$ ; 29,7%), чем у больных с ЭМ ( $n=4$ ; 6,6%),  $p=0,003$ . Комбинированные анальгетики статистически значимо чаще применялись до начала лечения Ксефокамом рапид при ХМ ( $n=24$ ; 64,9%), чем при ЭМ ( $n=31$ ; 50,8%),  $p=0,2$ . НПВС статистически незначимо чаще применялись до начала лечения Ксефокамом рапид при ХМ ( $n=12$ ; 32,4%), чем при ЭМ ( $n=18$ ; 29,5%),  $p=0,8$ . Частота использования различных препаратов при комбинированном подходе ( $n=70$ ) статистически значимо не различалась в группах ЭМ и ХМ ( $p=0,82$ ) (табл. 12).

Профилактическая (межприступная терапия) подбиралась пациентам как с частыми приступами ЭМ, так и с ХМ. Исключением являлось применение ботулотоксина А, который назначался только пациентам с ХМ. Выбор препарата для межприступной терапии основывался на наличии коморбидных расстройств: нарушений сна, депрессивных состояний, артериальной гипотензии или гипертензии (рис. 2).

В исследованной группе 64 пациентам проводилось профилактическое лечение: 25 (39,1%) пациентов получали Пропроналол; 25 (39,1%) – Топирамат; 4 (6,3%) – Дулоксетин; 5 (7,8%) – Кандесартан; 5 (7,8%) – Ботулотоксин типа А.



**Рис. 2. Использование различных медикаментозных средств для профилактической терапии частых приступов эпизодической и хронической мигрени**

**Выводы**

Ксефокам рапид (Лорноксикам) показал свою эффективность в купировании приступов мигрени как с аурой, так и без ауры. Препарат применялся как в виде монотерапии, так и в комбинации с различными триптанами, с использованием ступенчатого и стратифицированного подхода к купированию атаки мигрени. В случаях частых приступов и хронической формы заболевания Ксефокам рапид комбинируется с различными вариантами профилактического лечения, согласно рекомендациям Российского общества неврологов.

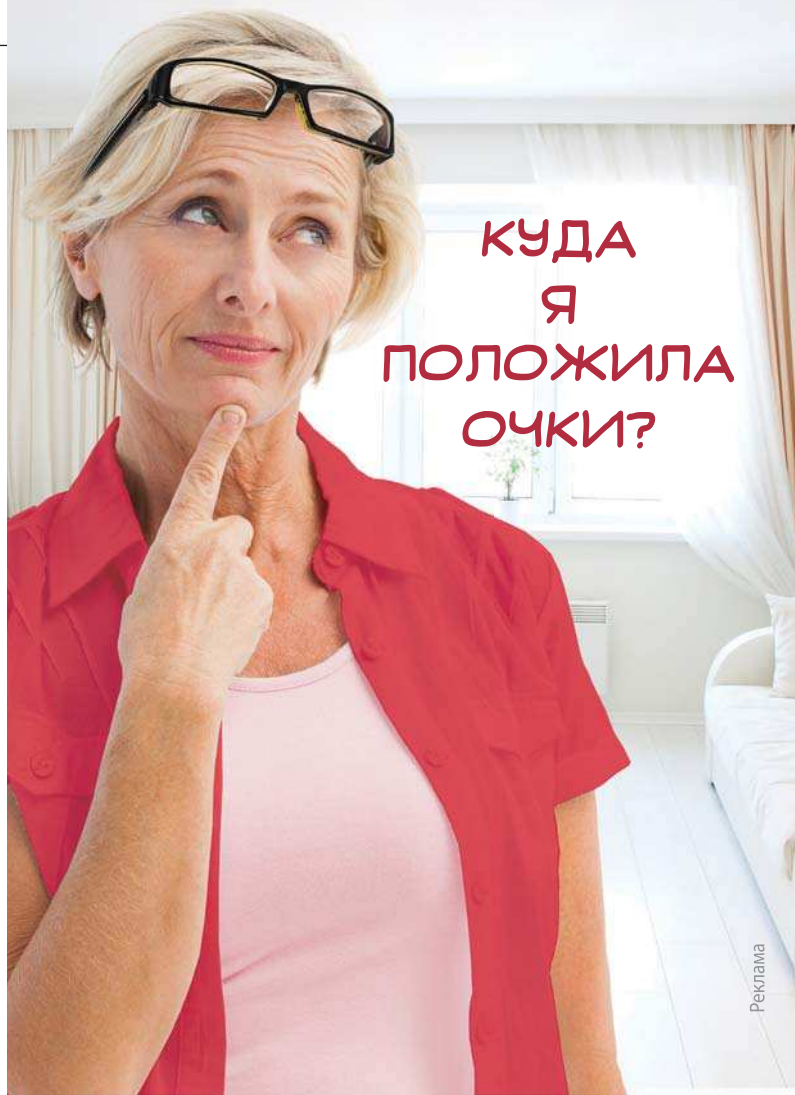
Показанная в исследовании эффективность препарата в реальной амбулаторной практике, возможности различных вариантов комплексного лечения являются основанием для рекомендации неврологам, врачам семейной медицины и терапевтам широкого применения Ксефокама рапид в лечении приступов мигрени. Доступность и простота применения обеспечивают хороший результат и приверженность пациентов назначаемой терапии.

Эффективность лечения пациентов с головной болью зависит от совместного выбора врача и пациента индивидуального плана купирования приступов, а также выбора препаратов для профилактической терапии. Лечение пациентов в условиях специализированных центров и кабинетов по лечению головной боли дает высокие результаты. Необходимо увеличивать число таких кабинетов и центров лечения головной боли в РФ, что не требует дополнительных материальных затрат и дает высокие результаты по снижению нетрудоспособности и улучшению качества жизни пациентов с головной болью.

**Литература**

- Steiner T.J., Birbeck G.L., Jensen R.H., et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide // J Headache Pain. 2015. Vol. 16. P.58.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. 2016. Vol. 388. P.1545–1602.
- Loder S., Sheikh H.U., Loder E. The prevalence, burden, and treatment of severe, frequent, and migraine headaches in US minority populations: Statistics from national survey studies // Headache. 2015. Vol. 55(2). P.214–228.
- Табеева Г.Р., Громова С.А., Корешкина М.И. Гинекологическая патология у пациенток с менструальной и нерегулярной мигренью // Проблемы женского здоровья. 2013. №3. Т. 8. С.44–51 [Tabeeva G.R., Gromova S.A., Koreshkina M.I. Ginekologicheskaja patologija u pacientok s menstrual'noj i neregular'noj migren'ju // Problemy zhenskogo zdorov'ja. 2013. №3. Т. 8. С.44–51 (in Russian)].
- Anttila V., Winsvold B.S., Gormley P. et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine // Nat Genet. 2013. Vol. 45. P.912–917.
- Nyholt D.R. International Headache Genetics Consortium, Anttila V, et al. Concordance of genetic risk across migraine subgroups: Impact on current and future genetic association studies // Cephalalgia. 2015. Vol. 35. P.489–499.
- Antal A. On the way to understanding migraine // Cephalalgia. 2016. Vol. 36(8). P.725–726.
- Durham P.L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) an migraine // Headache. 2006. Vol. 46. P.3–8.
- Coppola G., Bracaglia M., Di Leola D. et al. Lateral inhibition in the somatosensory cortex during and between migraine without aura attacks: Correlations with thalamocortical activity and clinical features // Cephalalgia. 2016. Vol. 36. P.568–578.
- Sacco S., Ricci S., Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management // Cephalalgia. 2012. Vol. 32. P.785–795.
- Kuan-Po Peng et al. Migraine and incidence of ischemic stroke: A nationwide population-based study // Cephalalgia. 2017. Vol. 37(4). P.327–335.
- Dawn C. Buse et al. Cardiovascular Events, Conditions, and Procedures Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study // Headache. 2017. Vol. 57. P.31–44.
- Norazah Abu Bakar et al. Quality of life in primary headache disorders: A review // Cephalalgia. 2016. Vol. 36(1). P.67–91.
- Raggi A., Leonardi M., Bussone G. et al. Value and utility of disease-specific and generic instruments for assessing disability in patients with migraine, and their relationships with health-related quality of life // Neurol Sci. 2011. Vol. 32. P.387–392.
- Paschoal J.K., Lin J., Pinho R.S. et al. Psychiatric symptoms may contribute to poor quality of life in adolescents with migraine // Pediatr Int. 2013. Vol. 55. P.741–747.

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



- Улучшает память и концентрацию внимания<sup>1,2</sup>
- Всего одна таблетка в день<sup>2</sup>

Reg. номер: П N015516/01

**ХОРОШАЯ ПАМЯТЬ И ГИБКОСТЬ УМА!**

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОНОРАН®**

**Состав:** Проноран 50 мг, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит пирибедила 50 мг. **Показания к применению:** Вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивной функции и нейросенсорном дефиците в процессе старения [расстройства внимания, памяти и т.д.] болезнь 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 Legrice 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 или/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 и вплоть до внезапного засыпания. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом. Следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотонией или спутанностью сознания. Пациенты и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства поведения (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное переадресание) 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 суцроизоамальтазы препарат принимать не рекомендуется. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: нейролептики (за исключением клозапина). Не рекомендуется: тетрациклины, алкоголь и лекарственные средства, обладающие седативным действием. **Фертильность.** **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), поликинемические расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение или головное головокружение, сонливость. Нечасто: гипотония, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием или лабильностью артериального давления. Крайне редко: выраженная сонливость в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания. Неутонченной частоты: склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное переадресание. **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. АО «Сервье», www.servier.ru. Регистрационный номер: П N015516/01

\* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.  
1. Яхно Н.Н., Захаров В. В. Лечение неадекватных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атрофическим. Неврологический журнал, 2012; № 4. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Проноран®.

# НЕВРОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ

15 декабря 2017, Москва

**Председатель:**

**Левин Олег Семенович** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской Академии неврологии.

**В программе конференции:**

- О соотношении нейропсихиатрии и психоневрологии. Левин О.С.
- Поведенческие нарушения при дементирующих заболеваниях. Гаврилова С.И.
- Поведенческие нарушения при неврологических заболеваниях. Федорова Н.В.
- Функциональные нарушения в неврологии. Дюкова Г.М.
- Психические нарушения при цервикальной дистонии. Артемьев Д.В.
- Пароксизмальный мозг в неврологии и психиатрии. Воробьева О.В.
- Нарушения вестибулярных функций высшего типа. Замерград М.В.
- Головная боль и черепно – мозговая травма. Обухова А.В.
- Психотические нарушения при неврологических заболеваниях. Васенина Е.Е.
- Нейросифилис. Бриль Е.В.
- Нейропсихиатрические нарушения при болезни Гентингтона. Ключников С.А.
- Семейная амилоидная полиневропатия: подходы к диагностике и лечению. Супонева Н.А.
- Парарапротеинемические невропатии. Гинзберг М.А.
- Орексиногенные нарушения в клинической практике. Яковлева О.В.
- Глазные симптомы при неврологических заболеваниях. Ганькина О.А.

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.

**Регистрация и подробная информация:**

[www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru), или по телефонам: +7 (985) 432-01-26, +7 (916) 567-35-29

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи

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

# Патогенетическое действие остеопатии при хронической головной боли напряжения

Д.Б. Мирошниченко<sup>1</sup>, д.м.н. Д.Е. Мохов<sup>2</sup>, профессор А.П. Рачин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

В данной статье представлены особенности применения остеопатии у больных хронической головной болью напряжения (ХГБН).

**Цель:** оценка эффективности влияния остеопатии на динамику клинических параметров цефалгии и психологического статуса, а также полисинаптическую рефлекторную возбудимость ствола мозга больных с ХГБН.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 108 больных с ХГБН, средний возраст которых составил 38,4–0,64 года. Для исследования эффективности остеопатии все больные с ХГБН случайным образом разделены на основную группу, группу сравнения и контрольную группу. Количество проводимых сеансов остеопатии у пациентов основной группы определялось динамикой клинико-неврологического статуса и составляло в среднем 4–8 процедур на курс, с частотой 1–2 раза в неделю. В группе сравнения лечение включало стандартную терапию ХГБН классическим антидепрессантом амитриптилином в индивидуальной дозе от 50 до 100 мг/сут. Наряду с медикаментозной терапией все больные данной группы получали 6–8 сеансов мануальной терапии. Группу контроля составили 22 здоровых добровольца.

**Результаты:** все больные с ХГБН предъявляли жалобы на симметричные, стягивающие, ноющие, неппульсирующие ГБ умеренной интенсивности. ХГБН в 94,8% наблюдений сопутствовали проявления психоэмоциональной дисфункции. Исходные результаты остеопатического обследования в исследуемых группах больных с ХГБН свидетельствовали о множественности тех или иных соматических дисфункций. Необходимо подчеркнуть, что достоверных различий в количестве и видах соматических дисфункций среди данных групп нами не обнаружено. В основной группе, на фоне остеопатического лечения, отмечалось достоверное уменьшение частоты ГБ ( $p < 0,05$ ), снижение интенсивности ГБ ( $p < 0,05$ ), уменьшение длительности ГБ ( $p < 0,05$ ), а также достоверно большая динамика по шкале тревоги/депрессии ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об уменьшении эмоционально-аффективных расстройств.

**Заключение:** остеопатия вызывает нормализацию полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга, которая является маркером функционального состояния механизмов тормозного контроля антиноцицептивной системы. Остеопатия может являться адекватным методом выбора для лечения ХГБН.

**Ключевые слова:** хроническая головная боль напряжения, остеопатия, мигательный рефлекс, полисинаптическая рефлекторная активность ствола мозга, соматическая дисфункция.

**Для цитирования:** Мирошниченко Д.Б., Мохов Д.Е., Рачин А.П. Патогенетическое действие остеопатии при хронической головной боли напряжения // РМЖ. 2017. № 21. С. 1533–1536.

## ABSTRACT

Pathogenetic effect of osteopathy in chronic tension headache

Miroshnichenko D.B.<sup>1</sup>, Mokhov D.E.<sup>2</sup>, Rachin A.P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, Moscow

<sup>2</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

The article considers the features of using osteopathy in the treatment of patients with chronic tension headache (CTH).

**Aim:** to evaluate the effectiveness of osteopathy influence on the dynamics of clinical parameters of cephalgia and psychological status, as well as polysynaptic reflex excitability of the brainstem of patients with CTH.

**Patients and Methods:** 108 patients with CTH participated in the study, the average age was 38.4–0.64 years. To study the effectiveness of osteopathy, all patients with CTH were randomly divided into the main group, the comparison group and the control group. The number of osteopathy sessions in the main group was determined by the dynamics of the clinical and neurological status and averaged 4–8 procedures per course, with a frequency of 1–2 times per week. In the comparison group, treatment included standard CTH therapy with classical antidepressant amitriptyline in an individual dose of 50 to 100 mg / per day. Along with the drug therapy, all patients in this group received 6–8 sessions of manual therapy. The control group consisted of 22 healthy volunteers.

**Results:** all patients with CTH complained of symmetrical, compressing, aching, non-throbbing moderate headache. In 94.8% of the observations the CTH was accompanied by manifestations of psycho-emotional dysfunction. The initial results of the osteopathic examination in the study groups of patients with CTH revealed a lot of different somatic dysfunctions. It should be emphasized that there were no significant differences in the number and types of somatic dysfunctions among these groups. In the main group, against a background of osteopathic treatment, there was a significant decrease in the frequency of headaches ( $p < 0.05$ ), a decrease in the intensity of headaches ( $p < 0.05$ ), a decrease in headache duration ( $p < 0.05$ ), and also a significantly greater dynamics on the anxiety / depression scale ( $p < 0.05$ ), indicating a decrease in emotional and affective disorders.

**Conclusion:** osteopathy provides the normalization of polysynaptic reflex excitability of the brainstem, which is a marker of the functional state of the inhibitory control mechanisms of the antinociceptive system. Osteopathy can be an appropriate method of choice for the treatment of CTH.

**Key words:** chronic tension headache, osteopathy, blink reflex, polysynaptic reflex activity of the brainstem, somatic dysfunction.

**For citation:** Miroshnichenko D.B., Mokhov D.E., Rachin A.P. Pathogenetic effect of osteopathy in chronic tension headache // RMJ. 2017. № 21. P. 1533–1536.

### Введение

В настоящее время установлено, что для больных с хронической головной болью напряжения (ХГБН) [1–3] характерна актуальная недостаточность нисходящего тормозного контроля со стороны супрасегментарных структур ЦНС на сегментарные и релейные интернейроны, которые ответственны за проведение ноцицептивных афферентных потоков из зоны периферического ноцицептивного поля [4].

Лечение ХГБН представляет собой достаточно сложную задачу. Это обусловлено, прежде всего, необходимостью тщательного учета множества механизмов развития патологического процесса при различных вариантах головной боли напряжения (ГБН), а также дополнительных факторов, ведущих к возникновению смешанной головной боли (ГБ). В последние годы повысился интерес к использованию нелекарственных методов лечения различных вариантов ХГБН [5, 6].

**Цель настоящего исследования:** оценка эффективности влияния остеопатии на динамику клинических параметров цефалгии и психологического статуса, а также полисинаптическую рефлекторную возбудимость ствола мозга больных с ХГБН.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 108 больных с ХГБН, средний возраст которых составил 38,4–0,64 года, в т. ч. 68 женщин и 40 мужчин. Для исследования эффективности остеопатии все больные с ХГБН случайным образом разделены на основную группу, группу сравнения и контрольную группу. В первую (основную) группу вошли 60 больных с ХГБН (34 женщины и 26 мужчин), средний возраст которых составил  $41,3 \pm 1,6$  года.

Важно отметить, что протокол остеопатического лечения ХГБН включал: восстановление подвижности крестца в крестцово-подвздошных суставах, L5–S1; устранение соматических дисфункций тазовой, грудобрюшной диафрагмы, верхней грудной апертуры; устранение соматических дисфункций поясничного, грудного, шейного отделов позвоночника (особенно краниоцервикального перехода), уравнивание глубоких фасций шеи, а также восстановление свободной кинетики ключиц и первых ребер; устранение кинетических дисфункций сфенобазиллярного синдроза, коррекция швов костей основания черепа; работу на твердой мозговой оболочке; уравнивание мембран черепа; ингибирование верхнего и нижнего шейных симпатических ганглиев; остеопатическую коррекцию соматических дисфункций внутренних органов; дренаж венозных синусов; техники на IV желудочке. При этом количество проводимых сеансов определялось динамикой клинико-неврологического статуса и составляло в среднем 4–8 процедур на курс, с частотой 1–2 раза в неделю [7–13].

Группу сравнения составили 48 больных с ХГБН, среди них 34 женщины и 14 мужчин, средний возраст –  $42,1 \pm 1,2$  года. Лечение включало стандартную терапию ХГБН классическим антидепрессантом amitриптилином в индивидуальной дозе от 50 до 100 мг/сут. Наряду с медикаментозной терапией все больные данной группы получали 6–8 сеансов мануальной терапии которая включала: постизометрическую релаксацию, ингибцию миофасциальных, связочных и периостальных триггерных точек перикраниальной зоны, а также суставную мобилизацию позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника.

Группу контроля составили 22 здоровых добровольца (15 женщин и 7 мужчин) от 22 до 50 лет (средний возраст  $34,8 - 0,3$  года), не страдающих синдромом хронической боли, клинически значимыми эмоционально-аффективными, личностными и вегетативными расстройствами.

Пациенты с ХГБН проходили обследование 3 раза. Первое клиничко-функциональное обследование проводилось в течение первых дней от начала наблюдения, второе – не ранее чем через месяц после начала наблюдения и проведения терапии, третье – в период от 2-х до 3-х месяцев от начала наблюдения.

Протокол остеопатического осмотра проводился согласно общепринятым методическим рекомендациям [15, 16].

Электронеурофизиологическое исследование мигательного рефлекса (МР) проводилось на 2-канальном компьютерном электромиографе «Нейро-ЭМГ» («Нейрософт», Россия). Анализировали следующие показатели МР: порог вызывания R1–R3 компонентов МР, а также его длительность и максимальную амплитуду [17].

Для выявления аффективных расстройств и особенностей личностного реагирования в работе использовался Миннесотский многопрофильный личностный тест (MMPI) [18]. Для количественной оценки (в баллах) уровня реактивной и личностной тревожности – тест Спилбергера. Тест Бека применялся для количественной оценки (в баллах) уровня депрессивной реакции. При необходимости с диагностической целью назначались рентгенография различных отделов позвоночника, черепа, компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга и позвоночника, электроэнцефалография, реоэнцефалография, УЗИ сосудов головного мозга, а также другие необходимые методы исследования. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программ MS Excel 2003 (Microsoft).

### Результаты исследования

Как показали результаты выполненного нами исследования, все больные с ХГБН предъявляли жалобы на симметричные, стягивающие, ноющие, непугливающие ГБ умеренной интенсивности, которые в 47,6% наблюдений беспокоили ежедневно, в 17,6% – были практически постоянными, в 66,4% – возникали без очевидной связи с какими-либо провоцирующими факторами.

Важно отметить, что наряду с указанными болевыми ощущениями в 53,2% наблюдений также отмечались односторонние непугливающие ГБ, а в 39,8% наблюдений – односторонние ГБ пульсирующего характера по типу мигренозных. На высоте ГБ у 42,6% больных отмечалась тошнота, у 14,3% – головокружение, у 11,7% – фото- и (или) фонофобия, а у 6,9% – рвота.

У больных с ХГБН выявлялась характерная тенденция к распространению спонтанных болевых ощущений в смежные и отдаленные анатомические отделы: шею, реже межлопаточную область, иногда в плечо. Обычно дополнительные болевые ощущения возникали на фоне уже имеющейся ГБ.

Активные миофасциальные триггерные пункты (МФТП) в мышцах головы преимущественно регистрировались в надчерепной (лобное и затылочное брюшко) и височной мышцах. Клинически они обычно характеризовались минимальными размерами (не более 0,5 см) и умеренной болезненностью при пальпации.



В экстракраниальной мускулатуре активные МФТП обычно определялись в грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышцах. Также отмечалось вовлечение и другой мускулатуры, включая ременную и полуостистую мышцу головы, большую и малую ромбовидные, надостную и подостную мышцы. Почти всегда активные МФТП преобладали на стороне преимущественной ГБ. Пальпаторная стимуляция МФТП в экстракраниальной мускулатуре вызывала отраженные боли на одноименной стороне в лобной, височной и затылочной областях. Активные МФТП в экстракраниальных мышцах выявлялись у 86,5%.

### Результаты исследования эмоционально-аффективных реакций

Как показали результаты нашего исследования, ХГБН в 94,8% наблюдений сопутствовали проявления психоэмоциональной дисфункции. Наиболее частыми симптомами являлись: раздражительность – 79,5%, тревожность – 62,2%, пониженное настроение – 37,9%, нарушенный сон – 74,6%. На высоте болевых ощущений определялось повышение уровня тревоги (подъем по шкале 2 до уровня 75–85 баллов) и тенденция к развитию депрессивной реакции (снижение по шкале 9 до уровня 45–55 баллов). Вне эпизода ГБ обычно сохранялся уровень тревоги (подъем по шкале 2 до уровня 70–75 баллов) и уровень депрессивной реакции. Отчетливо также демонстрировалась депрессивная реакция у больных с ХГБН (подъем по шкале 2 выше 75 баллов, снижение по шкале 9 ниже 45 баллов). Отмечалась корреляция эмоционально-аффективных расстройств с течением болевого синдрома. Так, выраженность и тревожной и депрессивной реакции была достоверно выше при тестировании в период манифестации болевого синдрома и достоверно ниже при тестировании вне эпизода, приступа или периода усиления ГБ. Анализ индивидуальных профилей личности теста ММРІ установил частое наличие отклонений по шкалам 1, 3, 6, 7, 8, 0. Все это характеризовало актуальность личностных акцентуаций у больных с различными видами ГБ. В 26% наблюдений у больных с ХГБН диагностировался демонстративный (истерический) тип личности (подъем по шкале 3 до уровня 70–85 баллов и сопутствующий подъем по шкале 1, при этом уровень по шкалам возрастал в порядке  $3 > 1 > 2$ ). Высокий процент встречаемости характерологических особенностей у больных с ГБ подтверждает роль конституциональных патофизиологических отличий нервной системы в развитии хронической боли. Это также диктует настоятельную необходимость учета особенностей личности больных при планировании комплексной терапии и тактики общения с пациентами, а также при оценке возможного прогноза течения патологического процесса под влиянием терапии.

### Результаты остеопатического обследования

Исходные результаты остеопатического обследования в исследуемых группах больных с ХГБН свидетельствовали о множественности тех или иных соматических дисфункций. Необходимо подчеркнуть, что достоверных различий в количестве и видах соматических дисфункций среди данных групп нами не обнаружено. Это позволило считать корректным сравнение динамики соматических дисфункций на фоне лечения у обследованных нами больных. Нарушение функционирования краниосакральной системы у больных с ХГБН проявлялось в замедлении ритма, сниже-

нии частоты и амплитуды подвижности. Нефизиологические паттерны сфенобазиллярного синхондроза были выявлены у 49,8% всех испытуемых, внутрикостные соматические дисфункции костей черепа – у 65%, дисфункция швов костей черепа – у 58%. Среди них: сфено-сквамозный, сфено-петрозный, окципито-мастоидальный, петро-югулярный, петро-базиллярный, сквамо-париетальный.

Следует обратить особое внимание на то, что соматические дисфункции шейного отдела позвоночника были выявлены у 97% пациентов основной группы и 95% из группы сравнения. При этом преобладали дисфункции верхнего шейного отдела (С0–С2) у пациентов обеих групп (65% и 59,7% соответственно), далее по частоте диагностировались дисфункции средне-нижнего отдела и шейно-грудного перехода (С5–С7 и С7–Th1) (38,8, 42,9, 35,5% и 41% соответственно), и реже среднего шейного отдела (С3–С5) (27,6% и 21%).

Соматическая дисфункция верхней грудной апертуры была выявлена у 79,2% пациентов основной группы и 77,7% группы сравнения. При этом правосторонняя дисфункция встречалась в 53,3% и 48,7% случаев, левосторонняя в 27,5% и 31% соответственно.

Соматическая дисфункция грудобрюшной диафрагмы была выявлена у половины пациентов (51,7% и 55%), справа больше (26,7% и 33,3%), чем слева (20% и 13,3%). Двухсторонняя дисфункция встречалась в 5% и 8,3% наблюдений соответственно.

### Результаты исследования полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга

Латентные периоды R1 и R2 у здоровых лиц в среднем составили  $9,1 \pm 0,13$  мс и  $31,3 \pm 0,28$  мс соответственно. Длительность рефлекторного ответа для R1 не превышала  $9,4 \pm 0,18$  мс, при этом его амплитуда составила  $312,2 \pm 8,15$  мкВ. В свою очередь, длительность R2 находилась в пределах  $43,8 \pm 1,57$  мс, а значения его амплитуды – в пределах  $428,4 \pm 7,42$  мкВ.

У 91,2% больных с ХГБН установлено практически полное доминирование «гипервозбудимого» типа МР. Наиболее характерным по сравнению со здоровыми испытуемыми даже в период минимальных болевых ощущений было существенное увеличение длительности R2 компонента МР ( $49,1 \pm 4,6$  мс) ( $p < 0,01$ ), сокращение его латентности ( $32,2 \pm 1,2$  мс) ( $p < 0,01$ ) и уменьшение порога ( $1,1 \pm 0,2$  мА) ( $p < 0,01$ ).

На высоте болевых ощущений наблюдалась очевидная тенденция к еще большему увеличению длительности ( $56,1 \pm 4,1$  мс), дальнейшему сокращению латентности ( $30,0 \pm 1,3$  мс) и снижению порога ( $0,7 \pm 0,1$  мА) R2 компонента МР.

Применение корреляционного анализа в группах ХГБН позволило установить наличие прямых связей между длительностью R2 компонента МР и частотой ГБ ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,01$ ), интенсивностью ГБ ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ) и длительностью ГБ ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные характеризуют связь уровня полисинаптической рефлекторной возбудимости (ПРВ) с тяжестью ГБ. Так, для ХГБН характерно значительное и постоянное повышение уровня ПРВ с изменением типа ответа на «гипервозбудимый». Очевидно, это подтверждает роль нарушений процессов торможения и функционального дефицита антиноцицептивной системы в механизмах прогрессирования хронических ГБ.

### Результаты лечения ХГБН

Сравнительный анализ клинических характеристик болевого синдрома показал, что в основной группе, на фоне остеопатического лечения, отмечалось достоверное уменьшение частоты ГБ ( $p < 0,05$ ) и снижение интенсивности ГБ ( $p < 0,05$ ). Имело место также достоверное уменьшение длительности ГБ ( $p < 0,05$ ). Результаты данного раздела представлены в таблице 1.

У больных с ХГБН основной группы отмечалась также достоверно большая динамика по шкале тревоги/депрессии ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об уменьшении эмоционально-аффективных расстройств (табл. 2).

Остеопатическое лечение вызывало достоверно большее снижение исходно высокой полисинаптической рефлекторной возбудимости, что отражалось в достоверном повышении порога и уменьшении длительности R2 компонента МР (табл. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что совокупная динамика клинических, психологических и нейрофизиологических показате-

лей характеризует направленное патогенетическое действие остеопатии на основные механизмы развития ХГБН [19].

### Выводы

1. Метод остеопатии повышает клиническую эффективность лечения больных с ХГБН. Этот факт подтверждается достоверной положительной динамикой клинических и психологических показателей.

2. Остеопатия вызывает нормализацию полисинаптической рефлекторной возбудимости ствола мозга, которая является маркером функционального состояния механизмов тормозного контроля антиноцицептивной системы.

3. Остеопатия в основном должна быть направлена на такие звенья патогенеза ХГБН, как эмоционально-аффективные нарушения; биомеханические, респираторно-циркуляторные и невральные соматические дисфункции; функциональные состояния сегментарных и супрасегментарных структур ноцицептивной и антиноцицептивной систем; активные зоны ноцицептивной афферентации [20–22].

### Литература

- Robbins M.S., Lipton R.B. The epidemiology of primary headache disorders // *Semin. Neurol.* 2010, Apr. № 30(2). P. 107–119.
- Sandrini G., Rossi P. The clinical neurophysiology of tension-type // *Handb. Clin. Neurol.* 2010. №97. P. 367–376.
- Осипова В.В., Рачин А.П. Современные диагностические критерии головной боли напряжения // *Неврологический вестник.* 2005. Т. XXXVII. Вып. 3–4. С. 88–91 [Osipova V.V., Rachin A.P. Sovremennye diagnosticheskie kriterii glavnoj boli naprjazhenija // *Nevrologicheskij vestnik.* 2005. T. XXXVII. Vyp. 3–4. S. 88–91 (in Russian)].
- Lindelof K., Ellrich J., Jensen R. et al. Central pain processing in chronic tension-type headache // *Clin Neurophysiol.* 2009, Jul. №120(7). P. 1364–1370.
- Шток В.Н. Головная боль. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство. 2007. 472 с. [Shtok V.N. Golovnaja bol'. 2-e izd. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo. 2007. 472 s. (in Russian)].
- Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Алексеев В.В. Головная боль. М.: Ремедиум, 2000. 150 с. [Jahno N.N., Parfenov V.A., Alekseev V.V. Golovnaja bol'. M.: Remedium, 2000. 150 s. (in Russian)].
- Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 120 с.: ил. (Серия «Актуальные вопросы медицины») [Rachin A.P., Jakunin K.A., Demeshko A.V. Miofascial'nyj bolevoj sindrom. M.: GEOTAR-Media, 2009. 120 s.: il. (Serija «Aktual'nye voprosy mediciny») (in Russian)].
- Мохов Д.Е., Новосельцев С.В., Мирошниченко Д.Б. Остеопатия. Структуральный раздел. Артикуляционные техники. СПб., Изд. СПб МАПО, 2010. 36 с. [Mohov D.E., Novosel'cev S.V., Miroshnichenko D.B. Osteopatija. Struktural'nyj razdel. Artikuljacionnye tehnikiSPb., Izd. SPb MAPO, 2010. 36 s. (in Russian)].
- Новосельцев С.В. Введение в остеопатию. Мягкотканые и артикуляционные техники: Практическое руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2005. 252 с. [Novosel'cev S.V. Vvedenie v osteopatiju. Mjagkotkannye i artikuljacionnye tehniki: Praktičeskoe rukovodstvo dlja vrachej. SPb.: Foliant, 2005. 252 s. (in Russian)].
- Парсонс Д., Марсер Н. Остеопатия. Модели для диагностики, лечения и практики. ООО Фолиант. 2010. 452 с. [Parsons D., Marsen N. Osteopatija. Modeli dlja diagnostiki, lechenija i praktiki. SPb.: Foliant. 2010. 452 s. (in Russian)].
- Якунин К.А., Рачин А.П. Лечение и профилактика миофасциального болевого синдрома методом телесно-ориентированной психотерапии // *Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы практической неврологии».* Брянск, 2012. с. 132–134 [Jakunin K.A., Rachin A.P. Lečenje i profilaktika miofascial'nogo boleвого sindroma metodom telesno-orientirovannoj psihoterapii // *Materialy nauchno-praktičeskoj konferencii «Sovremennye problemy praktičeskoj nevrologii».* Brjansk, 2012. s. 132–134 (in Russian)].
- Хебген Э. Висцеральная остеопатия. Принципы и техники. М.: Эксмо, 2013. 240 с. [Hebgen Je. Visceral'naja osteopatija. Principy i tehniki. M.: Eksmo, 2013. 240 s. (in Russian)].
- Nicholas A., Nicholas E. Atlas of Osteopathic Techniques. Lippincott: Williams & Wilkins, 2011. 386 p.
- Рачин А.П. Депрессивные и тревожные расстройства в общей практике: учеб. пособие. Смоленск: СГМА. 2004. 96 с.
- DiGiovanna L. Stanley Schiowitz, Dennis J. Dowling. A Textbook of osteopathy. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. 707 p.
- Dummer T. A Textbook of osteopathy. JoTom Publications, 1999. 322 p.
- Рачин А.П., Аверченкова А.А. Зависимость параметров когнитивного вызванного потенциала R300 и эмоционального состояния пациентов с хронической болью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. № 10. С. 77–81 [A.P. Rachin, A.A. Averenchenkova Zavisimost' parametrov kognitivnogo vyzvannogo potenciala R300 i jemocional'nogo sostojanija pacientov s hroničeskoj bol'ju // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015. № 10. S. 77–81 (in Russian)].

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

**Таблица 1. Анализ клинических показателей до и после остеопатии у больных с ХГБН**

Показатель	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=48)		P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-4</sub>
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
	1	2	3	4		
Частота ГБ (дни)	24,3±2,3	6,5±0,9	25,1±2,2	12,6±1,9	>0,05	<0,05
	P <sub>1-2</sub> <0,01		P <sub>3-4</sub> <0,01			
Интенсивность ГБ (баллы)	6,1±0,3	2,7±0,4	5,9±0,4	3,5±0,6	>0,05	<0,05
	P <sub>1-2</sub> <0,01		P <sub>3-4</sub> <0,05			
Длительность ГБ (часы)	19,7±1,8	4,7±0,6	18,8±1,7	10,6±1,9	>0,05	<0,05
	P <sub>1-2</sub> <0,01		P <sub>3-4</sub> <0,05			

**Таблица 2. Анализ профиля личности пациентов с ХГБН до и после остеопатии**

Показатель	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=48)		P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-4</sub>
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
	1	2	3	4		
Шкала тревоги/депрессии	72,8±1,7	45,1±3,2	72,1±1,9	61,3±3,1	>0,1	<0,05
	P <sub>1-2</sub> <0,01		P <sub>3-4</sub> <0,05			
Шкала гипомании	52,9±1,5	68,9±2,4	49,4±1,8	55,8±2,5	>0,1	>0,05
	P <sub>1-2</sub> <0,01		P <sub>3-4</sub> <0,01			

**Таблица 3. Анализ параметров мигательного рефлекса до и после лечения у больных с ХГБН**

Показатель	Основная группа (n=40)		Группа сравнения (n=38)		P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-4</sub>
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
	1	2	3	4		
Порог (мА)	1,2±0,03	2,5±0,03	1,2±0,02	1,8±0,04	>0,05	<0,05
	P <sub>1-2</sub> <0,01		P <sub>3-4</sub> <0,05			
Длительность (мс)	50,8±1,5	43,1±1,2	51,7±1,6	44,7±2,1	>0,05	<0,05
	P <sub>1-2</sub> <0,01		P <sub>3-4</sub> <0,05			

# Нестероидные противовоспалительные препараты при острой боли: консенсус эффективности и безопасности

К.м.н. И.Г. Пахомова<sup>1</sup>, профессор А.Н. Кучмин<sup>2</sup>, к.м.н. Е.Ю. Павлова<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург  
ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Острый болевой синдром и усиление хронической боли в практике врача-клинициста встречаются достаточно часто. При этом острая боль, несмотря на кратковременное течение, может причинять немало беспокойств пациентам. Важно подчеркнуть, что в большинстве случаев несвоевременное и неадекватное лечение острой боли трансформирует ее в хроническую, что, в свою очередь, усложняет ее коррекцию. Знание механизмов развития боли может помочь врачу в выборе тактики лечения, а также соответствующих средств коррекции болевых ощущений. Одним из основных инструментов терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний являются нестероидные противовоспалительные препараты, способные оказывать не только противовоспалительное действие, но и влиять как на периферический, так и на центральный механизм алгезии. При этом данные препараты имеют существенное преимущество перед иными симптоматическими анальгетическими средствами не только по выраженности терапевтического эффекта, но и по безопасности. Препарат Кеторол, являясь ненаркотическим анальгетиком, обладает выраженным быстрым обезболивающим эффектом и доказанной безопасностью при коротких курсах терапии.

**Ключевые слова:** острая боль, алгезия, коррекция боли, нестероидные противовоспалительные препараты, Кеторол.

**Для цитирования:** Пахомова И.Г., Кучмин А.Н., Павлова Е.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты при острой боли: консенсус эффективности и безопасности // РМЖ. 2017. № 21. С. 1537–1542.

## ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute pain: consensus of efficacy and safety

Pakhomova I.G.<sup>1</sup>, Kuchmin A.N.<sup>2</sup>, Pavlova E.Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

An acute pain syndrome or an increase in chronic pain is quite common in the practice of a clinician. At the same time, an acute pain even for a short-term period can cause a lot of discomfort to patients. It is important to emphasize that in most cases untimely and inadequate treatment of acute pain transforms it into a chronic one, which, in turn, complicates its correction. Knowledge of the mechanisms of the pain development can help the doctor to choose the treatment and appropriate means for correcting painful sensations. One of the main tools for the treatment of acute and chronic pain in a wide range of diseases and pathological conditions are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which have not only anti-inflammatory effects, but also influence both the peripheral and the central mechanism of algnesia. Thus, these drugs have a significant advantage over other symptomatic analgesic means not only in terms of the therapeutic effect, but also in safety. Ketorol, a non-narcotic analgesic drug, has a pronounced rapid analgesic effect and a proven safety in short therapy courses.

**Key words:** acute pain, algnesia, pain correction, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Ketorol.

**For citation:** Pakhomova I.G., Kuchmin A.N., Pavlova E.Yu. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute pain: consensus of efficacy and safety // RMJ. 2017. № 21. P. 1537–1542.

**Б**оль – один из наиболее распространенных симптомов, причиняющих страдания миллионам людей. Проблема боли и болевых ощущений, а также механизмов их развития продолжает оставаться одной из наиболее сложных областей патофизиологии человека. Вместе с тем благодаря многочисленным исследованиям в различных областях медицины к настоящему времени накоплен значительный материал для понимания механизмов боли [1, 2].

## Патофизиология боли

Боль – это важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему (ЦНС) и посто-

янно действующий регулятор гомеостатических реакций. В основе любой боли лежит раздражение болевых или полимодальных рецепторов, т. е. боль, прежде всего, это ощущение [2, 3]. Из всех видов чувствительности боль занимает особое место, она влечет за собой стимуляцию различных отделов нервной и эндокринной систем, для нее нет единого универсального раздражителя. Боль включает эмоциональный, вегетативный, двигательный и поведенческий компоненты и представляет собой основанное на болевом ощущении психофизиологическое состояние организма.

Возникновение боли определяется двумя основными механизмами: раздражением специализированных болевых рецепторов (**ноцицепторов**) медиаторами, высвобож-

дающимися при повреждении тканей (воспаление, травма, ишемия и др.), и патологическими нарушениями в нервной системе.

Специфическими проводниками возникшего в ноцицепторах возбуждения являются два типа нервных волокон: толстые миелинизированные Аδ-терминали и тонкие немиелинизированные С-волокна, филогенетически более примитивные. Оба эти типа представлены и в поверхностных тканях, и во внутренних органах. Вместе с тем кожа и мышцы иннервируются преимущественно Аδ-афферентами, которые обеспечивают высокую скорость проведения и возникновение острой, четко локализованной, эпикритической боли, стихающей сразу после прекращения действия стимула. По тонким С-волокам проводится медленный импульс, что сопровождается появлением отсроченной тупой, диффузной, жгучего характера протопатической боли. С-афференты иннервируют мышцы, надкостницу, брыжейку, брюшину и внутренние органы.

Болевые рецепторы – это единственный тип чувствительных рецепторов, который не подлжит какой бы то ни было адаптации или десенсибилизации под воздействием дльщегося или повторяющегося сигнала. Ноцицепторы не повышают при этом порог своей возбудимости, как это делают другие, например холодовые, рецепторы. Следовательно, рецептор не привыкает к боли. Более того, в ноцицептивных нервных окончаниях имеет место прямо противоположное явление – сенсibilизация болевых рецепторов сигналом, что отражается на снижении порога возбудимости (особенно при поражении внутренних органов).

Важно отметить, что боль представляет собой сложное ощущение, в котором ноцицепция соединяется с субъективным опытом, включающим сильный эмоциональный (аффективный) компонент, рефлекторные изменения функций внутренних органов, двигательные безусловные рефлексы, волевые усилия, направленные на устранение боли. При одном и том же ноцицептивном компоненте аффективный компонент может существенно меняться. Иными словами, у различных людей интенсивность боли при одном и том же раздражителе может значительно отличаться.

Ноцицептивные нервные окончания являются хемочувствительными, поскольку воздействие всех раздражителей, вызывающих ощущение боли (механические, термические, воспалительные, ишемические, химические), связано с изменением химического окружения ноцицепторов. К группе химических (гуморальных) медиаторов, участвующих в ноцицептивной передаче и регуляции потока болевых импульсов, относят:

- 1) нейротрансмиттеры:
  - 5-НТ – серотонин, норадреналин (наиболее активные медиаторы);
  - гистамин (чаще вызывает зуд, чем боль);
- 2) кинины:
  - брадикинин, каллидин (высокомолекулярный кининоген, мощный продуцент боли, способствующий высвобождению простагландинов, усиливающих болевой эффект, является агонистом специфических рецепторов, сопряженных с G-белком);
- 3) низкий рН (способствует открытию протон-активируемых каналов ноцицептивных афферентных нейронов);
- 4) АТФ (стимулирует открытие АТФ-азных катионных каналов чувствительных нейронов);

- 5) молочная кислота (способствует открытию протонных каналов ноцицептивных афферентных нейронов, является потенциальным медиатором ишемической боли);
- 6) ионы калия (медиаторы ишемической боли, стимулируют катионный обмен между ионами водорода и натрия);
- 7) простагландины (существенно повышают болевой порог 5-НТ (серотонина) и брадикинина);
- 8) тахикинины (субстанция Р-SP, нейрокинины А и В – представлены в центральной и периферической нервных системах);
- 9) опиоидные пептиды.

Роль эндогенных опиоидов в регуляции потока болевых импульсов считается значительной, поскольку данный гуморальный медиатор действует на различные уровни ноцицептивного канала и составляет своеобразную нисходящую систему контроля боли. Опиоидные пептиды снижают чувствительность болевых рецепторов, угнетают синаптическую передачу импульса на уровне задних рогов спинного мозга, увеличивают поток импульсов из параганглиоцелочного ретикулярного ядра и периакулярного серого вещества к большому ядру шва. Немаловажное значение в передаче болевого импульса с периферии на передаточные нейроны спиноталамического тракта имеют также окись азота, субстанция Р и пептид, относящийся к гену кальцитонина.

Взаимодействие медиаторов (аллогенов) и ноцицептивных путей модулируется сложными взаимоотношениями (рис. 1) [1]. При этом если одни аллогены облегчают передачу болевого импульса, то другие способны вызвать ингибирование возбуждения, в результате чего ноцицептивный сигнал поступает с уменьшением болевого ощущения.

Организм человека в ответ на болевое раздражение запускает систему контроля боли – антиноцицепцию, которая включает ряд структур головного мозга (гиппокамп, ядра мозжечка, некоторые зоны серого вещества, миндалинного тела), отвечающих за нисходящий, церебральный контроль афферентного пути, вызывая торможение передачи сигнала нейронами спинного мозга. Повреждение данной системы может сопровождаться появлением боли. Тормозными медиаторами антиноцицептивной системы служат опиатные нейропептиды – эндорфины, энкефалины, динорфин. Этим объясняется снижение болевой чувствительности при действии синтетических и природных аналогов этих пептидов – морфия, опия и др. (рис. 1). Также активное участие серотонина и норадреналина в функционировании антиноцицептивной системы объясняет ослабление боли, вызываемое трициклическими антидепрессантами, основным свойством которых является подавление обратного захвата в серотонинергических и норадреналинергических синапсах.

Кроме ноцицептивного типа болевой чувствительности, у человека выделяют также **невропатический** вид боли, представляющий собой реакцию в ответ на повреждение окончаний чувствительных нервных волокон, он не несет защитной функции, может развиваться и сохраняться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя [4]. Такая боль часто плохо локализована и сопровождается различными нарушениями поверхностной чувствительности: гипералгезией (интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны первичного повреждения либо соседних и даже отдаленных зон); аллодинией (возникновение

болевого ощущения при воздействии неболевых, различных по модальности раздражителей); гиперпатией (выраженная реакция на повторные болевые воздействия с сохранением ощущения сильной боли после прекращения болевой стимуляции); болевой анестезией (ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности).

Особую категорию составляют **психогенные боли**, в возникновении которых важную роль играют тревожно-депрессивные состояния, которые могут протекать скрыто и не осознаваться самим пациентом. Безусловно, на характер психогенной боли влияют личностные особенности пациента, его эмоциональный фон, когнитивные и социальные факторы, психологическая стабильность и т. д. Основные признаки психогенных болей – монотонность, длительность, диффузный характер и возможное сочетание с болями различной локализации, например головной или спинной болью. Психогенные боли могут быть одним из множества признаков в клинической картине маскированной депрессии или соматоформных расстройств.

**Классификация**

В настоящее время существует несколько классификационных вариантов боли в зависимости от клинического подхода к пациенту [5, 6]. На практике чаще используют разделение видов боли по временным параметрам на острые, транзиторные и хронические (табл. 1).

**Острая боль** развивается, как правило, быстро, реже – постепенно, неразрывно связана с вызвавшим ее повреждением. Длительность острой боли определяется временем

действия повреждающего фактора (минуты или часы). Острая боль чаще носит локальный характер, всегда эмоционально окрашена, что придает ей индивидуальный характер.

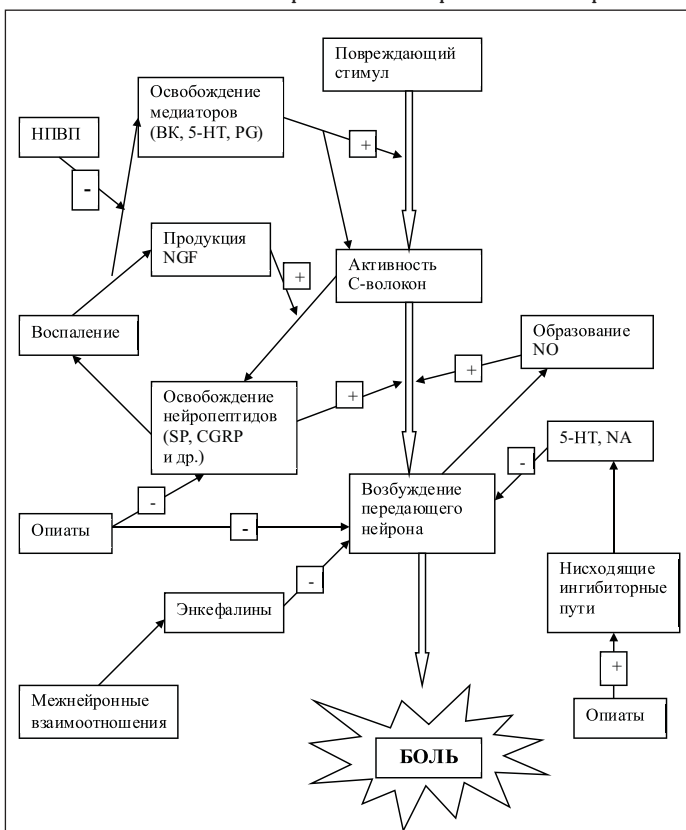
**Транзиторная боль** возникает при отсутствии значимого повреждения ткани, обуславливается скоростью появления и устранения, например, внутримышечной инъекцией. Считается, что именно данный тип болевой чувствительности выполняет роль защитного сигнала от угрозы физического повреждения факторами внешней среды в форме «болевого опыта».

Для **хронической боли** характерно постепенное нарастание, с сохранением или рецидивированием на протяжении длительного периода времени (более 3-х месяцев). Данный вариант боли не зависит от повреждающего фактора. Главное отличие хронической боли определяется не временным фактором, а, в большей степени, ее зависимостью от комплекса психологических расстройств. Особую роль в возникновении хронической боли суставов играет депрессия, нередко скрытая, не осознаваемая пациентом. Общей основой для формирования хронических алгических и депрессивных проявлений служит недостаточность моноаминергических и, особенно, серотонинергических механизмов. Это положение подтверждает высокая эффективность антидепрессантов при терапии хронической боли. Кроме того, хронизация боли обуславливается также другими предопределяющими факторами, а именно: демографическими, социальными, ятрогенными (неадекватное лечение, отсутствие терапии и т. д.).

Важно подчеркнуть, что острая боль – это, прежде всего, симптом, а хроническая боль может стать, по существу, самостоятельной болезнью. При этом в большинстве случаев несвоевременное и неадекватное лечение острой боли трансформирует ее в хроническую, усугубляя течение последней и усложняя терапевтические подходы к ее коррекции [5].

**Лечение**

С учетом механизмов развития боли и ее характеристик терапевтический подход должен включать следующие шаги:



**Рис. 1. Нейрогуморальная регуляция болевой чувствительности на разных уровнях (по R. Melzack, P. Wall, 1982) (1).**

BK – брадикинин, CGRP – пептид, относящийся к гену кальцитонина, NA – норадреналин, NGF – фактор роста нервов, NO – окись азота, PG – простагландины, SP – субстанция P, 5HT – 5-гидрокситриптамин (серотонин)

**Таблица 1. Варианты (характеристики) боли по временным параметрам**

Вариант боли	Характеристика
Острая	Внезапный и локальный характер
	Кратковременная (минуты, реже часы)
	Преимущественно ноцицептивная, связана с повреждением
	Возможно формирование болевого поведения в виде тревоги
Транзиторная	Эффективны анальгетики
	Кратковременная (минуты), обусловлена скоростью появления и устранения
	Ноцицептивная при отсутствии значимого повреждения ткани
Хроническая	Терапия не требуется, «болевого опыта»
	Продолжительность более 3-х месяцев
	Преимущественно невропатическая, не зависит от повреждающего фактора
	Медленно прогрессирующий характер
	Анальгетики НЕ эффективны
	Болевое поведение является отягощающим фактором (депрессия)

- воздействие на причинный фактор, вызвавший боль;
- определение степени вовлечения различных отделов нервной системы в формирование болевой реакции;
- купирование острой боли.

Основную роль в устранении проявлений или уменьшении интенсивности не только острой, но и хронической боли играют анальгетирующие лекарственные средства. Истинные обезболивающие препараты можно условно разделить на **две основные группы**: 1) наркотические (действующие преимущественно на структуры ЦНС) и ненаркотические (действующие главным образом на периферические структуры). Существуют также и дополнительные средства, усиливающие действие анальгетиков, так называемые адъюванты или ко-анальгетики, которые могут изменять отношение к боли, ее восприятие и нивелировать усугубляющие ее беспокойство, страх, депрессию (табл. 2) [7].

Вопросы рациональной фармакотерапии имеют существенное значение в стратегии и тактике всего комплекса лечебных мероприятий по купированию боли. Обезболивание должно осуществляться уже на начальных этапах с использованием современных эффективных и безопасных средств.

Каковы же алгоритмы купирования острой и хронической боли? В 1986 г. Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, 1986; Vancouver Hospice Program, 1989, с последующими модификациями в 1991 и 1995 гг.) были приняты рекомендации по рациональному обезболиванию в онкологической практике, что также оказалось адекватно применимо и в других областях медицины [7, 8]. Данные рекомендации позволяют определять в динамике изменение состояния пациента, а также рационально менять лекарственное средство в соответствующей дозе, используя принцип ступенчатого перехода («анальгетической лестницы») от ненаркотических обезболивающих средств к более мощным наркотическим препаратам (табл. 3). При этом отсутствие терапевтического эффекта после применения анальгетика в течение 12 ч требует рассмотрения целесообразности увеличения его разовой дозы (не применяя введения дополнительных доз того же препарата, а также сокращения промежутков времени между

отдельными приемами) либо использования более сильных анальгетических средств.

Основным инструментом и эффективным средством симптоматической и патогенетической терапии болевого синдрома являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые назначаются широким кругом специалистов и используются миллионами пациентов во всем мире. Такое широкое применение обусловлено их механизмом действия.

Известно, что НПВП не только обеспечивают значимый противовоспалительный эффект, но и способны влиять как на периферический, так и на центральный механизм ноцицепции. Как уже было отмечено выше, мощным индуктором болевой чувствительности являются провоспалительные компоненты: брадикинины, гистамин, нейрокинины, оксид азота, простагландины (ПГ), которые обычно обнаруживаются в очаге воспаления. Важно подчеркнуть, что ПГ не только усиливают воспалительную реакцию, но и сенсибилизируют рецепторы к медиаторам боли (ПГ сами вызывают слабую болевую реакцию) и механическим воздействием, понижая порог болевой чувствительности. Накопление ПГ коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезией. Основной путь синтеза ПГ – циклооксигеназный. Быстрое повышение локальной концентрации ПГ обеспечивается гиперэкспрессией циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2), которая в норме в большинстве тканей не присутствует, ее экспрессия увеличивается на фоне воспаления. Именно ингибирование ЦОГ-2 является главной мишенью НПВП с целью реализации механизмов анальгетической и противовоспалительной активности. Кроме того, блокада ЦОГ-1 и ЦОГ-2 снижает передачу болевых импульсов на уровне дорзальных (задних) корешков ганглиев спинного мозга.

Необходимо отметить, что НПВП имеют существенное преимущество перед иными симптоматическими анальгетическими средствами, что подтверждается результатами экспериментальных исследований [9]. В работе M. Bianchi et al., которые оценивали концентрацию ПГ E<sub>2</sub> и фактор некроза опухоли α (ФНО-α) в спинальной жидкости крыс после периферической болевой стимуляции, было показано резкое увеличение обоих параметров: ПГ E<sub>2</sub> – с 30 до 180 пг/мл, ФНО-α – с 12 до 40 пг/мл. При этом, если до появления боли вводили НПВП или парацетамол, концентрация ПГ E<sub>2</sub> не повышалась по сравнению с таковой в контро-

**Таблица 2. Классификация анальгетических лекарственных средств (7, (адаптировано))**

Группа препаратов	Механизм анальгетирующего действия
Центрально действующие средства (опиаты)	Связан с опиатными рецепторами. Агонисты μ-, κ- и δ-рецепторов. Агонисты-антагонисты μ-, κ- и δ-рецепторов. Частичные агонисты μ-, κ- и δ-рецепторов. Способны вызвать лекарственную зависимость
Периферически действующие средства (неопиаты: анальгетики, НПВП*)	Торможение синтеза простагландинов. Терапевтический эффект препаратов зависит от: ткани, на уровне которой действуют; дозы; степени анальгетирующего действия
Вторичные анальгетики (адъюванты: антидепрессанты, антиконвульсанты, анксиолитики, нейролептики, мышечные релаксанты, психостимуляторы)	Прямого анальгетирующего действия не оказывают. Влияют на нервные и психические процессы – моторно-мотивационные и когнитивные компоненты боли (болевое поведение)

\*НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

**Таблица 3. Принцип последовательного использования анальгетирующих препаратов (7 (адаптировано))**

Шаг (ступень)	Лекарственные препараты
1. Слабая боль	НПВП*, анальгетик
2. Умеренная боль (шаг 1 неэффективен: боль продолжается или усиливается)	НПВП ± адъювант**
3. Сильная боль (шаг 2 неэффективен: боль продолжается или усиливается)	Легкий опиоид ± НПВП ± адъювант
4. Сильнейшая, нестерпимая боль (шаг 3 неэффективен: боль продолжается или усиливается)	Сильный опиоид ± НПВП ± адъювант

\*НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

\*\*Адъюванты могут быть использованы в лечении на любом шаге, когда обезболивающие препараты проявляют слабую или частичную эффективность

ле. Аналогичный эффект, но менее выраженный, давал трамадол. Однако влияние на ФНО- $\alpha$  ни парацетамол, ни трамадол по отдельности не оказывали, тогда как НПВП или комбинация «парацетамол + трамадол» снижали концентрацию данного компонента до уровня контроля [10].

Вместе с тем НПВП, обладающие широким диапазоном фармакотерапевтической эффективности, могут индуцировать развитие тех или иных клинических проблем и в первую очередь негативное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно у пациентов, имеющих факторы риска развития данных осложнений [11]. При этом гастротоксические эффекты вызывают практически все НПВП (с разной частотой) независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения. Закономерность развития неблагоприятных эффектов, особенно на фоне длительного приема НПВП отмечается во всех отделах ЖКТ, но наиболее выражена в участках гастродуоденальной зоны, и прежде всего в антральном отделе желудка, где более высокая плотность рецепторов простагландинов. Следует особо подчеркнуть отсутствие четкой связи между клиническими проявлениями эндоскопически выявляемых язв и тяжелыми осложнениями (кровотечением, режее – перфорацией язвы, стенозом привратника) [12]. Следовательно, при назначении НПВП терапия должна быть ориентирована на выбор средства с максимально эффективным соотношением эффективности и риска.

Учитывая вышесказанное, для купирования острой боли необходимо применять НПВП с выраженным анальгетическим эффектом, с подбором оптимальной и безопасной дозы и способа введения. Так, применение более высоких доз может обеспечить более значительный обезболивающий эффект. Кроме того, использование внутривенных (в/в) или внутримышечных (в/м) инъекций НПВП либо быстрорастворимых пероральных форм имеет преимущества в скорости облегчения интенсивной острой боли, особенно на протяжении первых суток лечения [11].

Широкое применение в терапии острой боли находит препарат кеторолак (Кеторол), имеющий вполне заслуженную клиническую репутацию и до-

статочную доказательную базу. По результатам многих рандомизированных контролируемых исследований, кеторолак в режиме монотерапии по своему эффекту сопоставим с небольшими дозами сильных опиоидов. По степени анальгезии он превосходит другие НПВП и входит в число препаратов первой линии для кратковременного лечения выраженной боли [13]. Механизм действия кеторолака обусловлен ингибированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2 преимущественно в периферических тканях, торможением синтеза ПГ. Кеторол представляет собой рацемическую смесь –S и +R энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено формой –S. Интенсивность болевого синдрома к 3-му дню лечения снижается на 66%, к 5-му – на 82% [6, 14]. Кеторол имеет три формы выпуска: пероральную (10 мг № 20, max суточная доза 40 мг), инъекцион-



Dr.Reddy's

КЕТОРОЛАК

**КЕТОРОЛ®**

## Купирование боли любой интенсивности<sup>1\*</sup>



- ▶ Стартовая терапия боли
- ▶ Скорость наступления эффекта
- ▶ Безопасность при коротких курсах терапии<sup>2</sup>

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.

ную (30 мг № 10, max суточная доза 90 мг) и местную – гель (2% 30 г). Препарат быстро всасывается, обладает высокой биодоступностью (80–100%), связывается с белками плазмы на 90–99%, подвергается печеночному метаболизму, выводится почками (90%) и кишечником (6%). После приема внутрь 10 мг эффект развивается через 10–60 мин, после внутримышечного введения 30 мг – через 12 мин. Продолжительность действия препарата – 6–10 ч [15].

Кеторолак не влияет на опиатные рецепторы, следовательно, не вызывает побочных реакций со стороны ЦНС, угнетения дыхания и пареза гладкой мускулатуры, не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает лекарственной зависимости. Тем не менее срок рекомендованного применения его ограничен 5 днями ввиду возможного риска развития НПВП-ассоциированных осложнений, в первую очередь желудочно-кишечных кровотечений. Вместе с тем зарубежный обзор данных 27 РКИ (базы данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановской библиотеки), где были проанализированы нежелательные явления, включая послеоперационное кровотечение на фоне приема кеторолака в инъекциях, показал, что частота НПВП-ассоциированных осложнений была одинаковой при лечении кеторолаком (n=1304) и при лечении ацетаминофеном, метамизолом, опиоидными анальгетиками (n=1010) [16]. Согласно результатам крупномасштабного исследования POINT (n=11 245 пациентов, из них 3208 – старше 60 лет), в котором оценивался риск серьезных побочных эффектов при приеме кетопрофена (парентеральное введение в течение 1–2-х дней до 200 мг/сут, затем перорально 1–7 дней до 200 мг/сут), кеторолака (парентерально 1–2 дня до 90 мг/сут, затем 1–7 дней перорально до 40 мг/сут) и диклофенака (парентерально 1–2 дня до 150 мг/сут, затем 1–7 дней перорально до 150 мг/сут), отмечена низкая частота развития послеоперационных и желудочно-кишечных кровотечений. Кровотечения возникли лишь у 4-х больных и при этом ни у одного – на фоне приема кеторолака. Период наблюдения после хирургических вмешательств составил 30 дней [17]. Эффективность и безопасность кеторолака (Кеторола) доказана и во многих отечественных исследованиях [18, 19].



Таким образом, Кеторол – ненаркотический анальгетик с выраженным обезболивающим действием, который эффективно и практически безопасно может применяться как препарат монотерапии в купировании острой боли и на начальных этапах ступенчатой терапии (рис. 2) [14]. На первом этапе лечения Кеторол назначается в виде в/м инъекций в суточной дозе 60 мг (30 мг 2 р./сут) в течение 1–2-х дней, затем в таблетированной форме в суточной дозе 20 мг (10 мг 2 р./сут) еще 3–4 дня. При необходимости для продления терапии назначают селективные НПВП. Важно подчеркнуть, что длительность применения инъекционной формы Кеторола составляет не более 2-х дней, таблетированной формы – не более 5 дней. Если используется вариант с применением обеих форм препарата (как указано на рис. 2), то оптимально назначать схему «2 дня в/м+3 дня перорально».

**В заключение** еще раз подчеркнем, что понимание механизмов развития боли может помочь врачу в выборе тактики лечения, а также соответствующих средств коррекции болевых ощущений. Препарат кеторолак (Кеторол) находит все большее применение среди многообразия анальгетических средств как эффективный препарат первой необходимости в купировании острого болевого синдрома.

### Литература

- Басманов С. Н. Механизмы боли и анальгетики. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: практическое руководство. Киев: Морин. 2000. С. 20–23 [Basmanov S.N. Mechanizmy boli i anal'getiki. Sovremennye aspekty racional'nogo obezbolivaniya v medicinskoj praktike: prakticheskoe rukovodstvo. Kiev: Morion. 2000. S. 20–23 (in Russian)].
- Кукущкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с. [Kukushkin M.L., Hitrov N.K. Obshhaja patologija boli. M.: Medicina, 2004. 144 s. (in Russian)].
- Анохин П.К., Орлов И.В., Ерохина Л.Г. Боль // БМЭ. 1976. 3-е изд. Т. 3. С. 869–881 [Anohin P.K., Orlov I.V., Erohina L.G. Bol' // BMje. 1976. 3-je izd. T. 3. S. 869–881 (in Russian)].
- Woolf C.J., Mannion R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management // Lancet. 1999. Vol. 353 (5). P. 1959–1964.
- Loeser J.D., Melzack R. Pain: an overview // Lancet. 1999. Vol. 353 (8). P. 1607–1609.
- Алексеев В.В. Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в пояснично-крестцовой области // Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии. 2010. №4. С. 22–28 [Aleksseev V.V. Stupenchataja terapija NPVP ostrogo bolevoogo sindroma v pojasnichno-krestcovoju oblasti // Jeffektivnaja farmakoterapija v neurologii i psihiatrii. 2010. №4. S. 22–28 (in Russian)].
- Викторов А.П. НПВЛС и фармакотерапия хронической боли: проблема эффективности и безопасности // Рациональная фармакотерапия. 2010. №4(17). С. 5–12 [Viktorov A.P. NPVLS i farmakoterapija hronicheskoj boli: problema jeffektivnosti i bezopasnosti „Racional'naja farmakoterapija. 2010. №4(17). S. 5–12 (in Russian)].
- Современные аспекты обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. К.: Морин. 2000. 64 с. [Sovremennye aspekty obezbolivaniya v medicinskoj praktike: Prakticheskoe rukovodstvo / pod red. A.I. Treshhinskogo, L.V. Usenko, I.A. Zupanca. K.: Morion. 2000. 64 s. (in Russian)].
- McDaid C., Maund E., Rice S. et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review // Health Technology Assessment. 2010, Mar. Vol. 14(17). P. 1–153.
- Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. Increased Tumor Necrosis Factor- and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs // Anesthesia & Analgesia. 2007. Vol. 104. P. 949–954.
- 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. С. 4–23 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yחנו N.N. i dr. Klinicheskie rekomendacii «Racional'noe primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP) v klinicheskoj praktike» // Sovremennaya revmatologiya. 2015. №1. S. 4–23 (in Russian)].
- Каратеев А.Е., Насонова В.А. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска // Терапевтический архив. 2008. №5. С. 62–66 [Karateev A.E., Nasonova V.A. Razvitie i recidivirovanie jazv zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u bol'nyh, prinimajushhijh nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: vlijanie standartnyh faktorov riska // Terapevticheskij arhiv. 2008. №5. S. 62–66 (in Russian)].

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



# Болевые полиневропатии

Профессор Е.А. Антипенко<sup>1</sup>, к.м.н. Д.В. Седышев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «НижГМА» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

## РЕЗЮМЕ

Полиневропатии (ПНП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям периферической нервной системы и составляют не менее 60% их общего числа, по статистике РФ. В статье обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза, клинических вариантов, проявлений болевого синдрома ПНП. Подробно обсуждается этиотропная и патогенетическая терапия, а также применение комплекса витаминов группы В, которые хорошо купируют боль, нормализуют рефлекторные реакции, устраняют нарушения чувствительности у пациентов с алкогольной ПНП.

**Цель исследования:** оценить анальгезирующий эффект комплекса витаминов группы В при лечении алкогольной и диабетической ПНП.

**Материал и методы:** проведено лечение 41 пациента (34–56 лет) с хронической дистальной сенсорной диабетической и алкогольной сенсомоторной ПНП аксонального типа. Диагноз подтверждался клинически и методом электронейромиографии. Уровень невропатической боли у пациентов по опроснику DN4 до лечения в среднем достигал 7 баллов, по 10-балльной визуальной аналоговой шкале – 6,8 балла. Пациенты получали общепринятую этиопатогенетическую терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и национальными рекомендациями лечения ПНП. Основная группа из 13 пациентов с диабетической ПНП и 10 пациентов с алкогольной ПНП дополнительно получала комплекс витаминов группы В в виде препарата Нейробион внутримышечно по 1 ампуле ежедневно в течение 9 дней, затем перорально по одной таблетке 3 р./день в течение 3-х недель.

**Результаты:** пациенты основной группы отметили более выраженный анальгезирующий эффект уже через 9 дней. Наибольший эффект отмечен в отношении жгучих и приступообразных болей. При этом число пациентов, ощутивших снижение интенсивности боли не менее чем на 50%, было существенно выше в основной группе. Через месяц в основной группе наблюдалось нарастание лечебного эффекта.

**Вывод:** применение комплексного препарата Нейробион дополнительно к общепринятой терапии болевых ПНП существенно уменьшает болевой синдром.

**Ключевые слова:** полиневропатия, болевой синдром, диабетическая полиневропатия, алкогольная полиневропатия, витамины группы В, электронейромиографическое исследование.

**Для цитирования:** Антипенко Е.А., Седышев Д.В. Болевые полиневропатии // РМЖ. 2017. № 21. С. 1543–1547.

## ABSTRACT

### Painful polyneuropathies

Antipenko E.A.<sup>1</sup>, Sedyshev D.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko

Polyneuropathies (PNP) are among the most common diseases of the peripheral nervous system and account for 60% of their total number, according to statistics of the Russian Federation. The article discusses the issues of etiology, pathogenesis, clinical variants, manifestations of the pain syndrome in PNP. The etiotropic and pathogenetic therapy is discussed in detail, as well as the use of B vitamins complexes which effectively reduce pain, normalize reflex reactions, and eliminate sensitivity disorders in patients with alcoholic PNP.

**The aim of the study** was to assess the analgesic effect of the complex of B vitamins in the treatment of alcoholic and diabetic PNP.

**Patients and Methods:** 41 patients (34–56 years) with chronic distal sensory diabetic and alcoholic axonal sensorimotor PNP were treated. The diagnosis was confirmed clinically and by electroneuromyography. Before treatment the level of neuropathic pain according to the DN4 questionnaire averaged 7 points, according to a 10-point visual analog scale – 6.8 points. Patients received conventional etiopathogenetic therapy in accordance with the standards of medical care and national guidelines for the treatment of PNP. The main group of 13 patients with diabetic PNP and 10 patients with alcoholic PNP received an additional complex of B vitamins in the form of a drug Neurobionum intramuscularly 1 ampoule daily for 9 days, then orally one tablet 3 times a day for 3 weeks.

**Results:** patients of the main group noticed a more pronounced analgesic effect within 9 days. The greatest effect was noted for burning and paroxysmal pains. At the same time, the number of patients who experienced pain reduction of at least 50% was significantly higher in the main group. A month later, the main group experienced an increase in the therapeutic effect.

**Conclusion:** the use of a complex drug Neurobion in addition to the conventional therapy of painful PNP significantly reduces pain syndrome.

**Key words:** polyneuropathy, pain syndrome, diabetic polyneuropathy, alcoholic polyneuropathy, B vitamins complexes, electroneuromyographic study.

**For citation:** Antipenko E.A., Sedyshev D.V. Painful polyneuropathies // RMJ. 2017. № 21. P. 1543–1547.

Полиневропатии (ПНП) – одно из наиболее распространенных заболеваний периферической нервной системы, обусловленное системным поражением периферических нервов. По российским данным, ПНП составляют не менее 60% от всех поражений периферической нервной системы [1]. Общая распространенность ПНП в европейских

странах составляет  $2400 \times 10^5$ , возрастая в когорте лиц пожилого возраста в 3–4 раза [2]. Этиология ПНП очень разнообразна. Они могут быть следствием первичного поражения структур нервной системы, что имеет место при наследственных и идиопатических воспалительных и невоспалительных ПНП, либо могут развиваться вторично на фоне соматической патологии (сахарного диабета (СД),

токсических поражений, онкологических заболеваний, метаболических нарушений и т. д.).

### Клинические проявления и их патогенез

Болевой синдром при ПНП, как правило, является следствием поражения аксонов, в частности А $\alpha$  и С-волокон, т. е. сенсорных слабомиелинизированных и немиелинизированных нервных проводников. Основными патофизиологическими механизмами формирования болевого синдрома при ПНП считаются: сенситизация ноцицепторов и С-волокон, эктопическая спонтанная активность поврежденных и регенерирующих волокон, эфаптическая передача импульсов при контакте соматосенсорных и болевых волокон, а также центральная сенситизация [3, 4].

По характеру течения выделяют острые, подострые и хронические формы ПНП. По преобладающим клиническим проявлениям ПНП разделяют на сенсорные, моторные, сенсомоторные, сенсорные вегетативные, вегетативные и смешанные. При ПНП первично чаще страдают аксоны нервных волокон с последующим присоединением миелопатии, реже изначально повреждается миелиновая оболочка (при демиелинизирующих ПНП) или имеется сочетанное поражение аксона и оболочки [1].

ПНП проявляются негативными и позитивными симптомами. К негативным симптомам, или симптомам выпадения, относят снижение или утрату рефлексов и чувствительности, снижение мышечного тонуса и мышечной силы, гипотрофию/атрофию мышц; к позитивным симптомам, или симптомам раздражения – болезненные судороги, фасцикуляции, парестезии и боли. Часто именно болевой синдром становится ведущим в клинической картине ПНП. Болевыми проявлениями могут сопровождаться ПНП различного происхождения (табл. 1), однако наиболее часто встречающиеся варианты болевых ПНП – это диабетическая и алкогольная [5].

Боль при ПНП – классическая периферическая невропатическая боль со всеми ее клиническими особенностями:

**Таблица 1. Болевые ПНП (по Т.Г. Саковец, Э.И. Богданову)**

Нозологическая группа ПНП	Вариант ПНП
Метаболические ПНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диабетическая</li> <li>• Уремическая</li> <li>• Алиментарные</li> </ul>
Токсические и лекарственные ПНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Алкогольная</li> <li>• Вызванная метронидазолом</li> <li>• Вызванная нитрофуранами</li> <li>• Вызванная сураминол</li> <li>• Другие</li> </ul>
ПНП при онкологических заболеваниях	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Паранеопластические</li> </ul>
Воспалительные ПНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Острая воспалительная демиелинизирующая ПНП</li> <li>• ПНП при саркоидозе</li> <li>• ПНП при васкулитах</li> </ul>
ПНП при инфекционных заболеваниях	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВИЧ-ассоциированная</li> <li>• ПНП при клещевом боррелиозе</li> <li>• ПНП при лепре</li> </ul>
Диспротеинемические ПНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Амиллоидная</li> </ul>
Наследственные ПНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наследственные сенсорно-вегетативные</li> <li>• Порфиридная</li> <li>• Болезнь Фабри</li> <li>• Танжерская болезнь</li> </ul>
Идиопатические (криптогенные) ПНП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Идиопатическая аксональная сенсорная с преимущественным вовлечением тонких волокон</li> </ul>

ми: жгучим, глубоким, изнуряющим характером, аллодиниями, парестезиями, гипералгезией, часто – пароксизмальностью. Боль может быть спонтанной или вызванной повышенной болевой чувствительностью (гипералгезия) либо восприятием неболевого стимула как болевого (аллодиния). Следует отметить, что клинические характеристики невропатической боли не зависят от этиологии, пола, возраста, давности заболевания, а отражают основные патофизиологические механизмы формирования боли.

### Лечение

Лечение невропатической боли – сложная задача, купировать болевой синдром редко удается с помощью монотерапии. Это объясняется необходимостью воздействовать на различные уровни и патофизиологические феномены ноцицептивной системы. Так, гипервозбудимость периферических нейронов с развитием центральной сенситизации способны подавлять лидокаин, габапентин и прегабалин. Эктопическую активность ноцицепторов снижают лидокаин и карбамазепин. При центральной сенситизации эффективны флупиртин, антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоиды [6]. Именно препараты этих групп представлены в EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain (Рекомендации по фармакологическому лечению невропатической боли, разработанные Европейской федерацией неврологических сообществ) от 2010 г. как препараты с доказанной эффективностью при лечении невропатической боли [7].

При ведении пациентов с болевыми ПНП, безусловно, необходимо в первую очередь использовать препараты этиотропной терапии. Однако это не исключает проведения анальгетической терапии с учетом рекомендаций по лечению невропатической боли. Для лечения болевого синдрома при ПНП в качестве препаратов первого ряда называются прегабалин, габапентин и трициклические антидепрессанты, к препаратам второго и третьего ряда относят ламотриджин, опиоиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трамадол. Однако с 1950 г. во многих странах в качестве дополнительной, а иногда и самостоятельной анальгетической терапии стали применять витамины группы В. Их нейротропные эффекты давно известны и хорошо доказаны. Вместе с тем клинический опыт показывает, что парентеральное использование комплекса витаминов В<sub>1</sub> (тиамина), В<sub>6</sub> (пиридоксина) и В<sub>12</sub> (цианкобаламина) хорошо купирует боль, нормализует рефлекторные реакции, устраняет нарушения чувствительности. Уменьшение болевого синдрома при различных вариантах периферической невропатической и смешанной боли продемонстрировано более чем в 100 клинических исследованиях, опубликованных на сегодняшний день [8]. Механизмы анальгетического действия витаминов группы В до конца не изучены, однако экспериментальными исследованиями подтверждены их антиноцицептивные эффекты:

- торможение ноцицептивной активности в нейронах задних рогов и таламусе;
- усиление норадренергической и серотонинергической антиноцицептивной активности;
- ингибирование синтеза и/или блокирование действия воспалительных медиаторов [9].

Комбинированные препараты витаминов группы В широко используются при лечении болевого синдрома у пациентов с диабетической и алкогольной ПНП [10–14].

# МЕРСК

Кто сказал,  
что нервные клетки  
не восстанавливаются?

# Нейробийон® – №1 в мире!<sup>1</sup>



- Показан при нейропатической боли<sup>2</sup>
- Содержит три активных витамина В1, В6 и В12 в инъекционной и таблетированной форме<sup>2</sup>
- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон<sup>3</sup>
- Без лидокаина<sup>2</sup>

## Применяется в 70 странах<sup>1</sup>



**БОЛЬ В СПИНЕ**



**НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ**



**ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ**



**БЕЗ ЛИДОКАИНА!<sup>\*</sup>**

<sup>1</sup>Не содержит лидокаин.

<sup>1</sup> <http://www.merck.com/press/press-releases/merck-sponsors-evidence-based-50-year-anniversary-of-neurobion-158934275.html>, 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Нейробийон<sup>®</sup>, дается для внутримышечного введения. РУ ДР-00489/08. Таблетки. РУ ДС-001540. drisco.milzidaxid. Дата обращения 19.07.2017. 3. Torg H. Influence of neurotore vitamin on the gene expression velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad Med Singapore. 1980; 9: Janga NU et al. The influence of Neurobion on temperature sensitivity in patients with diabetic polyneuropathy. In: Neuro-Feedback. N. Pharmakologie und Klinische Anwendung postdoctorale. В-Витамин-Standard. Verlag, Darmstadt, 1991. 87-97.

Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях, Реплама.

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

Следует, однако, уточнить, что при лечении дизиммунных воспалительных демиелинизирующих ПНП, которые также встречаются у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией и СД и сопровождаются болью, эффект может быть достигнут лишь при применении иммуномодулирующей терапии [15].

Одним из комплексных препаратов витаминов группы В является Нейробион, одна ампула которого содержит 100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксина гидрохлорида и 1 мг цианкобаламина. В пероральной форме в состав одной таблетки входит 100 мг тиамин дисульфида, 200 мг пиридоксина гидрохлорида и 0,2 мг цианкобаламина. Составляющие препарата Нейробион не взаимодействуют друг с другом, что обеспечивается особой технологией изготовления. Разные формы выпуска препарата позволяют выбрать индивидуальную терапевтическую стратегию в зависимости от стадии и течения заболевания.

Ретроспективный анализ более тысячи пациентов с различными болевыми синдромами продемонстрировал высокую эффективность парентеральной формы препарата, в т. ч. в качестве монотерапии. У 86% пациентов с болевыми ПНП был достигнут положительный результат [16, 17].

**Цель исследования:** на примере собственного опыта оценить анальгезирующий эффект комплекса витаминов группы В – препарата Нейробион – при лечении алкогольной и диабетической ПНП.

#### Материал и методы

Под наблюдением в неврологической клинике ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» (Нижний Новгород) находился 41 пациент, среди которых 23 пациента наблюдались с хронической дистальной сенсорной диабетической ПНП аксонального типа и 18 пациентов – с хронической алкогольной сенсомоторной ПНП аксонального типа. Средний возраст пациентов составил 47,2 года (от 34 до 56 лет), среди них было 19 женщин и 22 мужчины. Диагноз был подтвержден клинически и методом электронейромиографии. У всех пациентов имелись жалобы на боли в ногах, существенно снижающие качество жизни. Боли описывались пациентами как жгучие, ноющие, стреляющие, усиливающиеся в ночное время, сопровождались парестезиями и судорогами икроножных мышц. Уровень невропатической боли по опроснику DN4 до лечения в среднем достигал 7 баллов, по 10-балльной визуальной аналоговой шкале – 6,8 балла.

Пациенты были поделены на две группы: основная группа – 13 пациентов с диабетической ПНП и 10 пациен-

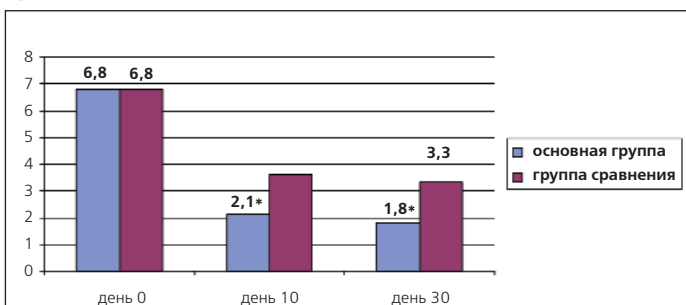


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (данные представлены в формате Me – 25%; 75%)

\* отличие от группы сравнения:  $p < 0,05$  по критерию Вилкоксона

тов с алкогольной ПНП, группа сравнения – 10 пациентов с диабетической ПНП и 8 пациентов с алкогольной ПНП. Все пациенты получали общепринятую этиопатогенетическую терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и национальными рекомендациями лечения ПНП. Больные с СД получали соответствующую диету и сахароснижающие препараты в стабильных дозировках. Помимо этого всем пациентам проводилась неспецифическая нейротропная и метаболическая терапия, включавшая пентоксифиллин внутривенно капельно и ипидакрин внутримышечно. С целью купирования невропатического болевого синдрома назначались карбамазепин и amitriptilin внутрь. Прием антиконвульсантов и антидепрессантов рекомендовалось продолжить после выписки из стационара. Пациенты основной группы дополнительно получали комплекс витаминов группы В в виде препарата Нейробион. Во время пребывания в стационаре препарат вводился внутримышечно по 1 ампуле ежедневно в течение 9 дней, затем перорально по одной таблетке 3 р./день в течение 3-х недель.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по окончании курса стационарного лечения – на 9-й день терапии и через месяц от начала терапии – на 30-й день. Динамика болевого синдрома оценивалась по шкале DN4 и визуальной аналоговой шкале. Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту и выраженности болевого синдрома.

#### Результаты исследования

После проведенного лечения пациенты основной группы отметили более выраженный анальгезирующий эффект уже через 9 дней, хотя достоверное уменьшение болевого синдрома имелось в обеих группах (рис. 1). По опроснику DN4 также было отмечено достоверное уменьшение уровня невропатической боли на 9-й и 30-й дни лечения.

Наибольшая эффективность отмечена в отношении жгучих и приступообразных болей. При этом число пациентов, ощутивших снижение интенсивности боли не менее чем на 50%, было существенно выше в основной группе (рис. 2). При повторном осмотре через месяц в основной группе наблюдалось нарастание эффекта. Слабая выраженность динамики в течение месяца в группе сравнения может быть объяснена отсроченностью действия антидепрессанта.

При повторном проведении электронейромиографии существенной динамики не обнаруживалось, что согласуется с современной концепцией анальгезирующего эффек-

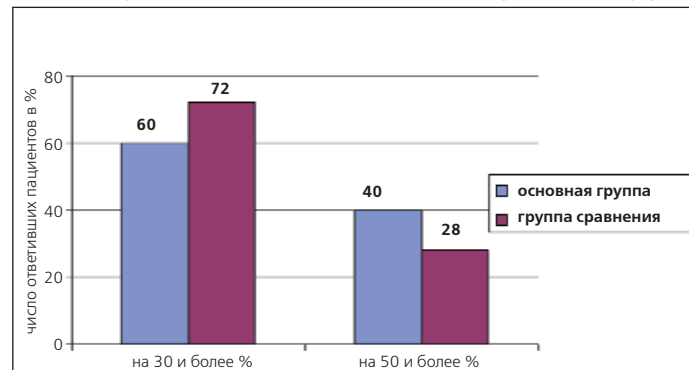


Рис. 2. Частота уменьшения боли по меньшей мере на 30 и 50% в группах

та витаминов группы В, основанного не только на их нейрометаболическом действии, но в большей степени на ингибировании ноцицептивных и активировании антиноцицептивных механизмов невропатической боли. Следует отметить, что вариант хронической алкогольной ПНП с преимущественно аксональным поражением, имевший место у наблюдавшихся пациентов, чаще бывает токсического характера и, как правило, не связан с дефицитом тиамина, что также позволяет говорить о самостоятельном обезболивающем эффекте препарата Нейробион.

### Заключение

Таким образом, применение комплексного препарата Нейробион, содержащего витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, в дополнение к терапии при болевых ПНП существенно уменьшает болевой синдром. С учетом экспериментальных и многочисленных клинических данных, подтверждающих влияние комплекса витаминов группы В на патогенез невропатической боли, его можно считать эффективным средством повышения качества лечения пациентов с болевыми полиневропатиями.

### Литература

1. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство // М.: Медицинское информационное агентство. 2016. 486 с. [Levin O.S. Polinevropatii. Klinicheskoe rukovodstvo // M.: Medicinskoe infomacionnoe agentstvo. 2016. 486 s. (in Russian)].
2. Hughes R.A. Clinical review: peripheral neuropathy // BMJ. 2002. Vol. 324(7335). P.466–469.
3. Левин О.С. Лечение болевого синдрома при полиневропатиях // Трудный пациент. 2007. №5. С.3–6 [Levin O.S. Lechenie bolevoogo sindroma pri polinevropatijah // Trudnyj pacient. 2007. №5. S.3–6 (in Russian)].
4. Dworkin R.H. Advances in neuropathic pain // Arch. Neurol. 2003. Vol. 60. P.1524–1534.
5. Саковец Т.Г., Богданов Э.И. Болевые нейропатии: этиология, патогенез, клинические проявления // Практическая медицина. 2013. №1–2. С.96–101 [Sakovec T.G., Bogdanov Je.I. Bolevyje nejropatii: jetiologija, patogenez, klinicheskie pojavlenija // Prakticheskaja medicina. 2013. №1–2. S.96–101 (in Russian)].
6. Baron R., Tolle T.R., Gockel U. et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms // Pain. 2009. Vol. 146. P.34–40.
7. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // European Journal of Neurology. 2010. Vol. 17. P.1113–1123.
8. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 3. P. CD004573.
9. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЭСС. 2012. 568 с. [Danilov A.B., Danilov A.I.B. Upravlenie bol'ju. Biopsihosocial'nyj podhod. M.: AMM PRESS. 2012. 568 s. (in Russian)].
10. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике // Международный неврологический журнал. 2008. №2. С.89–93 [Luckyj I.S., Ljutikova L.V., Luckij E.I. Vitaminy gruppy V v nevrologicheskoj praktike // Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2008. №2. S.89–93 (in Russian)].
11. Chopra K., Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities // Br.J.Clin. Pharmacol. 2012. Vol. 73(3). P.348–362.
12. Peters T.J., Kotowicz J., Nyka W. et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomized controlled trial // Alcohol Alcohol. 2006. Vol. 41(6). P.636–642.
13. Talaei A., Siavash M., Majidi H. et al. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // Int. J. Food Sci Nutr. 2009. Vol. 60 (Suppl 5). P.71–76.
14. Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications // Curr. Diabetes Rev. 2005. Vol. 1(3). P.287–298.
15. Ковражкина Е.А. Демиелинизирующие формы полинейропатий у пациентов с сахарным диабетом и хронической алкогольной интоксикацией // Журнал неврологии и психиатрии. 2012. №5. С.41–45 [Kovrazhkina E.A. Demielinizirujushhie formy polinevropatij u pacientov s saharnym diabetom i hronicheskoj alkogol'noj intoksikaciej // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2012. №5. S.41–45 (in Russian)].
16. Данилов А.Б. Витамины группы В: альтернатива стандартным анальгетикам? // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2011. №1. С.3–6 [Danilov A.B. Vitaminy gruppy V: al'ternativa standartnym anal'getikam? // Jekfektivnaja farmakoterapija. Nevrologija i psihiatrija. 2011. №1. S.3–6 (in Russian)].
17. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Применение препарата нейробион в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии. 2015. №9. С.56–60 [Kamchatnov P.R., Umarova H.Ja., Chugunov A.V. Primenenie preparata nejrobion v nevrologicheskoj praktike // Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2015. №9. S.56–60 (in Russian)].

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

**Ж**урнал «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.legmed.ru](http://www.legmed.ru). При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и 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 адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)

# Клиника, диагностика и терапия некоторых туннельных синдромов верхних конечностей

Профессор Н.В. Пизова

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

## РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные взгляды на клинику, диагностику и комплексное консервативное лечение туннельных мононевропатий верхних конечностей в остром периоде. Наиболее детально рассмотрены туннельный синдром пронатора, синдром переднего межкостного нерва предплечья, запястного канала, канала Гийона, кубитального канала. Представлены собственные данные о частоте встречаемости различных туннельных синдромов верхних конечностей среди 68 пациентов. На материале 60 пациентов с электрофизиологическими и клиническими критериями впервые выявленной туннельной невропатии срединных нервов на уровне карпального канала без прямой травмы верхних конечностей в анамнезе показаны основные клинические проявления данной патологии, общие и местные факторы риска их развития. Описаны основные виды лечебных мероприятий. В основе лечения туннельных синдромов лежит консервативная терапия, целью которой является декомпрессия нервного ствола и восстановление его функций. Первая и принципиально важная задача, стоящая перед врачом, – максимально быстрое и эффективное купирование боли. Препаратами выбора при необходимости обезболивания являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), например хорошо себя зарекомендовавший нимесулид (Найз®).

**Ключевые слова:** туннельные синдромы, факторы риска, клиника, диагностика, лечение, НПВП, нимесулид.

**Для цитирования:** Пизова Н.В. Клиника, диагностика и терапия некоторых туннельных синдромов верхних конечностей // РМЖ. 2017. № 21. С. 1548–1552.

## ABSTRACT

Clinic, diagnostics and therapy of some tunnel syndromes of the upper limbs

Pizova N.V.

Yaroslavl State Medical University

The article presents the modern views on the clinic, diagnostics and complex conservative treatment of tunnel mononeuropathies of the upper limbs in the acute period. The detailed information is given about the pronator tunnel syndrome, the anterior interosseous nerve syndrome, carpal tunnel syndrome, the Guyon tunnel syndrome and cubital tunnel syndrome. The author presents her own data on the frequency of occurrence of various tunnel syndromes of the upper limbs among 68 patients. There are also the results of examination of 60 patients with electrophysiological and clinical criteria of the newly diagnosed neuropathy of the median nerves at the level of the carpal canal without a direct trauma of the upper limbs in the history, the main clinical manifestations of this pathology, general and local risk factors of their development. The main types of treatment are described. The treatment of tunnel syndromes is based on conservative therapy, the purpose of which is the decompression of the nerve trunk and restoration of its functions. The first and fundamentally important task for the doctor is the fastest and most effective relief of pain. The drugs of choice in this case are non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as the well-proven nimesulide (Nise®).

**Key words:** tunnel syndromes, risk factors, clinic, diagnosis, treatment, NSAID, nimesulide.

**For citation:** Pizova N.V. Clinic, diagnostics and therapy of some tunnel syndromes of the upper limbs // RMJ. 2017. № 21. P. 1548–1552.

Заболевания периферической нервной системы являются в настоящее время социально значимой проблемой. Туннельные невропатии – поражения периферической нервной системы – достаточно часто встречаются в клинической практике [1]. Туннельные невропатии составляют 1/3 от заболеваний периферической нервной системы. В литературе описано более 30 форм туннельных невропатий [2]. Туннельным синдромом (син.: туннельная невропатия, компрессионно-ишемическая невропатия, ловушечная невропатия, капканый синдром) принято обозначать комплекс клинических проявлений (чувствительных, двигательных и трофических), обусловленных сдавлением, ущемлением нерва в узких анатомических пространствах (анатомический туннель). Стенками анатомического туннеля являются есте-

ственные анатомические структуры (кости, сухожилия, мышцы), и в норме через туннель свободно проходят периферические нервы и сосуды. Но при определенных патологических условиях канал сужается и возникает нервно-канальный конфликт [3].

На сегодняшний день выявлено множество причин, которые могут привести к развитию компрессионных и компрессионно-ишемических невропатий [4, 5] (табл. 1).

По срокам развития выделяют острые (развиваются в течение от нескольких дней до 4-х недель), подострые (развиваются в течение нескольких недель) и хронические, в т. ч. рецидивирующие (развиваются в течение нескольких месяцев или лет), туннельные невропатии [6].

Основные туннельные невропатии верхних конечностей представлены в таблице 2 [7, 8].

**Данные исследований**

По нашим данным, среди 68 пациентов, обратившихся с диагнозом «туннельная невропатия», карпальный туннельный синдром имел место в 70,6% случаев (n=48), кубитальный туннельный синдром – в 19,1% (n=13), туннельная невропатия срединного нерва на уровне круглого пронатора – в 4,4% (n=3), синдром ложа Гийона – в 2,9% (n=2), туннельная невропатия глубокой ветви лучевого нерва на уровне аркады Фрозе – в 1,5% (n=1) и компрессионная невропатия срединного нерва в нижней трети плеча – в 1,5% (n=1).

**Невропатия срединного нерва и его ветвей:** на плече нерв может быть сдавлен шпорой, расположенной на внутренней поверхности плечевой кости на 5–6 см выше медиальной надмыщелки плечевой кости. Симптоматика – поражение основного ствола срединного нерва. В верхней трети предплечья срединный нерв может сдавливаться при его прохождении через круглый пронатор.

Туннельный синдром пронатора определяется как сдавление срединного нерва в верхней трети предплечья в фиброзно-мышечном канале, образованном локтевой и плечевой головками круглого пронатора, а также как перегиб и трение нерва при прохождении фиброзной аркады в проксимальной части поверхностного сгибателя пальцев, имеющие место при повторных форсированных пронаторных движениях с одновременным сгибанием пальцев [9–12]. Термин «пронаторный синдром» был впервые использован Н. Seyffarth в 1951 г. для описания компрессионной невропатии срединного нерва на проксимальном уровне предплечья [13]. Причиной служит хроническая профессиональная, бытовая или спортивная травма, вызываемая обычно

повторяющейся напряженной пронацией предплечья и кисти и сопровождающаяся одновременным напряженным сгибанием пальцев руки (например, при пользовании отверткой, при выжимании белья). Такие алгоритмы движений часто встречаются у музыкантов (пианистов, скрипачей, флейтистов и особенно часто – у гитаристов), стоматологов, спортсменов. Кроме того, пронаторный синдром может быть обусловлен повторяющимся продолжительным давлением на ладонную поверхность верхней трети предплечья. Основная жалоба при пронаторном синдроме – боль в области верхней половины ладонной поверхности предплечья, иррадиирующая дистальнее по предплечью. Боль усиливается при работе и уменьшается или проходит в покое. При пальпации выявляется локальная боль в зоне круглого пронатора (ладонная поверхность верхней трети предплечья), в этой же зоне вызывается симптом Тинеля. Классический пронаторный туннельный синдром представляет собой парестезии по ходу срединного нерва и боль в проксимальном предплечье с минимальной слабостью. Его можно спутать с наиболее часто диагностированным карпальным туннельным синдромом, поскольку клиническая картина может быть очень похожей [14–16]. Отсутствие ночной боли и снижение чувствительности по ходу ладонной кожной ветви срединного нерва могут быть полезны при разграничении этих двух синдромов [11].

Синдром переднего межкостного нерва предплечья. Нерв является чисто двигательным ответвлением срединного нерва и обычно отходит от последнего несколько дистальнее круглого пронатора. Место компрессии переднего межкостного нерва предплечья связано с наличием патоло-

**Таблица 1. Основные причины, ведущие к развитию компрессионных и компрессионно-ишемических невропатий**

Травмы	Длительная микротравматизация вследствие профессиональной деятельности, занятий спортом
Особенности анатомического строения	Наличие узких каналов, сухожильных перетяжек, костных отростков
Наследственные и врожденные аномалии	Добавочные мышцы, добавочные ребра, фиброзные тяжи, костные шпоры и др.
Эндокринопатии	Гипотиреоз, акромегалия, сахарный диабет
Гормональные изменения	Гормональная контрацепция, мено- и андропауза, беременность и лактация
Дисметаболические состояния	Атеросклероз, алиментарное голодание, в т. ч. лечебное, гиповитаминоз (витамины группы В, РР и др.), атрофия подкожной жировой клетчатки различной этиологии и др.
Системные заболевания	Ревматоидный артрит, подагра, системная красная волчанка, узелковый полиартериит
Болезни крови	Миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональные гаммапатии и др.
Инфекции	Туберкулез, сифилис, дифтерия, СПИД, ботулизм, паратиф, корь, лепра и др.
Опухоли любой локализации, паранеопластические процессы	
Врожденная генетически детерминированная восприимчивость периферических нервов к различным неблагоприятным факторам	

**Таблица 2. Основные туннельные невропатии верхних конечностей**

Туннельный синдром	Поврежденный нерв
Синдром запястного канала	Компрессия срединного нерва
Синдром круглого пронатора	Компрессия срединного нерва в верхней трети предплечья в фиброзно-мышечном канале
Синдром супракондиллярного отростка плеча	Невропатия срединного нерва в нижней трети плеча в непостоянном «надмыщелковом кольце»
Синдром канала Гийона	Сдавление глубокой ветви локтевого нерва
Синдром кубитального канала	Компрессия локтевого нерва под коллатеральной связкой
Синдром супинатора	Перегиб и сдавление, а также трение задней (глубокой) ветви лучевого нерва
Синдром спирального канала	Компрессия лучевого нерва в спиральном канале
Радиальный туннельный синдром запястья	Компрессионная невропатия поверхностной ветви лучевого нерва
Компрессионно-тракционная невропатия пальцевых (межпальцевых) нервов руки на уровне метакарпофалангеальных сочленений в интермета-карпальных тоннелях	
Невропатия мышечно-кожного нерва при микротравматизации сухожилием двуглавой мышцы плеча	

гических тканевых масс, локализованных на расстоянии около 6–8 см от наружного надмыщелка на передней поверхности предплечья [17]. Kilon и Nevin (1952) впервые связали случаи изолированного паралича длинного сгибателя большого пальца и наружной части глубокого сгибателя пальцев с поражением переднего межкостного нерва [18]. Идиопатическая невропатия переднего межкостного нерва (синдром Кило – Невина) может быть следствием его хронической травматизации (сгибание труб, ношение сумок, письмо в неудобном положении). Основным симптом при этом – парез длинного сгибателя большого пальца. Кроме того, возникает парез глубокого сгибателя среднего пальца. При этом кисть при сгибании пальцев в кулак имеет характерный вид: дистальные фаланги большого, указательного и среднего пальцев оказываются разогнутыми. Специфичной для синдрома является поза большого и указательного пальца при щипковом захвате: дистальные фаланги находятся в положении разгибания, больной не может указательным и большим пальцем сложить букву «О».

**Синдром запястного канала.** Карпальный канал образован удерживателем сгибателей, костями и суставами запястья, покрытыми связками [19, 20]. Срединный нерв в запястном канале разветвляется на конечные чувствительные и двигательные нервы, иннервируя преимущественно ладонную поверхность кожи I, II, III и лучевую половину IV пальцев и мышц тенара. Нередко двигательная ветвь срединного нерва к мышце тенара проходит сквозь толщу удерживателя сгибателя. Эта анатомическая особенность может обусловить избирательное выпадение функций мышц тенара, иннервируемых указательной ветвью, при ее сдавлении (чувствительность при этом не нарушается). Распространенность карпального туннельного синдрома варьирует от 1–5% среди населения в целом и до 14,5% среди конкретных профессиональных групп [21–23]. Результаты исследований показывают, что частота карпального туннельного синдрома у женщин составляет 1,5 на 1000 по сравнению с 0,5 на 1000 у мужчин [24]. В Великобритании в 2000 г. ежегодная стандартизованная частота развития карпального туннельного синдрома на 100 000 человек составляла 87,8 для мужчин и 192,8 для женщин [25]. Пик заболеваемости среди женщин приходится на возраст 45 лет – 54 года. Напротив, заболеваемость у мужчин увеличивается с возрастом [26, 27]. Клиническая картина характеризуется преимущественно ночным и утренним болезненным онемением пальцев рук. Чаше онемение локализуется в I, II, III пальцах, иногда во всех [20, 28]. Реже наблюдаются боли в пальцах и кистях, иногда распространяющиеся на предплечья, плечи и даже на шею. У подавляющего числа больных поднятие рук вверх усиливает симптомы болезни, а опущенное положение рук уменьшает их (тест поднятия конечностей – элевационный). Перкуссия ствола срединного нерва пораженной руки на уровне лучезапястного сустава вызывает иррадиирующие в пальцы боли (симптом Тинеля). Часто проявляется положительный симптом Фалена, особенно часто возникают парестезии в среднем пальце. В поздних стадиях выявляется атрофия тенара, ослабевают короткая отводящая мышца и мышца, противопоставляющая большой палец, что проявляется уменьшением силы сдавления между большим и указательным пальцами [29–31].

По нашим данным, при обследовании 60 пациентов с электрофизиологическими и клиническими критериями впервые выявленной туннельной невропатии срединных нервов на уровне карпального канала без прямой травмы

верхних конечностей в анамнезе односторонний карпальный туннельный синдром наблюдался в 40% (n=24), двусторонний – в 60% (n=36). Средний возраст пациентов составил  $43 \pm 8,2$  года. Достоверные признаки стойкой и эпизодической невропатической боли имели место в 63% (n=38) случаев, из которых в 26% (n=16) отмечались постоянные ощущения невропатической боли и в 36% (n=22) – эпизодические боли. Были выделены 3 группы пациентов: 1-я группа (n=16) – пациенты с клинико-электрофизиологическими критериями карпального туннельного синдрома и симптомами стойкой невропатической боли, возникающей в зоне иннервации срединного нерва; 2-я группа (n=22) – пациенты с карпальным туннельным синдромом и эпизодическими невропатическими болями; 3-я группа (n=22) – пациенты с карпальным туннельным синдромом без признаков невропатической боли, при сохранении онемения и парестезии в зоне чувствительной иннервации срединного нерва. Все пациенты обследовались однократно и не получали специфического местного и общего лечения до обследования (имел место впервые выявленный карпальный туннельный синдром). Среди факторов риска согласно классификации Ю.Э. Берзиньш (1989) [32] выделены общие (системные) и местные факторы (табл. 3). Среди пациентов 1-й группы выявлены в 25% (n=4) случаев воспалительные изменения окружающих тканей (артриты, тендовагиниты), в остальных группах такие случаи не зарегистрированы.

**Невропатия локтевого нерва и его ветвей.** Есть две потенциальные области, где локтевой нерв может подвергаться сдавлению: в области локтевого сустава и на запястье (канал Гийона).

**Таблица 3. Общие и местные факторы риска развития туннельных невропатий**

Признак	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=22)	3-я группа (n=22)
<i>Общие факторы</i>			
Мужчины	31,2% (n=5)	45% (n=10)	40% (n=9)
Женщины	68,8% (n=11)	55% (n=12)	59% (n=13)
Возраст	50,2 года	42,3 года	46,7 года
Сахарный диабет	56,2% (n=9)*	31,8% (n=7)	22,7% (n=5)*
Избыточная масса тела	75% (n=12)	77,2% (n=17)	59,0% (n=13)
Вертеброгенный фактор (или синдром двойного сдавления)	93,7% (n=15)*	72% (n=16)	45,4% (n=10)*
<i>Местные факторы</i>			
Перенапряжение мышечно-связочного аппарата кисти	87,5% (n=14)	90,9% (n=20)	86,3% (n=19)
Ревматоидный артрит	25% (n=4)	4,5% (n=1)	–
Воспалительные изменения окружающих тканей (артроз, тендовагинит)	25% (n=4)	–	–
<i>Сочетание факторов</i>			
Избыточный вес + сахарный диабет	50% (n=8)**	22,7% (n=5)	9% (n=2)
Ревматоидный артрит + избыточная масса тела + вертеброгенный фактор	18,7% (n=3)	–	–

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$



**Кубитальный туннельный синдром** – вторая по распространенности компрессионная невропатия верхней конечности [33, 34]. Уровень заболеваемости – 25 случаев на 100 000 человеко-лет [35, 36], и у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин [37]. Многие пациенты становятся нетрудоспособными в связи с болью, парестезиями и мышечной слабостью [38–42], что создает значительную экономическую нагрузку. Компрессия локтевого нерва на уровне локтевого сустава может локализоваться в двух типичных местах: в канале локтевого нерва (кубитальный канал), образованном бороздой локтевого нерва, расположенной позади медиального надмыщелка плеча, и фиброзной пластинкой, натянутой между медиальным надмыщелком плеча и локтевым отростком, и в месте выхода локтевого нерва из кубитального канала, где он сдавливается фиброзной аркой, натянутой между двумя головками локтевого сгибателя запястья [43, 44]. Продолжительное сдавление локтевого нерва, возникающее при длительном постельном режиме (особенно у больных в бессознательном состоянии), нередко приводит к невропатии локтевого нерва в связи со сдавлением его ствола между рукой и краем кровати. Длительное пользование телефоном приводит к дисфункции локтевого нерва. Ранним признаком невропатии являются парестезии, боль или зуд по локтевому краю кисти, в V и локтевой половине IV пальца. Пальпация и перкуссия ствола локтевого нерва на уровне локтевого сустава сопровождаются его болезненностью и парестезиями в зоне иннервации локтевого нерва на кисти. По мере развития болезни возникают двигательные расстройства, проявляющиеся слабостью отведения и приведения V и IV пальцев, типичным положением пальцев рук по типу когтистой кисти, атрофией мышц гипотенара и межкостных мышц, особенно первой межкостной мышцы. В диагностике используют тест Тинеля: при поколачивании молоточком над областью прохождения нерва в области медиального надмыщелка возникает боль в латеральной части плеча, иррадирующая в безымянный палец и мизинец; тест с резким сгибанием локтя, когда появляются парестезии в безымянном пальце и мизинце; тест Питра, когда, положив руку ладонью на стол, больной не может привести последние два пальца к средней линии и не в состоянии поцарапать стол ногтем мизинца [45, 46].

**Синдром ложа Гийона.** Jean Casimir Félix Guyon описал этот туннельный синдром запястья в 1861 г. [47]. В подавляющем большинстве случаев синдром ложа Гийона об-



Рис. 1. Туннельный синдром канала Гийона

**Найз®** 

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

**150.000.000**

упаковок препарата

**Доверие,  
основанное  
на опыте**



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

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

условлен хронической профессиональной, бытовой или спортивной травматизацией ладонной ветви локтевого нерва на уровне лучезапястного сустава и кисти: велосипедный (мотоциклетный) паралич, развивающийся от сдавления локтевого нерва ручками руля, давление рабочими инструментами, длительное пользование костылем. Другими причинами туннельного синдрома Гийона являются анатомические аномалии, ревматоидный артрит, мышечные аномалии, опухоли, патология локтевого нерва, беременность и др. [48–56]. Синдром Гийона проявляется болью и парестезиями в зоне иннервации ладонной ветви локтевого нерва, слабостью приведения и отведения V и IV пальцев кисти. В поздней стадии болезни возникает атрофия гипотенара и межкостных мышц (рис. 1). При ущемлении ладонной ветви локтевого нерва в ложе Гийона, в отличие от компрессии локтевого нерва на уровне локтевого сустава, сохраняется чувствительность в зоне иннервации тыльной ветви локтевого нерва на локтевой половине тыльной поверхности кисти [57, 58].

### Лечение

Лечение туннельного синдрома канала Гийона может быть консервативным и хирургическим. В основе лечения туннельных синдромов лежит консервативная терапия, направленная на декомпрессию нервного ствола и восстановление его функций. Патогенетическая терапия включает применение дегидратирующих препаратов, лекарственных средств, улучшающих микроциркуляцию в периферических сосудах, препаратов для усиления регенерации нервных волокон и улучшения проведения возбуждения в нервно-мышечных синапсах [59]. Также применяются физиотерапевтические методы, акупунктура, лечебная физкультура. Как правило, пациенты с мягкими симптомами, недлительным течением заболевания выбирают консервативные методы, такие как шинирование, глюкокортикостероиды, модификация двигательной активности, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), диуретики, витамины группы В, анальгетики (габапентин), венотоники, нейрометаболические средства (препараты альфа-липоевой кислоты), антигипоксанты, антиоксиданты и др. Радикальный метод лечения туннельных невропатий – оперативное вмешательство (рассекаются окружающие нерв ткани, проводится пластика канала) – проводится при неэффективности консервативных методов, наличии грубых неврологических нарушений, быстром прогрессировании симптоматики, частых рецидивах [31, 60–62].

Первая и принципиально важная задача, стоящая перед врачом, – максимально быстрое и эффективное купирование боли. НПВП являются препаратами выбора при необходимости обезболивания. Нимесулид (Найз®) – широко применяемый препарат из группы НПВП. Молекула нимесулида обладает «щелочными» свойствами, что затрудняет ее проникновение в слизистую верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), существенно снижая вероятность контактного раздражения. С другой стороны, благодаря своим химическим свойствам нимесулид может легко проникать и накапливаться в очагах воспаления (например, в воспаленном суставе) в концентрации, большей, чем в плазме крови [63, 64]. Данные о лучшей переносимости нимесулида по сравнению с другими НПВП получены в ряде исследований. F. Bradbury оценил частоту осложнений со стороны ЖКТ при использовании в реальной кли-

нической практике диклофенака (n=3553), нимесулида (n=3807) и ибупрофена (n=1470). Большая часть больных (77,8%) получали НПВП не более 14 дней. Оказалось, что суммарная частота гастроинтестинальных осложнений при использовании нимесулида не отличалась от таковой при применении ибупрофена (8,1 и 8,6%), но была существенно меньше в сравнении с диклофенаком (2,1%;  $p < 0,05$ ) [65]. A. Conforti A. et al. оценили число сообщений о серьезных нежелательных эффектах, связанных с приемом различных НПВП. В ходе этого исследования было проанализировано 10 608 подобных сообщений. Согласно полученным данным, нимесулид вызывал серьезные осложнения со стороны ЖКТ в 2 раза реже, чем иные НПВП. Число осложнений, связанных с этим препаратом, составило 10,4%, в то время как с диклофенаком – 21,2%, кетопрофеном – 21,7%, пироксикамом – 18,6% [66].

Таким образом, нимесулид (Найз®) – препарат с весьма благоприятным сочетанием анальгетического, противовоспалительного действия и хорошей переносимости. Риск развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида суммарно ниже, чем при применении традиционных (неселективных) НПВП. Поэтому нимесулид представляется препаратом выбора лечения различных болевых синдромов. Важнейшим фактором, определяющим целесообразность использования препарата Найз® в нашей стране, служит финансовая доступность, что имеет принципиальное значение при длительном применении НПВП для социально незащищенных групп пациентов.

Весьма эффективным и приемлемым для большинства видов туннельных невропатий методом лечения является блокада с введением анестетика (новокаина) и гормона (гидрокортизона) в область ущемления. Эффективным способом уменьшения боли и воспаления является электрофорез, фонофорез с димексидом и другими анестетиками.

К хирургическому лечению обычно прибегают, когда исчерпаны другие возможности оказания помощи пациенту. В то же время по определенным показаниям целесообразно сразу предложить пациенту хирургическое лечение. Хирургическое вмешательство обычно заключается в освобождении нерва от сдавления, «реконструкции туннеля».

### Литература

- Assmus H., Antoniadis G., Bischoff C. Carpal and cubital tunnel and other, rarer nerve compression syndromes // Dtsch Arztebl Int. 2015. Vol. 112(1–2). P. 14–25.
- Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2005. 495 с. [Levin O.S. Polyneuropathies. M.: MIA, 2005. 495 s. (in Russian)].
- Аль-Замиль М.Х. Карпальный синдром // Клиническая неврология. 2008. №1. С. 41–45 [Al'-Zamil' M.H. Karpal'nyj sindrom // Klinicheskaja nevrologija. 2008. №1. S. 41–45 (in Russian)].
- Лобзин В.С. Туннельные компрессионно-ишемические невропатии. Л.: Медицина. 1984. 298 с. [Lobzin V.S. Tunnel'nye kompressionno-ishemicheskie nevropatii. L.: Medicina. 1984. 298 s. (in Russian)].
- Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). М.: МЕДпресс-информ. 2009. 672 с. [Popeljanskij Ja.Ju. Ortopedicheskaja nevrologija (vertebrenevrologija). M.: MEDpress-inform. 2009. 672 s. (in Russian)].
- Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на мононевропатії. Наказ МОЗ України від 13.06.2008 №317 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нейрохірургія» // Український нейрохірургічний журнал. 2008. №3. С.97–100 [Klinichnij protokol nadannja medichnoi dopomogi hvorim na mononejropatii. Nakaz MOZ Ukraїni vid 13.06.2008 №317 «Pro zatverdzhennja klinichnih protokoliv nadannja medichnoi dopomogi za special'nistju «Nejrohirusgija» // Ukraїn's'kij nejrohirusgichnij zhurnal. 2008. №3. S.97–100 (in Russian)].
- Баринов А.Н. Тоннельные невропатии: обоснование патогенетической терапии // Врач. 2012. №4. С. 31–37 [Barinov A.N. Tonnel'nye nevropatii: obosnovanie patogenecheskoj terapii // Vrach. 2012. № 4.S. 31–37 (in Russian)].

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

# Лечение неспецифической боли в спине

К.м.н. А.Н. Баринов<sup>1,2</sup>, Д.О. Рожков<sup>1,2</sup>, К.А. Махинов<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

<sup>2</sup>Межрегиональная Ассоциация Специалистов Паллиативной и Интервенционной Медицины, Москва

<sup>3</sup>АНО «Академия Интервенционной Медицины», Москва

## РЕЗЮМЕ

Неспецифическая боль в спине продолжает оставаться одной из ведущих причин финансово-экономических затрат в развитых странах. Международные рекомендации по лечению этого заболевания существенно изменились за последние 30 лет. Комплексный персонализированный подход к лечению пациента с болью в спине требует выбора максимально безопасных и недорогих методов профилактики, лечения и реабилитации. В данной статье подробно рассматриваются методы лечения острой, подострой и хронической боли в спине. Особое внимание уделяется анальгетической терапии начиная от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов и «симптом-модифицирующих препаратов медленного действия» (Терафлекс®) до методов интервенционной терапии.

**Ключевые слова:** неспецифическая боль в спине, спондилоартроз, фасеточный синдром, дисфункция крестцово-подвздошного сочленения, малоинвазивное лечение, интервенционная терапия.

**Для цитирования:** Баринов А.Н., Рожков Д.О., Махинов К.А. Лечение неспецифической боли в спине // ПМЖ. 2017. № 21. С. 1553–1560.

## ABSTRACT

Treatment of nonspecific back pain

Barinov A.N.<sup>1,2</sup>, Rozhkov D.O.<sup>1,2</sup>, Makhinov K.A.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>2</sup>Interregional Association of Specialists in Palliative and Interventional Medicine, Moscow

<sup>3</sup>Academy of Interventional Medicine, Moscow

Nonspecific back pain is still one of the main causes of financial and economic costs in developed countries. International recommendations for the treatment of this disease have been changed significantly over the past 30 years. A comprehensive personalized approach to treating a patient with the back pain requires the selection of the most safe and inexpensive methods of prevention, treatment and rehabilitation. In this article, the treatment of acute, subacute and chronic back pain is discussed in detail. In such patients the particular attention is given to analgesic therapy, ranging from the appointment of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants and "symptom-modifying drugs of slow action" (Teraflex®), before the application of interventional therapy.

**Key words:** nonspecific back pain, spondylarthrosis, facet syndrome, SI joint dysfunctions, minimally invasive treatment, interventional therapy.

**For citation:** Barinov A.N., Rozhkov D.O., Makhinov K.A. Treatment of nonspecific back pain // PMJ. 2017. № 21. P. 1553–1560.

## Эпидемиология и причины неспецифической боли в спине

В XXI в. боль в спине заняла лидирующее место среди причин потери трудоспособности и экономических затрат (по таким показателям, как частота, распространенность и количество лет, прожитых с нарушенным здоровьем), обогнав 300 других заболеваний в исследовании глобального бремени болезней в 188 странах мира с 1990 по 2013 г., тогда как еще 27 лет назад находилась на 105-м месте [1]. Боли в поясничном отделе позвоночника возникают ежегодно у 36% населения, регрессируют в 54–90% случаев и рецидивируют вновь в течение года у 24–80% пациентов [2]. Наиболее часто впервые боль в спине возникает после 30 лет, распространенность этого недуга с возрастом экспоненциально возрастает, но после 65 лет снижается.

Установленными медицинскими факторами хронизации боли являются: интенсивность и длительность боли, количество источников боли и их распространенность, тяжесть структурных повреждений, неоптимальное лечение, коморбидные заболевания (отягощающие соматический статус пациента), злоупотребление психоактивными веще-

ствами, курение, ожирение и нарушения сна. К социодемографическим факторам хронизации боли относятся: низкий уровень доходов и образования, отсутствие работы или неудовлетворенность работой, низкий уровень социальной поддержки и сниженная физическая активность. Существуют психологические факторы риска перехода острой боли в хроническую: высокие уровни стресса, тревоги и депрессии; неадекватные стратегии преодоления боли (избегание) и катастрофизация, а также низкая самооценка [3].

В подавляющем числе случаев острая и хроническая боль в спине является «доброкачественным» состоянием, и большинство пациентов не нуждаются в проведении дополнительных инструментальных исследований. В качестве основных источников боли в поясничной области установлены миогенные нарушения (спазм, микротравматизация, ишемия паравертебральных мышц), остеоартроз и дисфункция фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений, и лишь в 5% случаев может иметь значение патология межпозвоночного диска. Остеоартроз фасеточных суставов позвоночника (фасеточный синдром)

может быть одной из причин боли у 15–66% пациентов с болью в спине, и с возрастом этот показатель увеличивается [4, 5]. Дегенеративно-дистрофические изменения фасеточных суставов – довольно распространенная патология в популяции и не всегда сопровождается болевым синдромом, однако, по данным крупного популяционного исследования, в которое вошли 3529 пациентов, КТ-признаки остеоартроза фасеточных суставов были выявлены у 60% мужчин и 67% женщин в возрасте от 40 до 80 лет, при этом исследователями была установлена статистически заметная связь между степенью выраженности остеоартроза фасеточных суставов и наличием боли в спине [6]. Другой частой причиной боли в спине, нередко сочетающейся со спондилоартрозом, является миофасциальный болевой синдром (МФБС), при этом термин «миофасциальная боль» может применяться как в широком значении, включающем все виды мышечной боли, так и в узком, когда облигатно выявление триггерных зон (ТЗ) в мышцах.

### Обследование пациентов с болью в спине

Для неспецифической боли в спине не характерны какие-либо изменения в неврологическом статусе пациента. При нейроортопедическом обследовании пальпаторно определяется болезненность мышц, суставов и связочного аппарата, наличие ТЗ в мышцах. Для диагностики ТЗ минимально необходимым является локальная болезненность в пределах пальпируемого тяжа в мышце и воспроизводимость боли при его пальпации. Также необходимо оценивать активные и пассивные движения в шейном, грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника.

### Исследование позвоночника

**Шейный отдел.** В норме в шейном отделе позвоночника ротация составляет  $80^\circ$ , боковые наклоны –  $45^\circ$ , разгибание –  $75^\circ$ , сгибание –  $60^\circ$ . При обследовании пациента с болями в шее и руке полезной может оказаться проба Спурлинга на корешковую компрессию: наклон головы в больную сторону с последующим аксиальным давлением на нее приводит к появлению или усилению иррадиирующей боли и парестезий в руке.

**Грудной отдел позвоночника.** Грудная клетка создает относительно жесткий каркас, ограничивая объем движений в отдельном позвоночном сегменте. В ряде случаев при осмотре выявляется сколиоз в грудном отделе позвоночника. Его локализацию более точно можно определить по вершине дуги (грудной, торако-люмбальный), а направление – по стороне выпуклости. Сколиоз может быть компенсированным (отвес, укрепленный над остистым отростком первого грудного позвонка, проецируется над крестцом) или декомпенсированным (остистый отросток расположен латеральнее крестца). Для дифференциальной диагностики структурного (часто наследственного) и функционального сколиоза, возникающего, например, на фоне «косога таза», применяют тест Адамса. Сидящего или стоящего пациента просят наклониться вперед. Если при выполнении сгибания сколиоз сохраняется в том же месте, где он выявлялся в положении стоя или сидя с прямой спиной, то у пациента имеются грубые изменения, характерные для структурного сколиоза. При грудном сколиозе ротация позвонков может приводить к формированию «грудного горба» на стороне выпуклости сколиоза.

**Пояснично-крестцовый отдел позвоночника.** Сгибание в поясничном отделе позвоночника можно определить с

помощью сантиметровой ленты (тест Шобера). Первая отметка ставится на уровне  $L_5$  позвонка, что примерно соответствует пересечению линии, соединяющей задние верхние подвздошные ости, с линией, соединяющей остистые отростки. Вторая метка ставится на 10 см выше, а третья – на 5 см ниже первой. После этого пациента просят наклониться вперед, не сгибая ног в коленных суставах, и стараться дотянуться кончиками пальцев рук до пола. Увеличение расстояния между верхней и нижней меткой в норме составляет, как минимум, 5 см. Нормальная амплитуда остальных движений в поясничном отделе позвоночника при фиксированных коленных и тазобедренных суставах составляет  $30^\circ$  для разгибания,  $25^\circ$  – для бокового наклона,  $45^\circ$  – для ротации. При люмбоишиалгических синдромах клиническое значение имеет угол подъема прямой ноги (симптом Ласега). Для компрессионной радикулопатии характерно его ограничение от  $30^\circ$  до  $50^\circ$ , иррадиация боли из пояснично-крестцовой области по задненаружной поверхности ноги до пальцев стопы и ее усиление при тыльном сгибании стопы и наклоне головы вперед.

Диагностика дисфункции крестцово-подвздошных сочленений, недоступных для пальпации, неспецифична. Существует несколько ориентировочных нейроортопедических тестов для выявления их патологии. Например, на стороне дисфункции (блокады) сочленения выявляется опущение ягодичной складки и задней верхней ости подвздошной кости. При наклоне вперед за счет укорочения связок крестец увлекает заблокированную половину таза таким образом, что опущенная верхняя ость оказывается выше («феномен опережения», проба Пьедаля), а через 20–30 с за счет релаксации связок вновь происходит опущение заблокированной половины таза. Применяются также тесты, направленные на увеличение нагрузки на крестцово-подвздошные сочленения в виде надавливания на обе боковые половины таза в направлении сверху вниз при положении больного лежа на спине или на половину таза в положении лежа на боку. Оценивается возникновение болезненности в проекции крестцово-подвздошных сочленений. При отсутствии патологии тазобедренного сустава для диагностики крестцово-подвздошного блока используется также феномен Патрика – ограничение и болезненность в проекции крестцово-подвздошного сочленения при пассивной ротации кнаружи бедра согнутой в коленном и тазобедренном суставах ноги (пятка касается области коленного сустава выпрямленной другой ноги).

При неспецифической боли в спине нередко отмечают симптомы неадекватного болевого поведения пациента при обследовании, связанные с наличием у пациента **психологического дистресса**, а не с присутствием объективных неврологических или скелетно-мышечных нарушений. К таким «поведенческим» симптомам отнесено значительное увеличение угла подъема ноги во время оценки симптома Ласега при отвлечении внимания. Последнее не должно быть болезненным, неожиданным или пугающим. Самым простым является наблюдение за пациентом, когда он думает, что не подвергается обследованию: при одевании, раздевании, вставании с кушетки. Если симптом Ласега положителен при стандартном обследовании, всегда следует попытаться проверить его, когда внимание пациента отвлечено.

При болях в шейном отделе позвоночника и в руках симптомами, указывающими на наличие значительной роли психологических факторов в формировании боли и

других проявлений заболевания, являются значительное изменение объема движений при отвлечении внимания, наличие распространенной поверхностной болезненности и неанатомическое распределение чувствительных и двигательных нарушений.

К сожалению, данные нейроортопедического обследования часто остаются маловоспроизводимыми и неспецифичными – фасеточные, миофасциальные болевые синдромы и дисфункция крестцово-подвздошных сочленений нередко являются во многом гомогенными со стороны жалоб и часто имеют «перекрывающиеся» характеристики при клиническом обследовании. Нейровизуализация также не позволяет дифференцировать причины неспецифической боли в спине, поэтому применение рентгенографического обследования и/или томографии при неспецифической боли в спине нецелесообразно. Параклинические методы обследования необходимы при наличии признаков радикулопатии, миелопатии и вторичного характера боли в спине – специфической боли. Только наличие признаков серьезной патологии («красных флажков») может потребовать дополнительного обследования. Так, слабость в мышцах ног, снижение чувствительности в аногенитальной области по типу «седловидной анестезии», тазовые нарушения указывают на наличие компрессии корешков конского хвоста и требуют незамедлительного проведения МРТ или КТ для решения вопроса о необходимости срочного оперативного вмешательства. Отсутствие связи боли с движениями в позвоночнике, сохранение ее в ночное время, наличие в анамнезе недавней травмы позвоночника, злокачественного новообразования, ВИЧ-инфекции, применения глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов, беспричинное снижение веса, лихорадка и гипергидроз, особенно при дебюте боли в возрасте младше 20 и старше 50 лет, требуют проведения дополнительных методов исследования уже при первом обращении пациента с целью исключения причин вторичной (специфической) боли в спине. Ниже приведены «красные флажки» при болях в спине [7].

**«Красные флажки» – признаки серьезной патологии при болях в спине:**

- возраст дебюта боли более 55 лет и менее 20 лет;
- наличие в анамнезе злокачественного новообразования;
  - сохранение боли в покое;
  - значимая недавняя травма в анамнезе;
  - беспричинное снижение веса;
  - отсутствие улучшения через месяц оптимального лечения;
- лихорадка, потливость, сопровождающие болевой синдром;
- болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков;
- наличие ВИЧ-инфекции, употребление внутривенно наркотических веществ в анамнезе, лечение иммуносупрессантами (в частности, кортикостероидами);
  - симптомы поражения спинного мозга (чувствительные расстройства на туловище и в конечностях – «проводниковые нарушения чувствительности», слабость в конечностях, тазовые расстройства);
  - симптомы поражения корешков конского хвоста (нарушение чувствительности в аногенитальной области, тазовые расстройства, слабость в ногах) или отдельных шейных, поясничных и крестцовых корешков (иррадиация боли в руку или ногу, сочетающаяся со снижением силы и на-

рушениями чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка).

Во всех перечисленных случаях необходимы рентгенография соответствующих отделов позвоночника в прямой и боковой проекции, скрининг анализов крови и мочи, а при подозрении на поражение спинного мозга и корешков – МРТ соответствующего отдела позвоночника. При подозрении на остеопороз требуется денситометрия, а при наличии признаков метастатического характера поражения – радиоизотопная скintiграфия и онкопоиск.

## Лечение

**Лечение острой неспецифической боли в спине.** Независимо от этиологических факторов, вызвавших боль в спине, в первую очередь пациенты нуждаются в адекватном **обезболивании** [8]. В патогенезе скелетно-мышечной боли присутствуют элементы воспалительного процесса (в т. ч. протекающего субклинически), стойкое напряжение мышц и вследствие этого нарушение биомеханики. В ряде случаев у пациентов наблюдается недостаточность нисходящих антиноцицептивных механизмов и признаки периферической и центральной сенситизации. Это определяет единый спектр лекарственных средств, которые применяются для лечения скелетно-мышечной боли, независимо от ее этиологии: парацетамол, НПВП и средства, снижающие проявления центральной сенситизации (миорелаксанты, антидепрессанты, канналодомодуляторы, опиоиды).

Ключевым направлением в анальгетической терапии является применение современных **НПВП**, блокирующих выработку медиаторов воспаления – простагландинов за счет ингибирования фермента циклооксигеназы.

Простагландины сенситизируют (повышают чувствительность к раздражению) или, иначе говоря, снижают порог активации первичных афферентных нейронов. Предполагается, что эффект простагландинов обусловлен их действием как на пресинаптические, так и на постсинаптические мембраны первичного афферентного синапса желатинозной субстанции спинного мозга. В пресинаптической мембране вероятно усиление болевого восприятия путем стимуляции высвобождения в спинном мозге возбуждающего нейромедиатора глутамата и нейропептидов (субстанции Р или кальцитонин-ген-связанного пептида) из первичных афферентных терминалей. Следует помнить, что НПВП особенно эффективны на ранних стадиях развития боли в спине. Именно на этом раннем этапе острой и подострой боли с помощью традиционных НПВП возможно воздействовать на выработку периферических медиаторов воспаления. В дальнейшем, когда включаются центральные патофизиологические механизмы боли, монотерапия обычными НПВП, не обладающими центральным действием, перестает быть эффективной. Существование центрального компонента антиноцицептивного действия НПВП, обусловленного подавлением синтеза простагландинов в центральной нервной системе (ЦНС), подтверждается наличием выраженной диссоциации между противовоспалительным и антиноцицептивным эффектами. Для проявления центрального антиноцицептивного действия необходимо попадание НПВП из кровотока в ЦНС. Оптимальной дозировкой молекул препарата в ЦНС препятствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который строго контролирует обмен веществ между кровью и ЦНС. Мера проникновения НПВП в спинной мозг и супраспинальные структуры (про-

цесс, который осуществляется в основном за счет пассивной диффузии молекул НПВП, не связанных с белковыми комплексами плазмы) неодинакова у разных препаратов, что обуславливает их способность подавлять синтез простагландинов в ЦНС и оказывать центральное действие при острых и хронических болевых синдромах [9].

Если НПВП не купируют болевой синдром, то это должно побудить врача пересмотреть тактику лечения и выяснить причины неэффективности НПВП в каждом конкретном случае [7, 10]. Наиболее распространенной причиной является стойкий спазм паравертебральных мышц с формированием порочного круга «боль – спазм – боль», при котором НПВП становятся недостаточно эффективны в качестве монотерапии. Для воздействия на патогенетические механизмы хронизации боли в спине (прежде всего, на мышечный спазм) применяются миорелаксанты (баклосан 10–30 мг/сут, тизанидин 6–12 мг/сут, толперизон 150–450 мг/сут). Основной механизм действия этих препаратов заключается в торможении возбуждения двигательного нейрона в ответ на болевые стимулы и эмоциональный дискомфорт. Альфа-2-адреномиметик тизанидин нормализует повышенный мышечный тонус, блокируя выделение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата в двигательных нейронах переднего рога спинного мозга, а также активирует нисходящие антиноцицептивные влияния голубого пятна ствола мозга. Блокатор натриевых каналов толперизон подавляет ретикулоспинальные растормаживающие воздействия на гамма-мотонейроны, регулирующие тонус мышц. Активатор рецепторов гамма-аминомасляной кислоты баклосан опосредованно воздействует на кальциевые каналы двигательных и чувствительных нейронов спинного мозга, подавляя медленные постсинаптические потенциалы, суммирующиеся в болевые импульсы и повышение тонуса мышц, а также уменьшая возбудимость нейронов лимбической системы и соответственно тревожность пациентов. Таким образом, миорелаксанты оказывают обезболивающее действие, помогая расторможенным отделам нервной системы вернуться в состояние покоя, т. е. стирая «болевою память». Это не только уменьшает выраженность боли при хроническом болевом синдроме, но и предотвращает усиление острой боли и переход ее в хроническую форму. Большое число рандомизированных клинических исследований показало высокую эффективность бензодиазепинов и опиоидов в лечении неспецифической боли в спине, однако высокий риск развития лекарственной зависимости при назначении препаратов этой группы ограничивает их применение. Таким образом, в настоящее время НПВП и миорелаксанты являются препаратами первого выбора в лечении как острой, так и хронической неспецифической боли в спине [11].

При боли в спине, связанной с остеоартрозом межпозвоночных суставов (фасеточным синдромом) и крестцово-подвздошных сочленений, в качестве базисной патогенетической терапии суставной патологии эффективны так называемые «симптом-модифицирующие препараты медленного действия» (SYSADOA), содержащие, в частности, комбинацию глюкозамина и хондроитина сульфата (Терафлекс®). Они также обладают обезболивающим и противовоспалительным действием, но лишены характерных для НПВП побочных эффектов, т. к. механизм противовоспалительного действия глюкозамина не связан с подавлением синтеза простагландинов, а обусловлен блокированием ядерного фактора каппа-В (NF-κB), инициирующего

распад хрящевой ткани. В настоящее время установлено, что глюкозамин и хондроитин обладают благотворным действием при дегенерации хрящевой ткани. Неспособность хрящевых клеток производить полноразмерные и в достаточном количестве внеклеточные матричные молекулы может быть спровоцирована возрастной дифференциацией, сопровождающейся сбоями в активности специфических гликозил- и/или сульфотрансфераз, которые участвуют в синтезе протео- и гликозаминогликанов (ГАГ). С другой стороны, пониженное поступление питательных субстратов к хрящевым клеткам может привести к сниженной выработке протеогликанов и дегенерации диска, в основном вызванным сокращением количества прекурсоров, которые клетка обычно вырабатывает сама для поставки к ее собственному «производству» протеогликанов, комплексу Гольджи. Прием ГАГ и протеогликанов, например глюкозамина и хондроитина, может помочь при условии, если будет поступать достаточное количество и они будут достигать комплекса Гольджи хрящевых клеток. Глюкозамин и хондроитин также могут защищать хрящевые клетки, предотвращая разрушение матрикса. При пероральном применении глюкозамин и хондроитин хорошо перевариваются в ЖКТ и проникают до суставного хряща и межпозвоночных дисков, где при условии достаточной концентрации они могут оказать защитное действие для хрящевых клеток и, вполне возможно, выполнить регенеративную функцию. В результате серии исследований установлено, что терапевтическими дозами, при которых происходит подавление катаболических и стимуляция анаболических процессов, является суточная доза 1500 мг для глюкозамина и не менее 800 мг для хондроитина [12]. Применение SYSADOA (Терафлекс® 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата в дозе 1 капсула 3 р./сут в течение 3-х недель, далее по 1 капсуле 2 р./сут в течение 3–6 мес.) при хронической боли в спине приводит к медленному, в течение 2–3-х месяцев, снижению интенсивности болевого синдрома и улучшению неврологической симптоматики у 75% пациентов, у 20% – к уменьшению интенсивности болевого синдрома с прогрессивным снижением потребности в дополнительных анальгетиках (НПВП) в первый же месяц лечения [13]. Основанием для рекомендации SYSADOA служат результаты многолетнего безопасного и успешного применения при остеоартрозе (уровень доказательности 1А) и общность воспалительно-дегенеративных процессов, происходящих в суставах конечностей и межпозвоночных (фасеточных) суставах. Терапия SYSADOA позволяет постепенно значительно уменьшить дозировки применяемых НПВП. Проведенное недавно исследование у 8546 пациентов с неспецифической болью в нижней части спины показало, что прием комбинированного препарата в высоких дозах на протяжении 3-х недель приводил к купированию болевого синдрома и отмене НПВП у 93 % пациентов после 3-х месяцев лечения. В целом на курсовом фоне приема комбинации глюкозамина и хондроитина потребность в НПВП уменьшилась в 8,5 раза [14]. Учитывая длительность фармакотерапии у пациентов с хроническим течением суставной патологии и распространенность коморбидности у них, данный подход к лечению существенно понижает риск возникновения побочных эффектов от НПВП [15].

Применение Терафлекса позволяет не только воздействовать на дегенеративно-дистрофические процессы в хрящевой ткани, но и снизить потребность в НПВП, а сле-

довательно, и их гастроинтестинальные и кардиоваскулярные риски [15].

Уникальной для российского рынка является усиленная за счет включения НПВП форма препарата Терафлекс® – Терафлекс® Адванс, который содержит глюкозамин и хондроитин в высоких дозах и ибупрофен – в низких (600 мг/сут). Синергия действия глюкозамина и ибупрофена приводит к адекватному обезболивающему эффекту даже при применении низких доз ибупрофена [16]. При применении Терафлекса Адванс у пациентов с неспецифической болью в спине после 20-дневного курса лечения интенсивность болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале) снижалась на 41%, функциональная активность возрастала на 48%, без значимых побочных эффектов [17].

Таким образом, при назначении хондропротективной терапии в период болевого эпизода предпочтение следует отдавать Терафлексу Адванс, поскольку данный препарат содержит также НПВП. После купирования болевого синдрома целесообразно перейти на прием препарата Терафлекс®.

При острых, а тем более хронических, неспецифических болях в спине нет необходимости в соблюдении постельного режима, а также в использовании опоры при передвижении (трости или костыля) даже в первые дни заболевания. Необходимо убедить пациента, что небольшая физическая нагрузка не опасна, и посоветовать поддерживать повседневную активность. При отсутствии противопоказаний можно дополнить лечение **немедикаментозной терапией**. В некоторых случаях при применении ЛФК и физиотерапевтических методов удается достичь релаксации паравертебральных мышц и восстановления микроциркуляции в миофасциальных ТЗ без дополнительного медикаментозного воздействия. Учитывая тот факт, что состояние большинства пациентов с острой и подострой болью в спине со временем улучшается даже без лечения, следует отдавать предпочтение неинвазивным подходам (поверхностному тепловому воздействию, массажу, акупунктуре, мануальной терапии) в комбинации с НПВП и миорелаксантами при острой неспецифической боли в спине [11, 18].

**Лечение подострой и хронической неспецифической боли в спине.** При лечении пациентов с хронической болью в спине эффективны НПВП и антидепрессанты (оптимальным выбором являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), а также немедикаментозные методы лечения (когнитивно-поведенческая терапия, гимнастика, мультидисциплинарные реабилитационные программы, биологическая обратная связь, акупунктура, мануальная терапия, техники снижения стресса путем осознанной концентрации внимания, упражнения на двигательный контроль, прогрессивная релаксация и т. п.) [18].

Интервенционные методы лечения боли в спине, такие как локальное введение глюкокортикостероидов (ГКС) в очаг воспаления или устойчивого мышечного спазма (блокада), используется в случае неэффективности неинвазивных методов лечения боли в спине свыше 2-х недель [8].

По своему назначению блокады подразделяются на диагностические, прогностические и лечебные. С помощью **диагностических блокад** осуществляется уточнение диагноза *ex juvantibus*: если блокада миофасциального триггера, а не фасеточного сустава позволяет временно купиро-

вать болевой синдром, то основной механизм развития неспецифической боли у данного пациента – миофасциальный, а не спондилоартропатический. Так, например, диагностическая блокада фасеточного сустава или крестцово-подвздошного сочленения раствором местного анестетика не только позволяет определить источник боли в спине, но и предсказать эффективность малоинвазивной нейрохирургической процедуры – высокочастотной денервации сустава [5, 19, 20]. Цель **прогностической блокады** – обозначить границы эффективности лечения и дать временно почувствовать пациенту, что он будет испытывать после более инвазивной процедуры (высокочастотной денервации сустава). Понятно, что без ГКС длительность обезболивающего действия анестетика составит всего лишь несколько часов, но, в случае исчезновения после блокады болевого синдрома хотя бы на час мы можем уверенно сказать, что процедура денервации будет эффективна – в этом случае блокаду можно рассматривать как прогностическую.

При проведении **лечебных блокад** используется большой арсенал медикаментозных средств, что, с одной стороны, определяется фармакодинамикой и механизмом их действия, с другой – этиопатогенетическими особенностями развития боли. Требования к препаратам для интервенционной терапии предъявляются по трем основным характеристикам.

1. Эффективность:

- быстрое наступление обезболивающего действия (в течение минут или часов);
- продолжительность обезболивающего действия;
- доказанная (в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) по стандартам GCP) эффективность локального введения применяемых препаратов.

2. Безопасность:

- отсутствие системных побочных эффектов, серьезно ухудшающих состояние здоровья пациента;
- отсутствие локальной нейротоксичности, некроза ткани в месте введения.

3. Хорошая переносимость процедуры введения препарата (отсутствие непереносимого усиления боли во время и после блокады).

Применяемые для малоинвазивной терапии препараты делятся на две группы: 1) основные (базовые) и 2) дополнительные. В связи с быстрым наступлением обезболивающего действия в качестве базового средства для всех видов блокад (лечебных, диагностических или прогностических) наибольшее применение нашли местные анестетики. К сожалению, продолжительность действия местных анестетиков составляет от нескольких десятков минут до нескольких часов, поэтому они не позволяют добиться устойчивой ремиссии болевого синдрома. Кроме того, анестетики не обладают противовоспалительной и противоотечной активностью, поэтому длительное лечебное действие при их использовании в большинстве случаев невозможно.

К числу дополнительных препаратов, применяющихся для малоинвазивного лечения боли в спине с 1952 г., относятся гормональные средства – глюкокортикостероиды (ГКС), использование которых основано на их противовоспалительном, десенсибилизирующем и противоотечном действии как локально в тканях, так и системно в организме [21]. Наибольшая эффективность и длительность действия наблюдается при введении периартикулярно и в миофас-

циальные триггеры пролонгированного инъекционного двухкомпонентного ГКС – Дипроспана. Входящая в состав Дипроспана быстрорастворимая соль бетаметазона натрия фосфат (2 мг), обеспечивает быстрое начало действия препарата через 20–40 мин после введения, а микрокристаллическая депо-фракция бетаметазона дипропионата (5 мг) пролонгирует действие препарата, т. е. обеспечивает длительный противовоспалительный и противоотечный эффект (период полувыведения бетаметазона дипропионата составляет более 10 дней). Бетаметазон относится к синтетическим аналогам ГКС – стероидных гормонов, вырабатываемых корой надпочечников. Синтезированные производные обладают заметными преимуществами перед природными гормонами: они в десятки раз активнее и для достижения сходного результата требуется меньшая доза. Причем противовоспалительная активность бетаметазона, как синтетического фторированного гормона, более сбалансирована по сравнению с нефторированными, а малая абсорбция при местном введении препарата означает меньшую вероятность возникновения системных побочных проявлений. Именно из-за системного действия ГКС необходимо с осторожностью применять у пожилых пациентов, больных сахарным диабетом, гипертонической болезнью, остеопорозом, с заболеваниями ЖКТ, сердечной недостаточностью, сниженным иммунным статусом и инфекционными заболеваниями. Частота возникновения и степень реакции организма на Дипроспан® обусловлены длительностью применения, дозировкой, а также учетом цикличности биологических процессов в связи со сменой дня и ночи (циркадные ритмы). При однократном введении и коротких периодах лечения вероятность каких-либо побочных эффектов минимальна. Для обеспечения безболезненного введения Дипроспан® вводят, смешав с 1–5 мл раствора анестетика (0,5–2% р-ра новокаина, 0,5–2% р-ра лидокаина или 0,5–0,75% ропивакаина) внутримышечно в миофасциальные триггеры, а при спондилоартропатиях 0,5–1,0 мл раствора Дипроспана и анестетика вводится периартикулярно в область пораженного фасеточного сустава, при дисфункции крестцово-подвздошного сочленения вводится до 2 мл раствора. Во избежание эмболий запрещается внутрисосудистое вливание – перед инъекцией препарата всегда проводится аспирационная проба: поршень шприца оттягивают назад; при появлении в шприце крови необходимо изменить положение иглы, чтобы исключить попадание препарата в артерию или вену. Длительная терапия ГКС может привести к отклонениям в работе эндокринной и пищеварительной систем, а также к нарушениям обмена веществ. Тем не менее ГКС были и остаются наиболее распространенными (после анестетиков) препаратами для интервенционной терапии боли, эффективность которых доказана в 31 РКИ [19]. Локальные инъекции ГКС являются важным элементом комплексной терапии хронической боли в спине. Показанием для их применения служит боль воспалительного характера, связанная с локальным воспалением в области определенной анатомической структуры, и отсутствие эффекта при использовании НПВП и миорелаксантов в течение 2-х недель терапии [22].

Альтернативными (не имеющими пока достоверной доказательной базы), дополнительными противовоспалительными препаратами с более благоприятным профилем безопасности по сравнению с ГКС, являются НПВП (преимущественно оксикамовой группы). В качестве препаратов с принципиально иным механизмом действия могут

рассматриваться средства, улучшающие трофику соединительной и мышечной ткани: обогащенная тромбоцитами плазма (*platelet rich plasma* – PRP) и депо-формы модифицированных гиалуроновых кислот для внесуставного введения (Хондрорепарат Гиалрипайер®). Они применяются преимущественно для инфльтраций ТЗ мышц при МФБС, околосухожильных и периартикулярных блокад при спондилоартропатиях и ревматической патологии околосуставных мягких тканей (РПОМТ). Для интервенционного лечения МФБС широко используются миорелаксанты – ботулотоксин типа А и толперизон, который не только потенцирует блокаду натриевых каналов местными анестетиками, но и устраняет ишемию мышц в месте локального введения за счет альфа-адреноблокирующего действия.

Для безопасности проведения интервенционной терапии не рекомендуется использование комбинаций множества препаратов. Использование в качестве дополнительных препаратов инъекционных «хондропротекторов», антигомотоксических и гомеопатических средств не показало эффективности в ходе рандомизированных исследований и даже не имеет патогенетического обоснования при МФБС и РПОМТ. Возможно, что наблюдаемые иногда клинические улучшения при использовании этих веществ для блокад связаны с физиотерапевтическим действием «сухой пункции» триггерной точки иглой и плацебо-эффектом. Распространенным заблуждением врачей также является использование для интервенционной терапии препаратов центрального и системного действия (нейролептиков, витаминов группы В, антиоксидантов, антигипоксантов и т. п.) – в периферических тканях они не обладают противовоспалительным или противоотечным действием. Всероссийское наблюдательное исследование МИНЕРВА показало, что 10,5% врачей используют витамины группы В для интервенционной терапии [23]. Это может означать, что как минимум каждый десятый российский специалист не осведомлен об отсутствии фармакологической активности цианкобаламина (витамина В<sub>12</sub>), который должен превратиться в печени с помощью ферментных систем в активные коферменты (метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин). Гидрохлориды пиридоксина и тиамина также должны фосфорилироваться в гепатоцитах для того, чтобы обрести фармакологическую активность. Поэтому локальное введение витаминов группы В (в миофасциальные триггеры, периневрально или эпидурально) нецелесообразно. Достижение терапевтической концентрации нейротропных препаратов в сыворотке крови и нервной ткани вполне возможно при системном введении, без риска возникновения побочных эффектов, связанных с локальным интервенционным воздействием, например, некроза тканей – синдрома Николау, который описан как некротическая реакция на внутримышечное введение диклофенака, фенилбутазона, местных анестетиков, антигистаминных препаратов, кортикостероидов, пенициллина, цианкобаламина и других лекарственных средств [24].

К сожалению, нередко инвазивные процедуры проводятся без должных показаний, а постольку поскольку любые инвазивные процедуры чреваты осложнениями, то, предлагая проведение блокады, когда не исчерпаны еще все возможности неинвазивного лечения, врач берет на себя ответственность за возможные негативные последствия этой процедуры. Решение о целесообразности интервенционного лечения боли в спине должно быть прерогативой лечащего врача, но окончательное решение о проведении



малоинвазивного лечения все равно остается за больным, что официально подтверждается подписанием информированного согласия. Немаловажным фактором для достижения положительного результата может быть осознанное желание пациента сделать блокаду и его убежденность в пользе этого метода лечения, но при условии полной информированности со стороны лечащего врача о побочных явлениях. Если больным положительно воспринимаются более инвазивные методы лечения или если психосоциальные или экономические факторы требуют более быстрого восстановления, то применение интервенционного лечения является оправданным.

Малоинвазивная терапия требует от врача, осуществляющего интервенционную процедуру, владения специальными навыками, а в некоторых случаях – наличия высокотехнологической аппаратуры, обеспечивающей правильное попадание иглы в пораженную область (компьютерного томографа, рентгенографической установки с электронно-оптическим преобразователем, ультразвукового сканера или нейростимулятора). Современные технологии навигации позволяют не допустить таких осложнений, как пневмоторакс, повреждение нервов (постинъекционная невропатия) и крупных сосудов, повреждение спинного мозга (постинъекционная миелопатия) и ствола мозга. Но даже использование высоких медицинских технологий при проведении интервенционной терапии не всегда позволяет избежать нежелательных явлений, таких как синдром Николау, аллергические реакции, обмороки, эпилептические приступы и аритмии, в отдельных случаях приводящие к летальным исходам. Следует учитывать побочные эффекты применяемых препаратов, возможность инфекционных осложнений. Именно поэтому малоинвазивные методы лечения боли должны использоваться в медучреждениях, имеющих необходимое реанимационное оборудование и квалифицированный персонал. Локальные инъекции должен проводить лишь опытный специалист, имеющий официальный допуск к проведению подобных манипуляций, с тщательным соблюдением правил асептики и антисептики, а в ряде случаев – инструментальной визуализации положения иглы [8, 25].

Локальное введение ГКС и местных анестетиков является относительно несложной малоинвазивной методикой, с помощью которой можно добиться быстрого и весьма существенного терапевтического результата – однако лишь в том случае, если эта процедура имеет «точку приложения» и проводится технически правильно. Инъекции ГКС используют для подавления выраженного локального воспалительного процесса в ситуации, когда системная терапия НПВП и миорелаксантами не дает значимого улучшения, однако в случае длительного течения миофасциального болевого синдрома ГКС становятся менее эффективны в силу изменений, происходящих со временем в тканях миофасциального триггера. В ряде иммуногистохимических исследований мышечной ткани, полученной при биопсии аксиальной мускулатуры у пациентов с хронической болью в спине, показано отсутствие воспалительных изменений и отека, вместо этого отмечается разрушение отдельных саркомеров, увеличение межфибрилярных пространств, истончение миофибрилл и структурная перестройка мышечной ткани с замещением волокон 1-го типа волокнами 2-го типа [26]. Наблюдающиеся в ТЗ мышц структурные изменения несократительных белков мышечного каркаса (титинов и небулинов), связанные с наруше-

нием их фосфорилирования, приводят к изменению пространственной конфигурации саркомеров и, как следствие, к затруднению скольжения актино-миозиновых нитей в деформированной матрице. Эти пластические изменения структуры мышечных волокон происходят вследствие процесса «моторной адаптации» скелетных мышц к боли, приходящей на смену воспалительному процессу в мышечной ткани. В случае отсутствия воспалительных изменений в ТЗ мышц ГКС и НПВП теряют свою «точку приложения» и становятся неэффективны. В этой связи мы сталкиваемся с дилеммой: с одной стороны, в силу своей небезопасности и относительно высокой стоимости малоинвазивная терапия не должна рассматриваться в качестве метода первого выбора при острых болевых синдромах, но с другой стороны – если время упущено и воспаление сменяется структурной перестройкой мышечной ткани – эффективность применения ГКС становится сомнительной. Предпочтение в выборе препаратов для интервенционной терапии хронического МФБС в такой ситуации должно отдаваться метаболическим препаратам, улучшающим трофику соединительной ткани: депо-формам среднемолекулярной модифицированной гиалуроновой кислоты в соединении с аминокислотами (например, Хондрорепапант Гиалрипайер®-02), используемым для внесуставного введения. Поэтому не стоит медлить с назначением и проведением блокад с ГКС в случае подострой боли, не купирующейся НПВП и миорелаксантами. Учитывая, что инъекции ГКС могут сопровождаться рядом местных и системных побочных реакций, повторные инъекции в одну область нельзя проводить ранее чем через 1–2 нед. после первого введения. Не следует проводить более 3-х блокад ГКС в одну область в течение года. Если анальгетический эффект после первой инъекции недостаточен, повторные введения проводить нецелесообразно – требуется пересмотреть стратегию базовой фармакологической и нефармакологической терапии [18, 25, 27].

При отсутствии даже кратковременного анальгетического эффекта от правильно выполненной и контролируемой адекватными методами навигации диагностической блокады местными анестетиками требуется воздействие на центральные механизмы болевого синдрома. Для этого применяются методики кратковременных психологических интервенций. Наиболее распространенной в западных странах в настоящее время является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – краткосрочный, структурированный, нацеленный на решение проблемы метод психологической интервенции, заключающийся в выявлении и коррекции неправильных, дезадаптирующих представлений пациентов об особенностях их заболевания. КПТ позволяет обучать пациента распознаванию и модификации неадекватных сознательных мыслей и убеждений, которые поддерживают его болезнь или расстройство. Цель КПТ при хронической боли – помочь больным воспринять их проблемы как не безнадежные, а вполне решаемые, для этого требуется тщательное объяснение причин возникновения боли и отсутствия угрожающих для жизни состояний, что помогает устранить необоснованные страхи и, как следствие, улучшить качество жизни пациентов (этим же занимается рационально-разъяснительная психотерапия). Важнейший этап КПТ – когнитивная перестройка заключается в выявлении негативных автоматических мыслей и дисфункционального поведения, а также в методичном подведении их к сомнению в представлении пациента, что в

итоге приводит к замещению дезадаптивных убеждений и поведения пациента на адаптивные [28]. Требуется обучить пациента самомониторингу и самокоррекции, а поведенческий эксперимент (экспозиция к стрессовой для пациента ситуации или действию) позволяет разработать новый, функциональный по отношению к болезни, поведенческий навык. Для поддержания позитивного настроя на лечение используется техника формирования позитивного мышления. Необходимо убедить больного в том, что лечение, которое он получает, соответствует его болезни и ему необходимо активнее участвовать в процессе реабилитации. Недостатком КПТ является ее трудоемкость и, вследствие этого, относительно высокая стоимость с учетом длительности курса терапии. Суггестивные методики кратковременных психологических интервенций позволяют достичь результата значительно быстрее.

### Заключение

Анализ литературных данных, касающихся диагностики и лечения боли, а также наш собственный клинический опыт показывают, что ни один из отдельно применяющихся методов фармакологических и нефармакологических интервенций не может сравниться по своей эффективности с мультидисциплинарным подходом, когда все вышеуказанные методы, назначенные вместе или последовательно в одном комплексе, взаимно потенцируются: когнитивно-поведенческая психотерапия помогает скорректировать неправильные, препятствующие выздоровлению представления пациента о природе своего заболевания, изменить социальное подкрепление болевого поведения, уменьшить зависимость от анальгетической терапии, а методики лечебной физкультуры помогают восстановить нормальный двигательный стереотип, оптимизировать идеомоторику и увеличить уровень повседневной активности, сниженный за счет кинезиофобии. В этом комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий фармакотерапия НПВП и миорелаксантами выполняет, по сути, основную роль: позволяет достичь временного облегчения симптомов боли и начать процесс физической реабилитации, а базовая терапия SYSADOA (Терафлекс®) при спондилоартропатиях обеспечивает постепенное снижение потребности в НПВП при хорошей переносимости препарата и минимальном риске побочных эффектов. В целом, при назначении хондропротективной терапии в период болевого эпизода предпочтение следует отдавать Терафлексу Адванс, поскольку данный препарат содержит также НПВП. После купирования болевого синдрома целесообразно перейти на прием препарата Терафлекс® для закрепления полученного результата.

### Литература

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators // *Lancet*. 2015. Vol. 386(9995). P.743–800.
- Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010. Vol. 24(6). P.769–781.
- Pergolizzi J. et al. The chronic pain conundrum: should we CHANGE from relying on past history to assessing prognostic factors? // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28(2). P.249–256.
- Schwarzer A., Wang S., Bogduk N. et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: A study in an Australian population with chronic low back pain // *Am. Rheum. Dis.* 1995. Vol. 54. P.100–106.
- Manchikanti L., Pampati V., Fellows B. et al. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain // *Pain Physician*. 1999. Vol. 2. P.59–64.
- Kalichman L. et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008. Vol. 33. P.2560–2565.
- Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МедПресс, 2009. 302 с. [Alekseev V.V., Barinov A.N., Kukushkin M.L. i dr. Bol': rukovodstvo dlja vrachej i studentov / pod red. N.N. Jahno. M.: MedPress, 2009. 302 s. (in Russian)].
- Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // *Научно-практическая ревматология*. 2016. №3(54). С.247–265 [Nasonov E.L., Jahno N.N., Karateev A.E. i dr. Obshhie principy lechenija skeletno-myshechnoj boli: mezhdisciplinarnyj konsensus // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2016. №3(54). S.247–265 (in Russian)].
- Burian M., Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites // *Pharmacology & Therapeutics*. 2005. Vol. 107. P.139–154.
- Баринов А.Н., Пархоменко Е.В., Махинов К.А. Причины отрицательных исходов лечения боли в спине и способы их преодоления // *Эффективная фармакотерапия*. 2014. №5(49). С.40–50 [Barinov A.N., Parhomenko E.V., Mahinov K.A. Prichiny otricael'nyh ishodov lechenija boli v spine i sposoby ih preodolenija // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2014. №5(49). S.40–50 (in Russian)].
- Chou R., Deyo R., Friedly J. et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline // *Ann Intern Med*. 2017. Suppl. 4. Vol. 166(7). P.480–492.
- Van Blitterswijk W.J., Van de Nes J.C., Wuisman P.I. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report // *BMC Complement Altern Med*. 2003. Vol. 10(3). P. 2.
- Орлова С.П., Любарский Е.А., Термалаян Н.В., Хозин А.А. Отчет о применении препарата «Терафлекс» в лечении вертеброгенных болей // *Медицинская панорама*. 2005. №11. С. 77–78 [Orlova S.P., Ljubarskij E.A., Termalajan N.V., Hozin A.A. Otchet o primenenii preparata «Terafleks» v lechenii vertebrogennyh bolej // Medicinskaja panorama. 2005. №11. С. 77–78 (in Russian)].
- Алексеева Л.И., Алексеев В.В., Баринов А.Н., Сингх Г. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины // *Научно-практическая ревматология*. 2016. № 54(1). С.16–20 [Alekseeva L.I., Alekseev V.V., Barinov A.N., Singh G. Novye podhody k lecheniju nespecificheskoj boli v nizhej chasti spiny // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2016. № 54(1). С.16–20 (in Russian)].
- Zingler G., Hermann B., Fischer T. et al. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016. Vol. 9 (11). P.1479–1492.
- Tallarida R.J., Cowan A., Raffa R.B. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice // *J Pharmacol Exp Ther*. 2003. Vol. 307(2). P. 699–704.
- Недзведь Г.К., Астапенко А.В. Терафлекс адванс в лечении неврологических проявлений поясничного остеохондроза // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. 2009. №1 (01). С. 48–53 [Nedz'ved' G.K., Astapenko A.V. Terafleks advans v lechenii nevrolozhicheskikh pojavlenij pojasnichnogo osteohondroza // Nevrologija i nejrohirurgija v Belarusi. 2009. №1 (01). S. 48–53 (in Russian)].
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.L., et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // *Ann Intern Med*. 2017. Vol. 166(7). P.514–530.
- Manchikanti L., Nampiaparampil D.E., Manchikanti K.N. et al. Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: A systematic review of randomized controlled trials // *Surg Neurol Int*. 2015. Vol. 6 (Suppl 4). P.194–235.
- Boswell M.V., Colson J.D., Sehgal N. et al. A systematic review of therapeutic facet joint interventions in chronic spinal pain // *Pain Physician*. 2007. Vol. 10(1). P.229–253.
- Robecchi A., Capra R. L'idrocortisone (composto F). Prime esperienze cliniche in campo reumatologico // *Minerva Med*. 1952. Vol. 2. P.1259–1263.
- Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли. Междисциплинарный консенсус // *Медицинский совет*. 2015. №17. С.3–20 [Obshhie principy lechenija skeletno-myshechnoj boli. Mezhdisciplinarnyj konsensus // Medicinskij совет. 2015. №17. S.3–20 (in Russian)].
- Баринов А.Н., Махинов К.А., Комарова О.А. Предварительные результаты открытого многоцентрового всероссийского наблюдения МИНЕРВА // *PMЖ*. 2016. №24. С.1–7 [Barinov A.N., Mahinov K.A., Komarova O.A. Predvaritel'nye rezul'taty otkrytogo mnogocentrovogo vsersossijskogo nabljudenija MINERVA // RMZh. 2016. №24. S.1–7 (in Russian)].
- Senel E. Nicolau syndrome as an avoidable complication // *J Family Community Med*. 2012. Vol. 19(1). P.52–53.
- Баринов А.Н., Махинов К.А., Рожков Д.О. Вопросы эффективности и безопасности интервенционной терапии болевых синдромов в неврологии // *Медицинский алфавит*. 2016. №26(289). Т.4. С.17–25 [Barinov A.N., Mahinov K.A., Rozhkov D.O. Voprosy jeffektivnosti i bezopasnosti intervencionnoj terapii bolevyh sindromov v nevrologii // Medicinskij alfavit. 2016. №26(289). T.4. S.17–25 (in Russian)].
- Cagnie B., Dhooge F., Schumacher C. et al. Fiber typing of the erector spinae and multifidus muscles in healthy controls and back pain patients: a systematic literature review // *Journ. Manip. Phys. Ther*. 2015. Vol. 38(9). P.653–663.
- Епифанов В.А., Епифанов А.В., Баринов А.Н. Боль в спине. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 130 с. [Epifanov V.A., Epifanov A.V., Barinov A.N. Bol' v spine. M.: MEDpress-inform, 2017. 130 s. (in Russian)].
- Judith S. Beck. Cognitive behavior therapy: basics and beyond. New York: The Guilford Press, 2011. 394 p.

# ТЕРАФЛЕКС®



Терафлекс Адванс – уверенный старт курсового лечения остеоартроза<sup>1</sup>.  
Терафлекс в 2 раза уменьшает потребность в НПВС, сохраняя структуру хряща<sup>2</sup>.

## ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

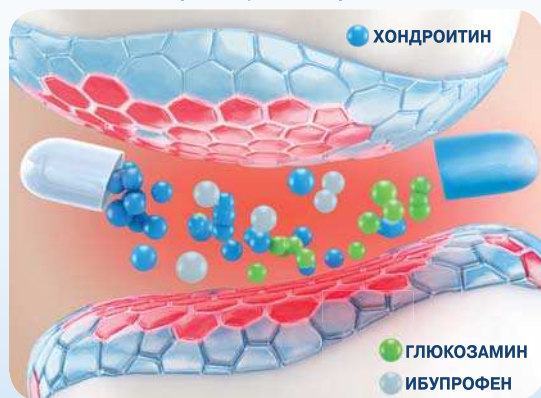
- Хондропротективное действие и уменьшение боли с первых дней терапии<sup>3,4</sup>
- Увеличение приверженности пациентов терапии<sup>3</sup>



**Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:**

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

**20** дней  
2 капсулы 3 раза в сутки\*



## ТЕРАФЛЕКС®:

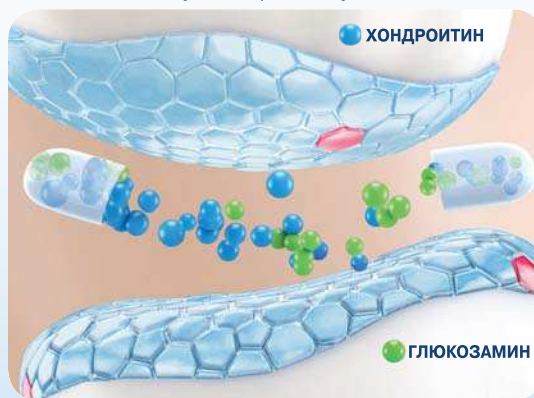
- Комбинация доказанно эффективных суточных доз глюкозамина и хондроитина<sup>5</sup>
- Замедление прогрессирования остеоартроза<sup>5</sup>
- Сокращение приема НПВС<sup>6</sup>



**Терафлекс® 1 капсула содержит:**

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

**90** дней  
1 капсула 2-3 раза в сутки\*\*



\* Согласно действующей ИМП препарата Терафлекс Адванс по состоянию на август 2016 года. \*\*Согласно действующей ИМП препарата Терафлекс по состоянию на август 2016 года. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата, к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, язвенный колит). Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух. Подтвержденная гиперкальциемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующее заболевание почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Тяжелая сердечная недостаточность, период после проведения аортокоронарного шунтирования. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. Побочное действие: При применении препарата Терафлекс® Адванс возможны: тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции; эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Способ применения и дозы: Взрослым применять по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недели. Дальнейшее применение препарата следует согласовывать с врачом. Подробная информация в полной инструкции по применению. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс®. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I-III стадии, остеохондроз. Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 15 лет первые три недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 месяцев. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится. Возможны нарушения функции со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Терафлекс Адванс способствует выраженному снижению болевого синдрома у больных, страдающих остеоартрозом коленных суставов. Эффективность препарата Терафлекс адванс: результаты нового мультицентрового исследования. - Поворозник В.В., Григорьева Н.В., Грищенко Г.Н., Орлик Т. В., Дзерович Н.И. и др., Газета «Новости медицины и фармации» 20 (346) 2010. \* Адаптировано из Консенсус экспертов Российской Федерации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике, М., 2015-31с. \*Зюнова Е.В., Глюкозамин и хондроитина сульфат в терапии остеоартроза, Эффективная фармакотерапия, Ревматология, травматология и ортопедия № 2 (52) | 2013. \*Инструкция по применению препарата Терафлекс. \*Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С., Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, РМЖ, Неврология и психиатрия, №10, 2014. \*Инструкция по применению препарата Терафлекс. 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

L.RU.MKT.CC.09.2016.1472

# Комбинация ибупрофена и парацетамола: первая ступень эффективного контроля скелетно-мышечной боли

Д.м.н. А.Е. Каратеев

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

## РЕЗЮМЕ

Купирование острой и подострой скелетно-мышечной боли – важнейший элемент комплексной медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями суставов и позвоночника. Принципиальное значение имеет время начала обезболивающей терапии: чем раньше будет назначено эффективное лечение, тем выше вероятность успеха и меньше риск хронизации боли. Поэтому лечащий врач должен иметь в своем арсенале надежные и безопасные обезболивающие средства, которые можно использовать как первую ступень в комплексной программе анальгетической терапии. Более того, сами пациенты с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата – остеоартритом и неспецифической болью в спине – должны быть обучены эффективным методам контроля боли. В качестве препарата первой ступени в этой ситуации целесообразно использовать безрецептурные комплексные анальгетики, представляющие комбинацию ибупрофена и парацетамола. Их отличает высокий обезболивающий потенциал, удобство применения и доступность. В настоящем обзоре кратко рассмотрены вопросы эффективности и безопасности этих препаратов.

**Ключевые слова:** скелетно-мышечная боль, остеоартрит, неспецифическая боль в спине, парацетамол, ибупрофен, комбинированные препараты.  
**Для цитирования:** Каратеев А.Е. Комбинация ибупрофена и парацетамола: первая ступень эффективного контроля скелетно-мышечной боли // РМЖ. 2017. № 21. С. 1562–1566.

## ABSTRACT

Combination of ibuprofen and paracetamol: the first stage of effective control of musculoskeletal pain  
Karateev A.E.

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Relieving an acute and subacute musculoskeletal pain is the most important element of the complex medical care for patients suffering from joint and spine diseases. The time of starting the analgesic therapy is highly important: early prescription of effective treatment increases the probability of success and reduces the risk of pain chronicity. Therefore, the doctor should have in his arsenal reliable and safe painkillers, which can be used as the first step of a comprehensive program of analgesic therapy. Moreover, patients with the most common diseases of the musculoskeletal system - osteoarthritis and nonspecific back pain, should be trained in effective methods of pain control. In this situation, it is reasonable to use non-prescription complex analgesics, represented by a combination of ibuprofen and paracetamol, as the drugs of the "first stage". They have a high anesthetic potential, accessibility and are easy to use. This review briefly discusses the efficacy and safety of these drugs.

**Key words:** musculoskeletal pain, osteoarthritis, nonspecific back pain, paracetamol, ibuprofen, combined preparations.

**For citation:** Karateev A.E. Combination of ibuprofen and paracetamol: the first stage of effective control of musculoskeletal pain // RMJ. 2017. № 21. P. 1562–1566.

Заболевания опорно-двигательного аппарата – источник тяжелых страданий, причина потери трудоспособности и снижения социальной активности сотен миллионов жителей Земли. Это по-настоящему глобальная проблема, один из главных вызовов, стоящих перед цивилизацией: современная популяция стареет, и это приводит к неуклонному росту числа людей с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника. Их лечение, реабилитация и финансовая поддержка становятся серьезным, все более значимым бременем для государства и общества [1–3].

В первую очередь речь идет о таких распространенных ревматических болезнях, как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС). Эффективная терапия пациентов с этой патологией является одной из приоритетных задач медицинской практики. И прежде всего эти больные нуждаются в адекватном обезболивании.

Ведь боль, особенно хроническая – не просто тягостный симптом, это основная причина инвалидизации, а также значимый фактор, влияющий на прогрессирование коморбидных кардиоваскулярных заболеваний, представляющих прямую угрозу жизни [1–3].

Современные принципы анальгетической терапии определяют необходимость комплексного подхода, с использованием фармакологических средств и нефармакологических методов с различным механизмом действия. Очень важно добиться максимально полного подавления боли в ее дебюте, когда она носит острый характер и проявляется как тканевое повреждение и первичная локальная воспалительная реакция. Купирование острой боли позволяет избежать ее хронизации, превращения в самостоятельный синдром, в развитии которого наибольшее значение имеют не активация периферических болевых рецепторов, а центральные механизмы, такие как центральная

сенситизация и недостаточность антиноцицептивных влияний. Лечить хроническую боль гораздо сложнее, чем острую [1–3].

Поэтому при обращении пациента с острой болью, вызванной НБС или ОА, врачу не следует терять время на «точную» диагностику: хорошо известно, что попытки визуализации конкретных структурных изменений (рентгенография, магнитно-резонансная томография и т. д.) не улучшают результаты терапии при этой патологии. Необходимо лишь исключить наличие известных «красных флажков» – симптомов, указывающих на наличие потенциально опасных состояний, и тотчас же приступить к лечению. И первым назначением в этой ситуации должен стать действенный анальгетик [1–3].

Более того, если боль, связанная с ОА и НБС, носит эпизодический характер, целесообразно обучить пациентов методам «ответственного самолечения», основой которого должен стать максимально ранний прием эффективного обезболивающего препарата. Во многих случаях такая тактика – самостоятельный прием анальгетиков в течение 2–3-х дней на фоне сохранения повседневной активности – позволяет добиться существенного улучшения состояния и избежать обращения к врачу. Разумеется, если боль не будет купирована в ближайшее время, потребуются врачебная консультация и коррекция терапии с учетом данных медицинского обследования [3–5].

Очевидно, что препарат первой ступени для лечения скелетно-мышечной боли должен быть удобным, доступным и достаточно безопасным, а значит – безрецептурным.

Долгое время роль основного обезболивающего средства, которое активно предлагалось как препарат выбора в дебюте лечения ОА и НБС, играл парацетамол [6]. Важными достоинствами этого препарата считаются хорошая переносимость, низкий риск побочных эффектов и возможность безрецептурного применения – даже в максимальной суточной дозе. Однако парацетамол достаточно слабый анальгетик [1]. Это подтверждают результаты метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось действие парацетамола и плацебо при НБС и ОА. Было показано, что динамика боли по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при использовании парацетамола для лечения НБС отличалась от плацебо лишь на 0,5 (1,9–2,9) балла, при ОА – на 3,7 (1,9–5,5) балла [7]. Весьма показательны данные С. Williams et al., которые провели масштабное сравнение эффективности парацетамола 4 г/сут, парацетамола «по требованию» (до 4 г/сут) и плацебо у 1554 больных с острой/подострой НБС. Как оказалось, парацетамол независимо от режима назначения не превосходил действия плацебо, ни по уменьшению боли, ни по улучшению функции. Так, среднее время, которое потребовалось для купирования НБС в группе постоянного приема парацетамола, составило 17 дней, в группе приема парацетамола «по требованию» также 17 дней, а в группе плацебо – 16 дней (!) [8].

Весьма жесткое мнение в отношении применения парацетамола было высказано В. da Costa et al., авторами масштабного исследования – метаанализа 74 РКИ, (n=58 556), в которых изучалась эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА. Со страниц одного из наиболее авторитетных медицинских изданий, журнала Lancet, прозвучало следующее: «Мы не видим роли монотерапии парацетамолом при лечении больных ОА, независимо от дозы» [9].

Очевидно, что в качестве первой ступени при лечении боли, связанной с патологией суставов и позвоночника, требуется использовать более эффективное терапевтическое средство. И таким средством, без сомнения, могут считаться безрецептурные НПВП.

Не вызывает сомнения, что НПВП эффективнее парацетамола – это подтверждает серия хорошо организованных клинических исследований [10, 11]. Да и сами пациенты оценивают НПВП как гораздо более действенное средство, чем парацетамол. Этот факт отметили, в частности, F. Wolfe et al., опросив 1799 больных с ревматическими заболеваниями, получавших в качестве анальгетиков парацетамол и НПВП. Большинство (60%) опрошенных четко отметили, что НПВП эффективнее парацетамола [12]. Т. Pincus et al., проведя телефонный опрос 300 пациентов, принимавших различные анальгетики, установили, что 80% респондентов считали наиболее эффективными лекарствами НПВП, и лишь 20% – парацетамол или другие обезболивающие препараты [13].

### Лечение

Одним из наиболее известных и широко востребованных НПВП является **ибупрофен** [14]. Это надежный, проверенный временем анальгетик, который уже более полувека помогает бороться с болью при самых разных заболеваниях и патологических состояниях. Ибупрофен был синтезирован в лаборатории британской фирмы Boots Pure Chemical Company Ltd Стюартом Адамсом и его коллегами в 1962 г. В 1963 г. новый препарат появился на фармакологическом рынке; с 1983 г. он используется как безрецептурное средство (over-the-counter (OTC)) в Великобритании, с 1984 г. – в США [14]. В медицинскую практику в нашей стране этот препарат (под торговым наименованием Бруфен) вошел с 1969 г. [15].

Популярность ибупрофена объясняется хорошим анальгетическим действием его низких доз (200–400 мг), которое сочетается с превосходной переносимостью и невысокой стоимостью. Терапевтический потенциал ибупрофена при ургентном обезболивании не вызывает сомнения [16]. В частности, имеется обширная доказательная база по использованию ибупрофена для купирования головной боли и острого приступа мигрени, что позволяет считать его препаратом первой линии при этой патологии [17, 18]. Ибупрофен также доказал свою эффективность при лечении послеоперационной боли (в т. ч. в режиме предоперационной анальгезии) [19], при травмах [20, 21], дисменорее [22], а также как действенное жаропонижающее средство [23].

Ярким свидетельством эффективности ибупрофена является известная работа R. Moore et al., представляющая собой метаанализ 350 РКИ (около 45000 больных), в которых изучалась эффективность разового приема различных НПВП для купирования острой боли. По индексу NNT (number needed to treat – число больных, которых нужно пролечить для получения заданного отличия от плацебо) для 50% уменьшения боли ибупрофен имел одни из лучших показателей: для дозы 200 мг – 2,7, для дозы 400 мг – 2,5 [24].

Применение ибупрофена в низких, безрецептурных дозах обеспечивает достаточно успешный контроль боли при ОА и НБС. По данным многочисленных клинических исследований, его эффект на 50–60% превосходит действие плацебо по таким параметрам, как уменьшение боли, скованности и коррекция нарушения функции суставов [25].

Это подтверждает, в частности, работа M. Schiff et al. по сравнению эффективности ОТС напроксена 660/440 мг, ибупрофена 1200 мг/сут и плацебо у 444 пациентов с ОА. Через 7 дней выраженность боли у пациентов, получавших активную терапию, уменьшилась на 30–45%, в то время как в контрольной группе – только на 20–25% ( $p < 0,001$ ). Эффективность ибупрофена и напроксена оказалась примерно одинаковой. При этом число нежелательных реакций (НР) в группах активной терапии не отличалось от плацебо [26].

Ибупрофен в дозе 1200 мг/сут достоверно превосходит по эффективности парацетамол в больших дозах. Так, в 2-недельном исследовании IPSO проводилось сравнение терапевтического потенциала ибупрофена 400 мг 3 р./сут и парацетамола 1000 мг 3 р./сут у 222 больных ОА коленного и тазобедренного суставов. Анальгетический потенциал ибупрофена оказался достоверно выше: индекс выраженности ОА WOMAC при использовании этого препарата снизился с  $50,0 \pm 13,5$  до  $27,0 \pm 17,0$ , в контрольной группе – с  $50,0 \pm 12,5$  до  $35,5 \pm 18,0$  балла ( $p = 0,002$ ) [27].

J. Bradley et al. сравнили эффективность ибупрофена 2400 и 1200 мг/сут и парацетамола 4000 мг/сут у 184 больных ОА. Уменьшение боли при ходьбе (по шкале 0–3 балла) составило 0,45, 0,31 и 0,13 балла; боли в покое – 0,42, 0,33 и 0,06 балла соответственно ( $p < 0,05$ ) [28].

Согласно данным экономического анализа американских ученых, применение ОТС ибупрофена для купирования боли при ОА (учитывая невысокую стоимость и хорошую переносимость этого препарата) относится к числу наиболее экономически выгодных методов лечения при этом заболевании [29].

Серия исследований подтверждает эффективность ОТС ибупрофена для купирования острой НБС – как в виде монотерапии, так и в комбинации с миорелаксантами [30–33].

### Комбинация ибупрофена и парацетамола

Хотя ибупрофен сам по себе хорошо действует в качестве ургентного обезболивающего средства, имеются возможности для существенного повышения его анальгетического потенциала. Речь идет о его комбинации с парацетамолом. Как было отмечено выше, парацетамол – анальгетик с умеренной противоболевой активностью. Однако при его сочетании с НПВП эффективность лечения существенно повышается. Это подтверждает, например, проведенный C. Ong et al. анализ 21 РКИ ( $n = 1909$ ), в которых оценивалось действие НПВП как монотерапии и в комбинации с парацетамолом. Оказалось, что комплексная терапия НПВП + парацетамол увеличивала анальгетический эффект на 64% [34]. В России комбинация ибупрофена 200 мг и парацетамола 500 мг представлена препаратом Нурофен® Лонг. Удачное сочетание компонентов и использование особой технологии производства позволяют обеспечить очень быстрый и продолжительный анальгетический эффект: после приема препарата уменьшение боли отмечается в среднем уже через 15 мин, через 40 мин отмечается максимальное терапевтическое действие, которое сохраняется до 9 часов при приеме 2-х таблеток. При использовании в полной суточной дозе – по 1–2 таблетки 3 р./сут Нурофен® Лонг позволяет достичь устойчивой концентрации действующих веществ в плазме, достаточной для успешного контроля умеренной/интенсивной боли при ОА и НБС. Без сомнений, этот препарат может считаться средством выбора для дебюта амбулаторной тера-

пии скелетно-мышечных заболеваний, в т. ч. в режиме «ответственного самолечения».

Необходимо отметить, что комбинация ибупрофена и парацетамола относится к числу весьма удачных фармакологических сочетаний. Оба препарата обладают почти 100% биодоступностью и всасываются очень быстро: максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) парацетамола достигается через 0,5–2 часа, ибупрофена при приеме натощак через 30–45 мин, после еды через 1,5–2,5 часа. Примечательно, что парацетамол при совместном приеме с ибупрофеном всасывается даже быстрее, чем при монотерапии: для достижения  $C_{max}$  в среднем требуется на 10 мин меньше.

Ибупрофен и парацетамол обладают различным механизмом действия. Первый – неселективный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), оказывающий влияние преимущественно на периферические болевые рецепторы за счет подавления синтеза важнейшего медиатора боли и воспаления – простагландина  $E_2$ . Второй – реализует свое влияние на уровне центральной нервной системы, также блокируя ЦОГ-2 (и, вероятно, ее особую изоформу ЦОГ-3). Кроме этого парацетамол может стимулировать нисходящие антиноцицептивные влияния, воздействуя на серотонинергическую и эндоканнабиноидную системы. Как видно, оба препарата не вступают в конкурентное взаимодействие – каждый реализует свой механизм действия, взаимно усиливая общий обезболивающий эффект [35, 36].

Имеется серьезная доказательная база высокого терапевтического потенциала этой комбинации. При совместном использовании даже минимальные дозы ибупрофена и парацетамола обеспечивают значимое облегчение страданий больных. Это демонстрирует недавнее исследование H. Atkinson et al., которые сравнили результаты применения ибупрофена 300 мг + парацетамола 1000 мг, 150 мг + 500 мг, 75 мг + 250 мг соответственно и плацебо у 159 больных после удаления третьего моляра. Конечно, отмечалась достоверная дозозависимость эффекта ( $p = 0,002$ ). Но при этом все 3 дозировки препаратов по уровню снижения болевых ощущений и продолжительности анальгетического действия достоверно превосходили плацебо ( $p < 0,05$ ) [37].

Представители Кохрановского общества C. Derry C. et al. оценили результаты 3-х РКИ, в которых сравнивалась эффективность комбинации ибупрофена 200/400 мг и парацетамола 500/1000 мг с ибупрофеном 400 мг и плацебо у 1647 пациентов с острой болью. Полученные данные убедительно подтверждают целесообразность комбинированной терапии.

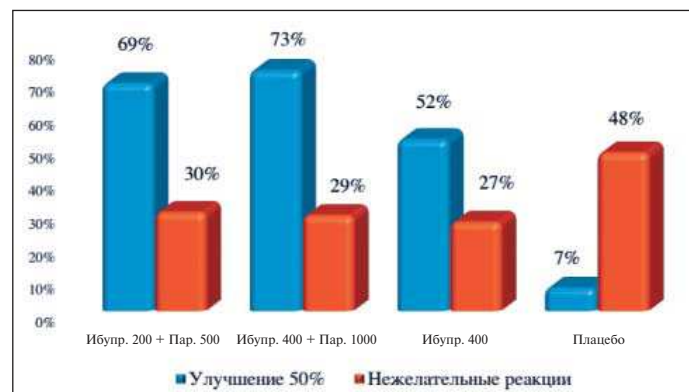


Рис. 1. Эффективность и безопасность комбинации ибупрофена и парацетамола при острой боли (данные 3-х РКИ,  $n = 1647$ ) [38]

Так, ответ на лечение был существенно выше при совместном применении анальгетиков, и при этом (что стало определенной неожиданностью) число НР в группах активной терапии было ниже, чем в группе плацебо (рис. 1). Продолжительность обезболивания при комбинированной терапии составила 7,6 и 8,3 часа, плацебо – лишь 1,7 часа. Потребность в дополнительных анальгетиках составила в группах комбинированной терапии 34% и 25%, в группе монотерапии ибупрофеном – 48%, в группе плацебо – 79% [38].

Еще одним подтверждением высокого анальгетического потенциала комбинации ибупрофена и парацетамола является работа R. Moore et al., представляющая метаанализ 10 обзоров Кохрановского общества, посвященных оценке ОТС анальгетиков. Было показано, что ибупрофен 200 и 400 мг + парацетамол 500 и 1000 мг в среднем обеспечивали уменьшение боли как минимум в 2 раза у 70% больных. При этом аналогичный эффект при использовании только ибупрофена, метамизола 500 мг и диклофенака 50 мг был отмечен не более чем у 50% больных. Комбинация ибупрофена и парацетамола демонстрировала наилучший показатель NNT для 50% улучшения – менее 2-х [39].

Оценке эффективности комбинации ибупрофена и парацетамола при обезболивании стоматологической операции по удалению зуба мудрости был посвящен специальный обзор Кохрановского общества. Анализ включал 7 РКИ (n=2241), где сравнивался анальгетический потенциал ибупрофена 400 мг, парацетамола 1000 мг и их комбинации. Было показано, что ибупрофен как монотерапия отчетливо превосходил плацебо: отношение шансов (ОШ) для 50% уменьшения боли составило 1,47 (95% ДИ 1,28–1,69). Однако комбинированное лечение давало более значимый результат: ОШ 1,77 (95% ДИ 1,32–2,39) [40].

Эти данные были подтверждены в параллельно проведенной работе L. Alexander et al., также отметивших преимущество комбинации парацетамола и ибупрофена при стоматологических манипуляциях (на материале 5 РКИ). Комбинация лекарств не только обеспечивала лучшую анальгезию, но и давала достоверно более продолжительный эффект с меньшей потребностью в повторном и дополнительном приеме анальгетиков. При этом число НР у больных, получавших монотерапию ибупрофеном и парацетамолом или их комбинацию, достоверно не отличалось [41].

Наиболее длительное исследование эффективности и безопасности комбинации ибупрофена и парацетамола при ОА было проведено британскими учеными M. Doherty et al. В ходе этого РКИ 892 больных ОА в течение 13 нед. получали парацетамол 1000 мг, ибупрофен 400 мг, ибупрофен

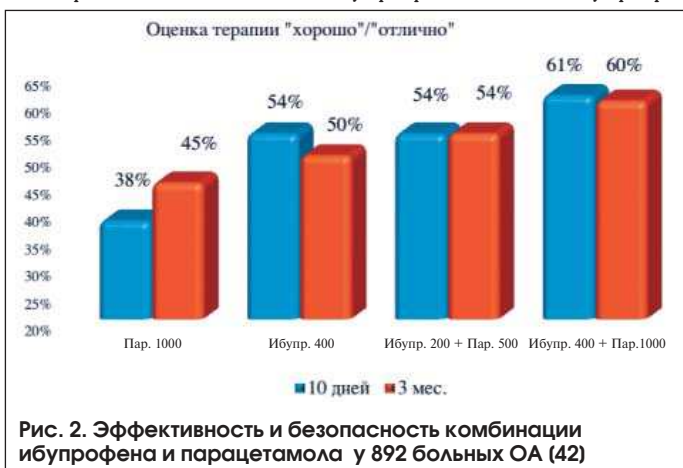
200 мг + парацетамол 500 мг 1 таблетку или 2 таблетки (все препараты – 3 р./сут). Исследование подтвердило преимущества комбинированной терапии: больных, отметивших хороший или отличный эффект, оказалось больше среди получавших ибупрофен + парацетамол (рис. 2) [42].

Большое значение для оценки преимуществ сочетанного применения анальгетиков имеет исследование P. Ostojic et al. (2017). Эта работа представляет сравнение эффективности комбинации ибупрофен 200 мг + парацетамол 325 мг и ибупрофена 400 мг (прием 3 р./сут) у 80 больных с острой НБС. Через 3 дня лечения оба препарата обеспечили значимое уменьшение боли и улучшение функции. Однако уровень болевых ощущений был достоверно меньше в группе комбинированной терапии (p=0,045). Сочетание ибупрофена и парацетамола обеспечило и лучший функциональный результат: в конце терапии расстояние «пальцы-пол» (максимальный наклон) составило в этой группе 4,7 см, в контрольной – 8,3 см (p=0,03) [43].

### Безопасность

При кратковременном использовании в безрецептурных дозах (до 1800 мг/сут) ибупрофен демонстрирует очень низкую токсичность. Это доказывает исследование PAIN, в котором определялась эффективность ибупрофена 1200 мг/сут, парацетамола 3 г/сут и аспирина 3 г/сут у 8633 пациентов с болями различного генеза в течение 1–7 дней. Частота НР со стороны ЖКТ оказалась ниже, чем на фоне приема препаратов сравнения: 11,5, 18,5 и 13,1% соответственно (p=0,025) [44]. По данным наблюдательного исследования Stom B., на фоне приема безрецептурного ибупрофена среди 277 601 пациента серьезные ЖКТ-осложнения возникли лишь у 0,012%, в то время как среди 101 218 принимавших безрецептурный напроксен – у 0,026%, т. е. в 2 раза больше [45].

Важнейшим подтверждением низкого риска ЖКТ-осложнений при использовании безрецептурных доз ибупрофена стали результаты метаанализа 28 эпидемиологических исследований (выполненных с января 1980 г. по май 2011 г.), в которых оценивали относительный риск развития гастроинтестинальных кровотечений при использовании различных НПВП. Так, для ибупрофена в дозе до 1800 мг/сут ОШ составило 1,9. Меньший риск был показан лишь для селективного ЦОГ-2 ингибитора целекоксиба: ОШ 1,4. Для примера, риск ЖКТ-кровотечения для низких доз других популярных НПВП составил: для диклофенака – 2,5, индометацина – 2,9, напроксена – 3,2, кетопрофена – 4,9, пироксикама – 6,9 (рис. 3) [46].



Важным достоинством ибупрофена является очень низкий риск кардиоваскулярных осложнений. Это показывают результаты метаанализа 25 популяционных исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального инфаркта миокарда, развитие которого зафиксировано примерно у 100 000 пациентов. Для ибупрофена: ОШ 1,14; для диклофенака: ОШ 1,38 [47].

Риск ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений при использовании парацетамола зависит от дозы и длительности приема этого препарата [48]. Однако при условии кратковременного использования он традиционно считается более безопасным, чем НПВП. Например, низкий риск ЖКТ-осложнений при использовании парацетамола показывает популяционное исследование (по типу «случай-контроль»), проведенное испанскими учеными А. Lanas et al. Авторы оценили причины развития ЖКТ-кровотечения у 2774 пациентов, при этом контроль составили 5532 человека, соответствующих по полу и возрасту, не имевших данного осложнения. Было показано, что использование НПВП суммарно ассоциировалось с 5-кратным повышением риска кровотечения: ОШ 5,3. Чуть меньшая опасность была связана с приемом низких доз аспирина: ОШ 3,7. Даже применение селективных НПВП сопровождалось умеренным повышением риска кровотечений: ОШ 1,5. Только парацетамол не оказывал подобного негативного влияния: ОШ 0,9 [49].

Очень показательны данные американских ученых S. Andrade et al., которые выполнили анализ результатов всех эпидемиологических исследований, проведенных в США за период 1970–1995 гг., в которых определялась частота гибели пациентов от лекарственных осложнений, связанных с приемом анальгетиков. Рассматривались случаи летальных исходов, возникших вследствие ЖКТ-кровотечения и перфорации, анафилаксии, тяжелых поражений кожи и слизистой, а также гематологических проблем (агранулоцитоз). На 1 млн жителей США, погибших от подобных осложнений, было 185 потребителей аспирина, 592 – диклофенака, 25 – метамизола и лишь 20 – парацетамола. Нескольким удивляет низкий риск летальных исходов у принимавших метамизол, который повсеместно считается достаточно опасным анальгетиком. Однако следует принять во внимание, что использование этого препарата было прекращено в США с 1978 г. из-за высокой частоты гематологических осложнений. Поэтому данные о его «безопасности» связаны, прежде всего, с его ограничением [50].

Следует отметить, что во всех представленных выше исследованиях комбинация ибупрофена и парацетамола частота НР была низкой и не отличалась от плацебо.

### Заключение

Безрецептурные анальгетики – важный элемент терапии скелетно-мышечной боли. Комбинация ибупрофена и парацетамола (Нурофен® Лонг) в этом плане представляет конечно же наибольший интерес. Сочетанное применение этих анальгетиков обеспечивает хороший уровень обезболивания, существенно превышающий эффект монотерапии данными препаратами. Терапевтический потенциал и благоприятный профиль безопасности этих лекарств подтверждены большим числом хорошо организованных клинических исследований, выполненных с жестким соблюдением всех принципов доказательной медицины.

### Литература

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. №5(3). С.247–265. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265 [Nasonov E.L., Jahno N.N., Karateev A.E. et al. Obshhie principy lechenija skeljno-myshechnoj boli: mezhdisciplinarnyj konsensus // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2016. №5(3). С.247–265. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265 (in Russian)].
2. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. М.: Издательство РАМН. 2012. 512 с. [Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej). Pod red. Jahno N.N., Kukushkina M.L. M.: Izdatel'stvo RAMN. 2012. 512 s. (in Russian)].
3. Borenstein D.G., Hasset A.L., Pisetsky D. Pain management in rheumatology research, training, and practice // Clin Exp Rheumatol. 2017. Suppl 35. Vol. 107(5). P.2–7.
4. Crawford C., Lee C., Freilich D. Active Self-Care Therapies for Pain (PACT) Working Group. Effectiveness of active self-care complementary and integrative medicine therapies: options for the management of chronic pain symptoms // Pain Med. 2014. Suppl 15. Vol. 1. P.86–95. doi:10.1111/pme.12407
5. Каратеев А.Е. Эффективность и безопасность низких доз нестероидных противовоспалительных препаратов при использовании в режиме «по требованию» // Consilium medicum. 2008. №10(2). С.57–62 [Karateev A.E. Jеffektivnost' i bezopasnost' nizkih doz nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov pri ispol'zovanii v rezhime «po trebovaniju» // Consilium medicum. 2008. №10(2). С.57–62 (in Russian)].
6. Prescott L. Paracetamol: past, present and future // Am. J. Therap. 2000. Vol. 7. P.135–143.
7. Machado G., Maher C., Ferreira P. et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials // BMJ. 2015. Vol. 350. P.1225. doi:10.1136/bmj.h1225
8. Williams C.M., Maher C.G., Latimer J. et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial // Lancet. 2014. Vol. 384(9954). P.1586–1596. doi:10.1016/S0140-6736(14)60805-9
9. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis // Lancet. 2016. Vol. 387(10033). P.2093–2105. doi:10.1016/S0140-6736(16)30002-2
10. Bjordal J., Klovning A., Ljunggren A., Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials // Eur J Pain. 2007. Vol. 11(2). P.125–138.
11. Pincus T., Koch G., Lei H. et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis // Ann Rheum Dis. 2004. Vol. 63(8). P.931–993.
12. Wolfe F., Zhao S., Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44(10). P.2451–2455.
13. Pincus T., Swearingen C., Cummins P., Callahan L.F. Preference for nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis // J Rheumatol. 2000. Vol. 27(4). P.1020–1027.
14. Rainsford K.D. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay // Int J Clin Pract Suppl. 2013. Vol. (178). P.9–20. doi:10.1111/ijcp.12055
15. Денисов Л.Н., Сидельникова С.М., Павленко Т.М. и др. Результаты клинического изучения лекарственного препарата брүфена. Опыт клинического изучения брүфена в ревматологической практике. М. 1973. С.27–32 [Denisov L.N., Sidel'nikova S.M., Pavlenko T.M., i dr. Rezul'taty klinicheskogo izuchenija lekarstvennogo preparata brufena. Opyt klinicheskogo izuchenija brufena v revmatologicheskoy praktike. M. 1973. С.27–32 (in Russian)].
16. Moore R.A., Derry S., Straube S. et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain // Pain. 2014. Vol. 155(1). P.14–21. doi:10.1016/j.pain.2013.08.013
17. Rabbie R., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Ibuprofen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2010. Vol. 10. CD008039. doi:10.1002/14651858.CD008039.pub2
18. Marmura M.J., Silberstein S.D., Schwedt T.J. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies // Headache. 2015. Vol. 55(1). P.3–20. doi:10.1111/head.12499
19. Bradley R., Ellis P., Thomas P. et al. A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain // Am J Orthod Dentofacial Or-thop. 2007. Vol. 132(4). P.511–517.
20. Dalton J., Schweinle J. Randomized controlled noninferiority trial to compare extended release acetaminophen and ibuprofen for the treatment of ankle sprains // Ann Emerg Med. 2006. Vol. 48(5). P.615–623.
21. Ekman E., Fiechtner J., Levy S., Fort J. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain // Am J Orthop. 2002. Vol. 31(8). P.445–451.
22. Milsom I., Minic M., Dawood M. et al. Comparison of the efficacy and safety of non-prescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies // Clin Ther. 2002. Vol. 24(9). P.1384–1400.
23. Hay A.D., Redmond N.M., Costelloe C. et al. Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial // Health Technol Assess. 2009. Vol. 13(27). P.1–163. doi:10.3310/hta13270
24. Moore R., Derry S., McQuay H., Wiffen P. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2011. Vol. 9. CD008659.

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



# Нурофен Лонг — новый<sup>1</sup> безрецептурный препарат сильного действия против различных видов боли<sup>2</sup>



- Оказывает более выраженный обезболивающий эффект и обладает благоприятным соотношением польза/риск по сравнению с диклофенаком и декскетопрофеном<sup>3</sup>
- Уникальная технология производства — высвобождение ибупрофена и парацетамола происходит одновременно, и это способствует более мощному терапевтическому эффекту<sup>4</sup>
- Начинает действовать уже через 15 минут<sup>5</sup>, а обезболивающий эффект сохраняется до 9 часов<sup>6</sup>

<sup>1</sup>В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. <sup>2</sup>Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг, раздел «Показания к применению». <sup>3</sup>Мур Р.А., Виффен П.Дж., Дерри С., Магуайр Т., Рой И.М., Тиррелл Л. Безрецептурные (ОТС) пероральные анальгетики при острой боли - краткая информация по Кохрановскому обзору. Кохрановская база данных систематических обзоров 2015, Выпуск 11. Статья № CD010794. DOI: 10.1002/14651858.CD010794.pub2. <sup>4</sup>Описание изобретения к патенту RU 2438656 С2 от 07.09.2006. <sup>5</sup>После приема одной таблетки обезболивающий эффект отмечается в среднем через 15 минут после приема препарата, клинически значимый обезболивающий эффект достигается через 40 минут после приема препарата. <sup>6</sup>Обезболивающий эффект сохраняется в течение 8 часов при приеме одной таблетки и в течение 9 часов при приеме двух таблеток. Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен Лонг. В продаже на российском рынке с декабря 2016 года. Ибупрофен 200 мг и парацетамол 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: НПВП + анальгезирующее ненаркотическое средство. Регистрационное удостоверение: ЛП-003836. Представитель в России: ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскаэр», 115114, Россия, г. Москва, Шлюзовая наб., 4. Тел. горячей линии: 8 800 200-82-20. Дата выхода материала: май 2017. Номер материала: 000618. Подробную информацию о способах применения и дозах, противопоказаниях и побочных эффектах смотрите в инструкции по применению.

# ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

# Фармакопунктура комбинированным препаратом витаминов группы В в терапии хронической тазовой боли у женщин

К.м.н. А.М. Тынтерова<sup>1</sup>, М.В. Шарнина<sup>1</sup>, профессор А.П. Рачин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городская многопрофильная больница, Калининград

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Синдром хронической тазовой боли нередко ассоциирован с симптомами поражения мочевыводящих путей, сексуальной, кишечной, гинекологической дисфункцией или нарушением функции мышц тазового дна при отсутствии инфекции и другой очевидной патологии.

**Цель:** повышение эффективности и безопасности терапии пациенток с хроническими тазовыми болями, обусловленными миофасциальным болевым синдромом с сочетанной гинекологической патологией.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 88 женщин, средний возраст которых составил 38,9 года. Все пациентки были разделены на 2 группы (основную и группу сравнения) по 44 пациентки в каждой, которые были стандартизированы по различным изучаемым признакам. В терапии болевых синдромов больных с хроническими тазовыми болями применялся метод фармакопунктуры комбинированным поливитаминым препаратом, содержащим комплекс витаминов группы В: тиамин (В<sub>1</sub>), пиридоксин (В<sub>6</sub>) и цианокобаламин (В<sub>12</sub>). Эффективность оценивалась с помощью комплексного болевого опросника, ответа триггерных точек, шкалы реактивной и личностной тревоги Спилберга – Ханина.

**Результаты:** в процессе диагностики (гинекологического и неврологического осмотра) у пациенток были выявлены следующие патологические состояния: миофасциальный болевой синдром (МФБС) грушевидной мышцы (31,8%), МФБС мышцы, поднимающей анус (56,8%), МФБС обеих мышц (11,4%). Результаты проведенного исследования позволили выявить взаимосвязь между локализацией триггерных точек и гинекологической патологией. На фоне применения у пациенток с хроническими тазовыми болями, обусловленными миофасциальным болевым синдромом и гинекологической патологией, фармакопунктуры комбинированным препаратом витаминов группы В и рефлексотерапии отмечалось достоверное снижение выраженности болевого синдрома и нормализация психоэмоционального состояния.

**Заключение:** по мере накопления клинического опыта необходима критическая оценка эффективности и безопасности существовавших ранее и появляющихся новых методов лечения хронической тазовой боли.

**Ключевые слова:** синдром хронической тазовой боли, фармакопунктура, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>.

**Для цитирования:** Тынтерова А.М., Шарнина М.В., Рачин А.П. Фармакопунктура комбинированным препаратом витаминов группы В в терапии хронической тазовой боли у женщин // PMЖ. 2017. № 21. С. 1568–1572.

## ABSTRACT

Pharmacopuncture with a combined preparation of group B vitamins in the treatment of chronic pelvic pain in women

Tynterova A.M.<sup>1</sup>, Sharnina M.V.<sup>1</sup>, Rachin A.P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City multi-field hospital, Kaliningrad

<sup>2</sup>Russian Research Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow

Syndrome of chronic pelvic pain is often associated with symptoms of urinary tract damage, sexual, intestinal, gynecological dysfunction or impaired function of the pelvic floor muscles with the absence of infection and other obvious pathology.

**Aim:** to increase the efficacy and safety of therapy for patients with chronic pelvic pain due to myofascial pain syndrome with combined gynecological pathology.

**Patients and Methods:** 88 women participated in the study, the mean age was 38.9 years. All patients were divided into 2 groups (the main and comparison group) of 44 patients each, standardized according to the features under study. The patients with chronic pelvic pain were treated by the method of pharmacopuncture with a combined multivitamin preparation containing a combination of neurotropic active substances of the vitamin B complex: thiamin (B<sub>1</sub>), pyridoxine (B<sub>6</sub>) and cyanocobalamin (B<sub>12</sub>). Efficiency was assessed using a comprehensive pain questionnaire, trigger points response, Spielberg-Khanin scales of state and personal anxiety.

**Results:** in the course of diagnosing (gynecological and neurological examination), the following pathological conditions were detected in the patients: myofascial pain syndrome (MFPS) of the piriform muscle (31.8%), MFPS of the elevator muscle of anus (56.8%), MFBS of both muscles 11.4%. The results of the study made it possible to identify the relationship between the localization of trigger points (TP) and gynecological pathology. The use of pharmacopuncture with a combined preparation of group B vitamins and reflexotherapy in patients with chronic pelvic pain, caused by myofascial pain syndrome and gynecological pathology, showed a significant decrease in the severity of the pain syndrome and the normalization of the psycho-emotional state.

**Conclusion:** accumulation of clinical experience requires a critical evaluation of the efficacy and safety of the existing and new ways of treating the chronic pelvic pain.

**Key words:** chronic pelvic pain syndrome, pharmacopuncture, vitamins B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>.

**For citation:** Tynterova A.M., Sharnina M.V., Rachin A.P. Pharmacopuncture with a combined preparation of group B vitamins in the treatment of chronic pelvic pain in women // RMJ. 2017. № 21. P. 1568–1572.

В последние годы научные исследования в области хронических заболеваний и синдромов, к которым относят хроническую цефалгию, постоянную боль в спине, хроническую инсомнию и другие состояния, привлекают пристальное внимание [1–4]. И это не случайно. Важно осознавать, что успех в решении этой категории проблем зависит от углубленного изучения гендерных и возрастных особенностей патогенеза, определения специфических клинических маркеров и разработки новых методов терапии хронических состояний [5, 6].

### Актуальность проблемы

Синдрому хронической тазовой боли в настоящее время уделяется внимание во многих научных публикациях [7, 8]. Он нередко ассоциирован с симптомами поражения мочевыводящих путей, сексуальной, кишечной, гинекологической дисфункцией или нарушением функции мышц тазового дна при отсутствии инфекции и другой очевидной патологии [9–12]. Около 15% обращений к гинекологу обусловлено хронической тазовой болью [13]. Среди самых частых причин боли выступают эндометриоз, воспалительный процесс и венозный застой в малом тазу [14–16].

Наряду с гинекологической и урологической патологией, значительное место в патогенезе синдрома хронической тазовой боли занимает миофасциальный болевой синдром (МФБС) [17]. МФБС вызван хроническим спазмом мышечно-связочного аппарата малого таза [18]. Длительно существующий мышечно-тонический синдром приводит к возникновению миофасциального синдрома, появлению триггерных точек (ТТ) и отраженных болевых паттернов [19, 20]. В большинстве случаев болезненный спазм и активные триггеры у женщин обнаруживаются в мышце, поднимаю-

щей анус, и в грушевидной мышце [21]. Кроме того, длительно существующие упорные тазовые боли влияют на психоэмоциональное состояние женщины, негативно отражаясь на качестве ее жизни. Особое внимание следует уделить пациенткам с сочетанной патологией, у которых этиологическими факторами формирования синдрома хронической тазовой боли являются одновременно как гинекологическая патология, так и миофасциальный болевой синдром мышц тазового дна. По причине множественности патогенетических аспектов формирования синдрома хронической тазовой боли у женщин необходима оптимизация терапии этой категории больных [22–24]. Современные подходы к терапии пациенток с синдромом хронической тазовой боли подразумевают не только медикаментозную терапию гинекологического и неврологического профиля. Важное значение приобретают рефлексотерапия, массаж и фармакопунктура – введение лекарственных препаратов в акупунктурные точки и ТТ [25, 26].

В настоящее время большое внимание отводится исследованиям антиноцицептивного и противовоспалительного эффектов витаминов группы В у пациентов с болевыми синдромами, в т. ч. применения этих препаратов в фармакопунктуре. Учитывая большую процент совпадения локализации акупунктурных точек и ТТ мышц тазового дна, фармакопунктуру препаратами витаминов группы В можно принять как метод выбора для борьбы с болевым синдромом и применять в комплексе с другими методами иглорефлексотерапии.

**Целью настоящего исследования** явилось повышение эффективности и безопасности терапии пациенток с хроническими тазовыми болями, обусловленными миофасциальным болевым синдромом с сочетанной гинекологической патологией, а задачами – изучение влияния

Таблица 1. Стандартизация групп исследования

Показатель		Фармакопунктура витаминами группы В	Группа сравнения	p
		Средний возраст 37,2 года, % (абсолютное число)	Средний возраст 40,6 лет, % (абсолютное число)	
Выраженность болевого синдрома (по КБО 1)	Сильная боль (7–10 баллов)	40,9% (18)	50% (22)	1,000
	Умеренная боль (3–6 баллов)	59,1% (26)	50% (22)	1,000
Наличие умеренной и высокой личностной тревожности (31 балл и более по шкале Спилберга – Ханина)		100% (44)	100% (44)	1,000
МФБС	ТТ мышцы, поднимающей задний проход	59,1% (26)	54,5% (24)	1,000
	ТТ грушевидной мышцы	29,5% (13)	34,1% (15)	1,000
	Сочетанные ТТ	11,4 % (5)	11,4% (5)	1,000
Болезненность ТТ. При пальпации	Безболезненные	38,6% (17)	31,8% (14)	1,000
	Болезненные при глубокой пальпации	45,5% (20)	54,5% (24)	1,000
	Болезненные при поверхностной пальпации	15,9% (7)	13,7% (6)	1,000
Гинекологическая патология	Вагинальная инфекция	38,6% (17)	43,1% (19)	1,000
	Эндометриоз	13,7% (6)	11,4% (5)	1,000
	Сочетанная патология	47,7% (21)	45,5 (20)	1,000
Получавшие классическую рефлексотерапию		100% (44)	100% (44)	1,000
Получавшие миорелаксанты		100% (44)	100% (44)	1,000
Уровень боли на прошлой неделе (КБО 4)		100% (44)	100% (44)	1,000
Влияние боли на жизнь	Затруднение ежедневной деятельности (КБО 2)	100% (44)	100% (44)	1,000
	Степень удовлетворенности в социальной жизни (КБО 3)	100% (44)	100% (44)	1,000
	Степень взаимоотношений с супругом (супругой) в связи с болью (КБО 6)	100% (44)	100% (44)	1,000
	Степень аффективного дистресса (КБО 5)	100% (44)	100% (44)	1,000

комбинированной терапии гинекологического профиля, рефлексотерапии и фармакопунктуры с комплексом витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> на купирование болевого синдрома и улучшение функционального и психоэмоционального состояния данной категории пациенток.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 88 женщин, средний возраст которых составил 38,9 года.

Критерии включения пациенток в исследование:

- верифицированный диагноз МФБС с наличием ТТ в грушевидной мышце и мышце, поднимающей задний проход;
- болевой синдром 3 балла и выше по визуальной аналоговой шкале боли;
- патология гинекологического профиля (эндометриоз и др.).

Критериями исключения пациенток из исследования служили возраст менее 18 лет, беременность, лактация, противопоказания к рефлексотерапии.

Все пациентки были разделены на 2 группы (основную и группу сравнения) по 44 пациентки в каждой, которые были стандартизированы по различным изучаемым признакам (табл. 1).

В терапии болевых синдромов больных с хроническими тазовыми болями применялся метод фармакопунктуры комбинированным поливитаминным препаратом, содержащим комбинацию нейротропных активных веществ комплекса витаминов группы В: тиамин (В<sub>1</sub>), пиридоксин (В<sub>6</sub>) и цианокобаламин (В<sub>12</sub>). Эти витамины играют особую роль в качестве коферментов в промежуточном метаболизме, протекающем в центральной и периферической нервной системе.

Доказано, что эффективность сочетанного применения витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> выше, чем эффективность каждого в отдельности. Сочетанное действие этих витаминов выражается в ускорении процессов регенерации поврежденных нервных волокон. Витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> организм не способен синтезировать самостоятельно, потому так важно терапевтическое их введение, которое восполняет недостаточное поступление витаминов с пищей, чтобы обеспечить необходимое количество коферментов в организме.

Терапевтическое применение этих витаминов при различных заболеваниях нервной системы направлено на то, чтобы, с одной стороны, компенсировать существующий дефицит (возможно, из-за повышенной потребности организма, обусловленной непосредственно заболеванием) и, с другой стороны, чтобы стимулировать естественные механизмы, направленные на восстановление функции нервных тканей.

В нашем исследовании была выбрана методика введения препарата в область 4–6 акупунктурных точек (32, 33, 34, 35, 54-я – меридиана мочевого пузыря, 1, 2, 3, 4-я – задних срединных меридианов) в дозе 0,4–0,5 мл в каждую 2 р./нед. курсом 2–3 нед. При этой методике обеспечивались инактивация ТТ и непосредственно фармакопунктура. Терапия проводилась на фоне применения миорелаксантов, иглорефлексотерапии и терапии заболеваний гинекологического профиля.

В ходе проведения исследования выполнялись следующие диагностические процедуры:

- МРТ поясничного отдела позвоночника с целью исключения вертеброгенной патологии;

- интравагинальное пальпаторное исследование мышц тазового дна до и после лечения;

- осмотр гинеколога;
- осмотр невролога;

• выраженность болевого синдрома определялась путем анкетирования по комплексному болевому опроснику (КБО), сокращенному в применении к данному исследованию. Учитывались ответы на первый вопрос «Оцените уровень вашей боли на данный момент» по 10-балльной шкале (КБО 1) и четвертый вопрос: «Насколько сильной была Ваша боль в течение прошедшей недели?» по 10-балльной шкале (КБО 4);

- миофасциальные синдромы мышц тазового дна оценивались пальпаторно по следующим параметрам:

0 баллов – ТТ отсутствуют,

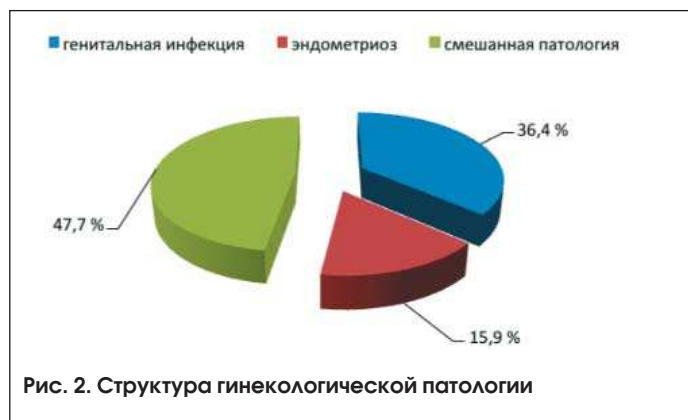
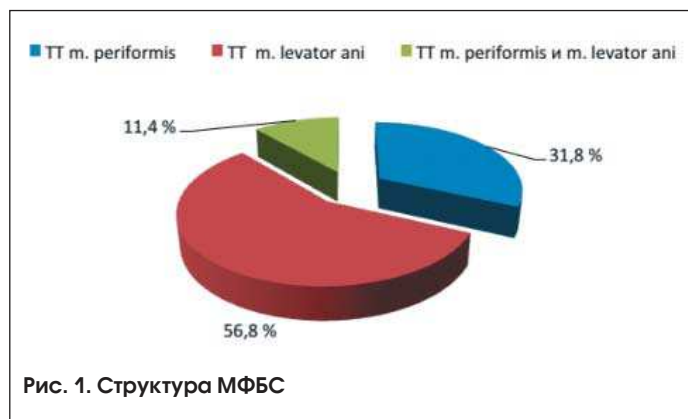
1 балл – ТТ присутствуют, но неболезненные,

2 балла – ТТ присутствуют, болезненны при глубокой пальпации,

3 балла – ТТ присутствуют, болезненны при поверхностной пальпации [15];

- уровень реактивной и личностной тревожности определялся с помощью шкалы реактивной и личностной тревоги Спилберга – Ханина;

- степень аффективного дистресса (страдания) оценивалась по шкале КБО 5. Учитывался ответ на вопрос: «Какова степень страдания, причиняемого Вам Вашей болью?». Влияние боли на качество жизни оценивалось по шкалам КБО 2 (затруднение ежедневной жизнедеятельности на фоне боли), КБО 3 (влияние боли на удовлетворение от участия в социальной жизни). Степень поддержки близких людей в связи с болевым синдромом оценивалась по шкале КБО 6. Учитывался ответ на вопрос: «Насколько Ваша боль изменила Ваши взаимоотношения с супругом и семьей?».



Все показатели оценивались до и после проведенного лечения в обеих группах.

В процессе диагностики (гинекологического и неврологического осмотра) у пациенток были выявлены следующие патологические состояния: МФБС грушевидной мышцы (31,8%), МФБС мышцы, поднимающей анус (56,8%), МФБС обеих мышц (11,4%) (рис. 1.)

У всех больных была диагностирована та или иная гинекологическая патология. В 15,9% случаев выявлена вагинальная инфекция (лептотрихоз, бактериальный вагиноз), в 15,9% – эндометриоз, а в 47,7% – сочетанная патология (рис. 2).

ТТ определялись пальпаторно при интравагинальном и неврологическом осмотре. Безболезненные ТТ определялись в 29,5% случаев; ТТ болезненные при глубокой пальпации – в 26,1% случаев; ТТ болезненные при поверхностной пальпации – в 44,3% случаев (рис. 3).

Результаты проведенного исследования позволили выявить взаимосвязь между локализацией ТТ и гинекологической патологией. Так, МФБС грушевидной мышцы отмечался только на фоне вагинальной инфекции, тогда как МФБС мышцы, поднимающей анус, преобладал на фоне вагинальной инфекции в 28,0% случаев, на фоне эндометриоза в 64,0% случаев и на фоне сочетанной патологии в 8,0% случаев.

Все клинические показатели, зарегистрированные при обследовании пациенток, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа. Для проверки близости к нормальному распределению значений факторов и параметров (т. е. сопоставления теоретически и экспериментально полученных распределений) были использованы критерий Пирсона  $\chi^2$  и критерий Колмогорова – Смирнова. Для статистической обработки данных применялась программа SPSS 17.0

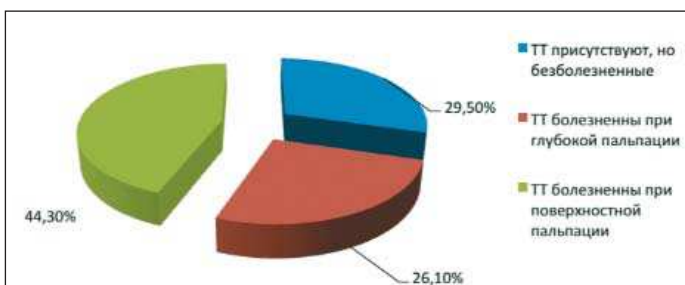


Рис. 3. Характеристика миофасциальных ТТ

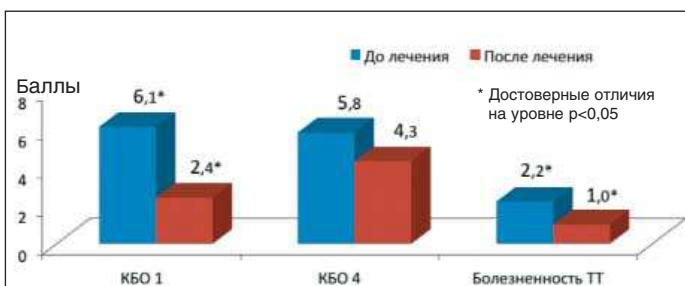


Рис. 4. Динамика выраженности болевого синдрома до и после лечения в основной группе исследования (согласно КБО и исследованию ТТ)

**Результаты исследования**

Курс терапии был полностью завершен в обеих сравниваемых группах. Переносимость пациентами терапии была хорошей, случаев отказа или прекращения терапии не зарегистрировано.

Согласно результатам проведенного исследования, комплексная терапия с использованием фармакопунктуры комбинированным препаратом витаминов группы В существенно повышает эффективность терапии пациентов с болевыми синдромами, вызывая достоверное уменьшение интенсивности или полное купирование болевого синдрома ( $p < 0,05$ ).

Так, среди пациенток, в лечении которых применялся метод фармакопунктуры, наблюдалось уменьшение выраженности боли по показателям КБО 1 (с  $6,1 \pm 0,24$  до  $2,4 \pm 0,15$  балла), КБО 4 (с  $5,8 \pm 0,24$  до  $4,3 \pm 0,24$  балла) и оценке болезненности ТТ в грушевидной мышце и мышце,

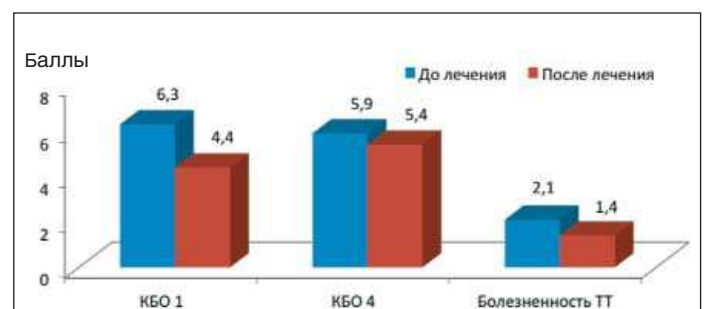
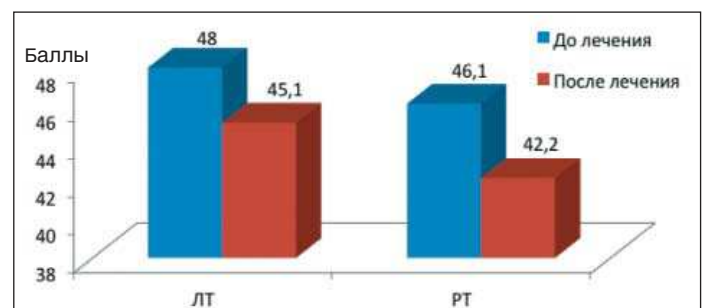
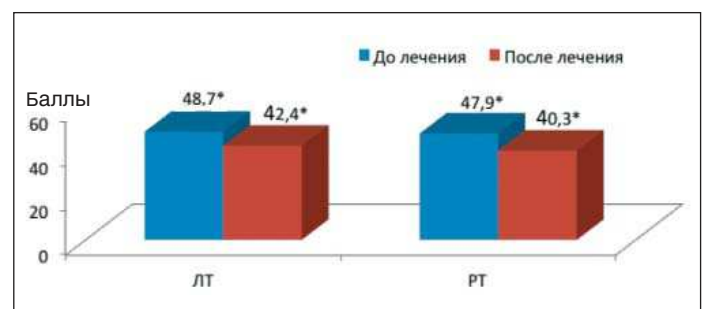


Рис. 5. Динамика выраженности болевого синдрома до и после лечения в контрольной группе исследования (согласно КБО и исследованию ТТ)



\* Достоверные отличия на уровне  $p < 0,05$ ;  
РТ – реактивная тревожность;  
ЛТ – личностная тревожность

Рис. 6. Психоэмоциональное состояние пациенток контрольной группы исследования до и после терапии (согласно шкале тревоги Спилберга – Ханина)



\* Достоверные отличия на уровне  $p < 0,05$ ;  
РТ – реактивная тревожность;  
ЛТ – личностная тревожность

Рис. 7. Психоэмоциональное состояние пациенток основной группы до и после терапии (согласно шкале тревоги Спилберга – Ханина)

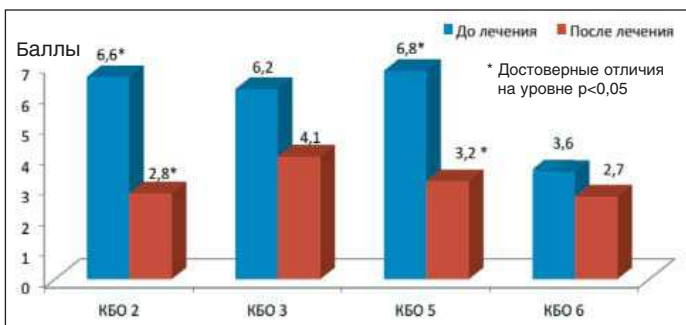
поднимающей анус (с  $2,2 \pm 0,09$  до  $1,0 \pm 0,06$ ) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

В то же время среди пациенток контрольной группы отмечалось не столь значительное и статистически недостоверное снижение болевого синдрома по шкале КБО 1 (с

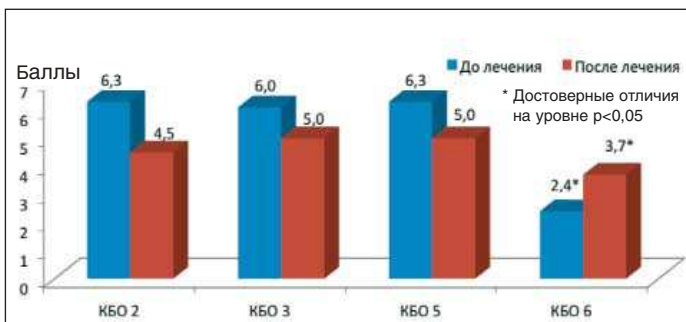
**Таблица 2. Сравнительная характеристика болевого синдрома и психоэмоционального состояния пациенток в контрольной и основной группах до и после лечения**

Показатель	Основная группа (N 44)		Контрольная группа (N 44)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Выраженность болевого синдрома (КБО 1)	$6,1 \pm 2,4^*$	$2,4 \pm 1,5^*$	$6,3 \pm 2,2$	$4,4 \pm 2,1$
Степень страдания, причиняемого болью (КБО 5)	$6,8 \pm 2,2^*$	$3,1 \pm 1,9^*$	$6,3 \pm 2,6$	$5,0 \pm 2,7$
Болевой синдром при пальпации ТТ	$2,2 \pm 0,9^*$	$1,0 \pm 0,6^*$	$2,1 \pm 0,8$	$1,4 \pm 0,6$
Уровень реактивной тревожности	$47,9 \pm 1,1^*$	$40,4 \pm 7,2^*$	$46,3 \pm 8,3$	$42,3 \pm 7,9$
Уровень личностной тревожности	$48,4 \pm 8,1^*$	$42,7 \pm 7,7^*$	$48,8 \pm 9,9$	$46,1 \pm 8,4$
Выраженность болевого синдрома на прошлой неделе (КБО 4)	$5,8 \pm 2,4^*$	$4,3 \pm 2,4^*$	$5,9 \pm 2,5$	$5,4 \pm 2,3$
Затруднение ежедневной деятельности (КБО 2)	$6,6 \pm 2,2^*$	$2,8 \pm 1,9^*$	$6,3 \pm 2,5$	$4,5 \pm 2,0$
Степень удовлетворения от участия в социальной жизни (КБО 3)	$6,2 \pm 2,4$	$4,1 \pm 2,1$	$6,0 \pm 2,9$	$5,0 \pm 2,9$
Взаимоотношения с супругом (КБО 6)	$3,6 \pm 2,7$	$2,7 \pm 2,4$	$2,4 \pm 2,8^*$	$3,7 \pm 2,9^*$

\* Достоверные отличия на уровне  $p < 0,05$



**Рис. 8. Влияние боли на качество жизни в основной группе (согласно КБО)**



**Рис. 9. Влияние боли на качество жизни в контрольной группе (согласно КБО)**

$6,3 \pm 0,22$  до  $4,4 \pm 0,22$  балла), по шкале КБО 4 (с  $5,9 \pm 0,25$  до  $5,4 \pm 0,23$  балла) и оценке болезненности ТТ в грушевидной мышце и мышце, поднимающей анус (с  $2,1 \pm 0,08$  до  $1,4 \pm 0,06$  балла) ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Проводимое лечение способствовало достоверному улучшению психоэмоционального состояния. Среди пациенток, в лечении которых применялась фармакопунктура поливитаминовым комплексом В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, средний уровень реактивной тревожности уменьшился на 7,6 балла, личностной – на 6,3 балла ( $p < 0,05$ ), в то время как в контрольной группе аналогичные показатели составили 3,9 балла и 2,9 балла соответственно (рис. 6, 7).

На фоне лечения у больных основной группы повысилась социальная активность (по КБО 2 с  $6,6 \pm 0,22$  до  $2,8 \pm 0,19$  балла), увеличилась степень удовлетворения от участия в социальной жизни (по КБО 3 с  $6,2 \pm 0,24$  до  $4,1 \pm 0,21$  балла), снизилась степень аффективного дистресса (по КБО 5 с  $6,8 \pm 0,22$  до  $3,2 \pm 0,19$  балла), улучшились взаимоотношения с супругом (КБО 6 с  $3,6 \pm 0,27$  до  $2,7 \pm 0,24$  балла) (рис. 8).

В контрольной группе на фоне отсутствия выраженного регресса болевого синдрома ухудшились взаимоотношения между супругами (по КБО 6 с  $2,4 \pm 0,28$  до  $3,7 \pm 0,29$  балла). Отмечалось незначительное снижение влияния боли на повседневную активность (по КБО 2 с  $6,3 \pm 0,25$  до  $4,5 \pm 0,20$  балла), незначительное снижение аффективного дистресса (по КБО 5 с  $6,3 \pm 0,26$  до  $5,0 \pm 0,27$  балла) (рис. 9).

Подводя итог проведенного исследования, необходимо отметить, что на фоне проводимой терапии пациенткам с МФБС и сочетанной гинекологической патологией в основной группе наблюдалась выраженная положительная динамика, которая проявлялась в достоверном снижении интенсивности или полном купировании болевого синдрома и уменьшении уровня выраженности тревожности и улучшения качества жизни. Тогда как в группе пациенток, в лечении которых не применялись методы фармакопунктуры, отмечена лишь незначительная статистически недостоверная положительная динамика (табл. 2).

Таким образом, в ходе выполненного нами исследования были сделаны следующие **выводы**.

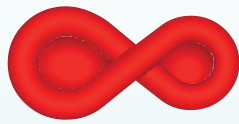
1. МФБС мышц тазового дна в сочетании с гинекологической патологией является частой причиной хронической тазовой боли.

2. На фоне применения у пациенток с хроническими тазовыми болями, обусловленными миофасциальным болевым синдромом и гинекологической патологией, фармакопунктуры комбинированным препаратом витаминов группы В и рефлексотерапии отмечалось достоверное снижение выраженности болевого синдрома и нормализация психоэмоционального состояния.

### Литература

1. Фразе В., Бауэр Г. Современная гомеосиниатрия: практическое руководство. Болевые синдромы опорно-двигательного аппарата, головные боли и мигрени. Т. 2. Пер. с нем. М.: Арнебия. 2006. 128 с. [Frazе V., Baujer G. Sovremennaja gomeosiniatриja: praktičeskoe rukovodstvo. Bolevyje sindromy oporno-dvigatel'nogo apparata, golovnyje boli i migreni. T. 2. Per. s nem. M.: Arnebijа. 2006. 128 s. (in Russian)].
2. Рачин А.П., Сергеев А.В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. 2008. №8. С. 29–32 [Rachin A.P., Sergeev A.V. Persen: vozmožnosti primeneniја pri trevožnyh rasstrojstvah i narušenijah sna // Farmateka. 2008. №8. S. 29–32 (in Russian)].
3. Рачин А.П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы // Справочник поликлинического врача. 2007. № 6. С.64–68 [Rachin A.P. Terapiја rasstrojstv sna: klassifikacionnyj i analitičeskij podhody // Spravočnik polikliničeskogo vracha. 2007. №6. S. 64–68 (in Russian)].

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



# Трентал®

Ясность мысли

Свобода движения

Используется при следующих заболеваниях:



**Заболевания периферических артерий:**

- атеросклеротического генеза («перемежающаяся хромота», диабетическая ангиопатия)
- трофические нарушения (в том числе трофические язвы голеней, гангрена)



**Нарушения мозгового кровообращения:**

- последствия церебрального атеросклероза (нарушение концентрации внимания, головокружение, ухудшения памяти)
- ишемические и постинсультные состояния



**Дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха**



**Нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза**



**1 таблетка  
3 раза  
в день\***

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трентал:

**ТРЕНТАЛ® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ.** Пентоксифиллин. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Пентоксифиллин. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг. Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА.** Вазодилатирующее средство. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Оклюзионная болезнь периферических артерий атеросклеротического или диабетического генеза. Трофические нарушения. Нарушения мозгового кровообращения, ишемические и постинсультные состояния. Нарушения кровообращения в сетчатой и сосудистой оболочке глаза. Отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижения слуха. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к пентоксифиллину, другим метилксантинам или к любому вспомогательному веществу препарата; массивные кровотечения; обширные кровоизлияния в сетчатую оболочку глаза; кровоизлияния в головной мозг; острый инфаркт миокарда; возраст до 18 лет; беременность; период грудного вскармливания; только для препарата Трентал® 100 мг: непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Препарат Трентал® не рекомендуется к применению при беременности. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** При необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Таблетки. Обычная доза составляет: одна таблетка Трентал® 100 мг 3 раза в сутки с последующим медленным повышением дозы до 200 мг 2–3 раза в сутки или одна таблетка Трентал® 400 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза – 400 мг. Максимальная суточная доза – 1200 мг. Препарат следует проглатывать целиком во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Концентрат для приготовления раствора для инфузий: обычная доза составляет от 100 мг до 600 мг препарата Трентал®, разведенного в 250 мл или 500 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида или раствора Рингера, 1 или 2 раза в сутки. Совместимость с другими инфузионными растворами должна тестироваться отдельно; использовать можно только прозрачные растворы. 100 мг препарата

Трентал® должны вводиться по меньшей мере в течение 60 минут. Общая суточная доза препарата Трентал® не должна превышать 1200 мг. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Головная боль, головокружение, асептический менингит, судороги. Ажитация, нарушения сна, тревога. Тахикардия, аритмия, снижение артериального давления, стенокардия. «Приливы» крови к кожным покровам, кровотечения. Ксеростомия, анорексия, атония кишечника, чувство давления и переполнения в области желудка, тошнота, рвота, диарея, запор, гиперсаливация. Внутрипеченочный холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы. Лейкопения/нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, гиподифбриногенемия. Нарушение зрения, скотомы. Кожный зуд, эритема, крапивница, повышенная ломкость ногтей, отеки. Анафилактические/анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Лечение симптоматическое. Особое внимание должно быть направлено на поддержание артериального давления и функции дыхания. При судорожных припадках вводят диазепам. Специфический антитокс неизвестен. Только для концентрата для приготовления раствора для инфузий: при появлении первых признаков передозировки немедленно прекращают введение препарата. Обеспечивают более низкое положение головы и верхней части туловища. **ФОРМЫ ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 100 мг: по 10 или 15 таблеток в блистер и ПВХ / алюминиевой фольге. Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг: по 10 таблеток в блистер и ПВХ/алюминиевой фольге. Концентрат для приготовления раствора для инфузий: по 5 мл в ампулы прозрачного, бесцветного стекла с точкой разлома. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** Хранить в недоступном для детей месте. Таблетки: в сухом месте при температуре не выше 25 °С. Концентрат: в защищенном от света месте при температуре от 8 °С до 25 °С. Срок годности всех лекарственных форм: 4 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П N014229/01-030216 (таблетки 100 мг), П N014747/01-290116 (таблетки 400 мг) и П N014229/02-030216 (концентрат для приготовления раствора для инфузий). С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Трентал®, Трентал® 400. Регистрационные удостоверения №: П N014229/01-030216 (таблетки 100 мг), П N014747/01-290116 (таблетки 400 мг) и П N014229/02-030216 (концентрат для приготовления раствора для инфузий).

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, [www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

SARU.PEN.16.07.1126

# Стресс как психосоматический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов молодого и среднего возраста

Интервью с д.м.н. Е.С. Акарачковой и к.м.н. О.В. Котовой

Представляем интервью с президентом международного общества «Стресс под контролем», неврологом, д.м.н. Е.С. Акарачковой и старшим научным сотрудником Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, психиатром, к.м.н., членом Совета специалистов международного общества «Стресс под контролем» О.В. Котовой, посвященное влиянию стресса и патологической тревоги на течение сердечно-сосудистых заболеваний у лиц среднего возраста – представителей активной социальной части населения РФ.

**Редактор РМЖ.** Обсуждая проблему стресса и его влияния на человека, многие вспоминают слова Ф. Ницше: «Что меня не уничтожает, то делает меня сильнее» (в оригинале: «Was mich nicht umbringt, macht mich stärker»). И мы понимаем, что жизнь современного человека в любом возрасте неотделима от стрессов. Но встает вопрос: где та грань, за которой стресс становится опасным?



**Акарачкова Е.С.** С позиции физиологии стрессорные факторы необходимы, они активируют мозг и тело для максимальной производительности с целью преодоления чрезвычайных ситуаций. Поэтому Г. Селье (основоположник теории стресса, автор термина «стресс») назвал стресс солью жизни. С тех пор прошло 70 лет. Сейчас лидером в изучении влияния стресса на организм человека

является школа нейроэндокринологии под руководством проф. Bruce McEwen. И в настоящее время актуально следующее определение: **стресс** – это универсальная физиологическая ответная реакция на стрессорный фактор, которая состоит из совокупности неспецифических реакций организма, и в первую очередь через изменение активности нервной и эндокринной систем. Острый стресс, как правило, вызывает адаптивную реакцию индивидуума. В случае интенсивной реакции организма на какой-либо единовременный чрезмерный раздражитель, длительность которого ограничена во времени, также говорят о последствиях острого стресса в виде беспокойного поведения или шока, истерики или ступора и т. д. Кроме этого выделяют хронический стресс, формирующийся в результате часто повторяющихся событий (значимые жизненные события, трудности взаимопонимания, академический и рабочий стресс), который вызывает кумулятивное негативное воздействие на состояние здоровья человека. Это наиболее частая причина психосоматических заболеваний. В России распространенность психосоматических расстройств в общей медицине составляет 30–45%.



**Котова О.В.** В психосоматической медицине выделяют так называемые связанные со стрессом расстройства – это широкий спектр заболеваний и патологических состояний, в основе этиологии и патогенеза которых лежат механизмы неадекватного стрессорного ответа.

**Редактор РМЖ.** Известно, что практически все сердечно-сосудистые заболевания являются психосоматическими и, к сожалению, сегодня все чаще встречаются у лиц молодого и среднего возраста. Это, в свою очередь, повышает риск инвалидизации и смерти. Каковы основные причины стресса у активного трудоспособного населения?

**Акарачкова Е.С.** Общие причины (источники) стресса у современного человека включают: 1) значимые жизненные изменения; 2) трудности взаимоотношений; 3) условия работы с высоким риском. Степень риска для здоровья, ассоциированная с этими жизненными ситуациями, зависит, в частности, от жизненных привычек, копинг-стратегий и превентивных (профилактических) практик управления, которые пациент уже использовал ранее во время стрессорных событий. Эти факторы значимо помогают компенсировать риски, связанные со стрессом.

**Котова О.В.** Стресс на работе – это ведущий стрессорный фактор для многих пациентов в урбанизированном обществе.

Источники стресса на работе:

- риск потери работы;
- работа с перенапряжением (внеурочная работа);
- конфликты на рабочем месте;
- одержимость и поглощенность работой;
- работа за компьютером (гиподинамия, проблемы с осанкой и психологическое напряжение).

Три важных фактора риска развития стресса на работе: недостаток контроля, неуверенность и конфликты. Работа может быть значимой причиной стресса у занятого насе-



ления, а также у членов их семей, потому что эффекты рабочего стресса могут быть перенесены в домашнюю обстановку. Важно, что стресс на рабочем месте может приводить к другим рискам, таким как аварии, несчастные случаи, лекарственные и алкогольные проблемы.

**Редактор РМЖ.** Итак, в реализации стрессорной реакции важную роль играют нервная система (в первую очередь симпатическая нервная система) и эндокринная система, которые активируются при стрессе. Каков все-таки патогенез стрессорной реакции?

**Акарачкова Е.С.** В ответ на стрессор запускаются симпатическая нервная и эндокринная системы, которые работают конкурентно за мобилизацию ресурсов организма.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы занимает центральное место в активирующих реакциях, таких как реакция на стресс. Парасимпатическая нервная система играет ключевую роль в восстановительных процессах, таких как релаксация и накопление энергетических ресурсов. Стрессорное воздействие вызывает выброс катехоламинов в кровоток, и в первую очередь адреналина (эпинефрина), что приводит к симпатической активации. В свою очередь, выброс катехоламинов оказывает прямое активирующее действие на центральную нервную систему, и особенно на активирующую ретикулярную формацию. Она располагается глубоко в центре мозга, по развитию это самая древняя часть мозга, которая связана с уровнем сознания. Ее стимуляция приводит к бодрствованию, а также оповещает (предупреждает) о состояниях, связанных со стрессовыми ситуациями.

Эндокринная система – это второй участник системного ответа «мозг – тело» на стрессор. К важным гормонам, связанным со стрессом, относятся: адренкортикотропный гормон, кортизол, глюкагон, адреналин (эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин).

Не всегда легко распознать, когда человек пребывает в состоянии стресса. Однако можно выделить основные психологические, соматические и поведенческие проявления стресса. Нейроэндокринная стимуляция приводит к немедленным поведенческим и психологическим последствиям, среди которых доминируют повышенная тревожность, чувство опасения и чрезмерная бдительность. Соматические, психические и поведенческие последствия необходимы в чрезвычайных ситуациях. В то же время сердечно-сосудистые последствия стресса могут вызвать множество побочных эффектов. Поэтому важно понимать, что стресс может представлять опасность и становится проблемой, когда у человека нарушен контроль и имеет место плохое управление стрессом.

**Редактор РМЖ.** Каковы связанные со стрессом последствия для человека и его трудоспособности?

**Акарачкова Е.С.** Субъективное восприятие стресса в сочетании с индивидуальными (генетическими, биологическими, психологическими) особенностями поведения могут приводить к развитию негативных психологических, соматических и поведенческих последствий стресса.

**Соматические последствия стресса.** Стресс вовлечен или самостоятельно влияет на развитие по крайней мере пяти категорий серьезных соматических нарушений.

1. Сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертонию, повышенные частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление, увеличивают риск инфаркта в

условиях экстремального стресса; поведение типа А (это преимущественно конфликтные перфекционистские личности) создает самоиндуцированный стресс.

Сердечно-сосудистые заболевания могут развиваться по причине вовлечения сердечно-сосудистой системы в стрессорный ответ. Хотя нет доказательств, что стресс играет роль в развитии атеросклероза, стресс причастен к внезапной смерти при инфаркте и артериальной гипертензии. При интенсивном, затяжном или частом стрессе физиологически нормальные кардиоваскулярные аспекты стрессорного ответа могут становиться аномальными.

2. Боль в спине провоцирует сокращение и напряжение в крупных мышцах, особенно в мышцах спины, живота и верхних конечностей.

Хроническая боль в спине – это частый случай хронической нетрудоспособности, особенно людей, деятельность которых сопряжена с потенциальным риском травматизации спины (например, рабочие или водители грузовиков, дальнобойщики). Затяжной стресс вносит вклад более чем в 50% случаев хронической боли в спине. Важно, что хронические мышечно-скелетные боли и напряжение могут быть связаны с биомеханическими проблемами опорно-двигательного аппарата.

3. Головные боли могут быть мышечно-скелетного происхождения из-за сокращения мышц скальпа, шеи, а также крупных мышц верхней части спины и плечевого пояса.

4. Развитие онкологических заболеваний находится под непрямым влиянием стресса: предрасположенность к опухоли может быть обусловлена сниженным иммунитетом, стресс может подавлять лечебные и восстановительные процессы.

Рак не вызывается стрессом. Однако установленные факторы риска для рака включают ряд поведенческих факторов стресса (курение и злоупотребление алкоголем). Профессиональные риски (подверженность химическим или радиационным воздействиям) могут оказывать значимое влияние на людей, у которых есть нарушения сна и концентрации внимания, потому что они уже стрессированы недостатком сна и скорее всего будут уязвимы. Связанное со стрессом подавление иммунного ответа у таких людей может стать фактором, предрасполагающим к развитию онкопатологии.

5. Стресс считается фактором риска синдрома раздраженного кишечника и, возможно, язвенной болезни.

И хотя в основе этих соматических нарушений могут быть иные первичные или вторичные причины, это не исключает стресс-связанного компонента в их патогенезе, потому что хронический стресс оказывает негативное биологическое влияние: избыточная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси приводит к симпатoadrenalовой гиперактивности и активации свертывающей системы крови, провоспалительных факторов, усугублению гиперкоагуляции и нарушению регуляции просвета сосудов.

Учитывая, что стресс – это системный ответ «мозг – тело», не всегда легко предсказать, какие конкретные проявления могут возникнуть у пациента. Поэтому тщательно собранный семейный анамнез помогает выделить факторы наследственной предрасположенности для поражения органа-мишени. Например, если у близких, значимых для пациента родственников имеют место нарушения дыхания в стрессовой ситуации, то у данного пациента можно ожидать появления таких же форм соматического реагирования на стресс.

Важно помнить, что конкретный пациент может акцентировать внимание врача на соматических проблемах, например, в сердечно-сосудистой системе, и при этом игнорировать или забыть о симптомах со стороны других систем организма. Поэтому на практике необходимо знание типичных симптомов для активного выявления различных соматических проявлений неадекватной реакции на стресс.

Врачу также следует быть внимательным к другим проблемам со здоровьем у пациента, для которых стресс может быть способствующим или провоцирующим фактором.

**Котова О.В.** Психика играет центральную роль в процессах стресса, и врачам следует рассматривать возможность партнерства с психиатрами всякий раз, когда проблемы, связанные со стрессом, становятся более серьезными. Стрессовые события, хронический стресс и психотравма – это все важные риски психического расстройства.

**Психические расстройства**, возникающие при стрессе:

1) тревожные расстройства – острое стрессовое, посттравматическое стрессовое, паническое, обсессивно-компульсивное, агорафобия, социальная фобия и генерализованное тревожное расстройство;

2) различные степени депрессии;

3) выгорание от хронического стресса – может привести к эмоциональному истощению и редукции персональных достижений;

4) конверсионные реакции – могут проявляться, например, в виде острой слепоты и паралича руки или кисти;

5) стресс на работе и/или в семье может вызывать межличностные конфликты и сексуальные дисфункции.

**Важно!** До 25% пациентов со стресс-связанными расстройствами могут иметь суицидальные мысли. Наличие у пациента суицидальных мыслей, продуктивной симптоматики или психические заболевания в анамнезе – все это основание для консультации и ведения пациента исключительно психиатром.

И третий тип проявлений стресса – это нарушения поведения. Очень часто попытки преодолеть стресс или психотравму проявляются нарушениями поведения:

1) злоупотребление психоактивными веществами: табаком, алкоголем и наркотиками;

2) насилие, непредумышленное убийство и суицид;

3) повышенная восприимчивость к несчастным случаям;

4) несчастные случаи и травмы и продолжительное время восстановления после них;

5) расстройства пищевого поведения: переедание приводит к ожирению, которое ассоциировано с сердечно-сосудистыми и мышечно-скелетными проблемами; потеря аппетита может привести к недоеданию, которое часто связано с депрессией.

Все эти факторы нарушают взаимодействие врача и пациента: ухудшается соблюдение режима терапии, уменьшается мотивация на выполнение задания, страдает уровень внимания, нарушается социальная адаптация и снижается качество жизни.

**Редактор РМЖ.** Итак, понятно, что человек в состоянии стресса может испытывать ряд соматических, психологических и поведенческих расстройств, в зависимости от индивидуальной предрасположенности. Но как это все реализуется в реальной жизни пациента?

**Акарачкова Е.С.** Стресс и его последствия протекают в определенной последовательности, стадийности.

**Симптомы первой стадии.** Первоначально человек демонстрирует поведенческие симптомы стресса. Врач может установить эти симптомы клинически путем расспроса пациента при сборе анамнеза и наблюдая за поведением пациента на приеме.

Безусловно, определенное количество психологического давления может быть стимулирующим и тонизирующим, однако, если это давление превосходит уровень приспособляемости, оно может быть определено как стресс. Появление поведенческих симптомов, ассоциированных с ранней стадией стрессорного ответа, обычно означает, что человек больше не справляется и переступил черту «напряжение – стресс».

Поведенческие симптомы стресса:

- постоянная раздражительность при общении с людьми;
- трудности в принятии решения;
- потеря чувства юмора;
- подавленный гнев;
- трудности концентрации;
- неспособность к завершению поставленных перед собой задач;

– предвзятое чувство, что окружающие настроены враждебно;

- желание плакать из-за незначительных (мелких) проблем;
- отсутствие интереса к жизни вне работы;
- чувство усталости после пробуждения;
- постоянная усталость.

**Важно!** Многие пациенты с психическими расстройствами склонны к психологизации, т. е. стремлению объяснить возникновение симптомов тем или иным, часто стрессовым, событием в жизни. И здесь врачу важно не попасть в ловушку стереотипного мышления, при котором причинно-следственная связь отождествляется с хронологической: «После этого – значит по причине этого» (лат. – *post hoc ergo propter hoc*).

**Симптомы второй стадии.** Если первоисточник стресса продолжает действовать, человек входит во вторую стадию, которая обычно проявляется физическими (соматическими) симптомами. Ответная реакция организма на стрессорное воздействие, как правило, зависит от длительности воздействия и проявляется соматически.

Соматические (физические) симптомы стресса:

- отсутствие аппетита;
- резкое и неконтролируемое повышение аппетита при пребывании в напряженном состоянии;
- изжога, запор или диарея;
- инсомния (бессонница);
- повышенная потливость без видимых причин;
- нервные подергивания, обкусывание ногтей и т. д.;
- головные боли;
- мышечные спазмы, чувство сведения конечностей;
- тошнота;
- одышка в покое или при незначительной физической нагрузке;
- обморок;
- эректильная дисфункция или фригидность;
- кожные проявления (экзема, дерматит и т. д.).

**Симптомы третьей стадии.** Чем продолжительнее и серьезнее причина стресса при недостаточности адаптационных и копинг-ресурсов человека, тем тяжелее и продолжительнее симптомы. Появляется риск развития психосоматических расстройств. В этой связи стресс должен рассматриваться как потенциальный провоцирующий и

усугубляющий уже имеющиеся расстройства фактор. Кроме того, как только врач выявляет симптомы стресс-связанных расстройств, встает вопрос о необходимости комплексной терапии. Учитывая, что тревога и депрессия – наиболее частые стресс-связанные расстройства, необходимым мультидисциплинарный подход с привлечением различных специалистов, в т. ч. психиатров при наличии выраженных тревожных и депрессивных расстройств.

**Редактор РМЖ.** Различные по происхождению стрессы могут мешать нормальному психологическому и социальному функционированию человека, что в итоге приводит к серьезным долгосрочным последствиям и увеличению объема расходуемых медицинских ресурсов. Поэтому умение выявить психические, соматические и поведенческие формы стресс-ассоциированных расстройств, а также определить прогноз и оценить величину риска неадекватных реакций является важной клинической задачей врача первичного звена?

**Котова О.В.** Существуют три основных правила для врача в диагностике стресса и связанных с ним расстройств.

**Правило № 1.** Оценить симптомы и жалобы можно только в процессе клинической диагностики с целью подтверждения или исключения органической причины страдания, например, при жалобах на боли в груди необходимо исключить органические сердечно-сосудистые заболевания.

**Правило № 2.** Врач должен искать жалобы или симптомы, которые представляют собой проявление избыточной или пролонгированной реакции на стрессоры или негативно воздействующие жизненные события и обстоятельства.

**Правило № 3.** Диагностика стресса иногда затруднена из-за пересечения (перекрывтия) стресс-связанных расстройств со многими психическими нарушениями, в таких случаях требуется участие психиатра.

Ключ к диагностике стресса – это тщательное изучение условий труда и жизни пациента, его персонального окружения с целью выявления стрессоров, травм и напряжения, которые могут лежать в основе предъявляемых симптомов.

Наряду с оценкой особенностей личности и трудовой жизни пациента, врач должен быть очень внимательным

к событиям, которые могут быть причиной проблем, особенно тех, что развились спустя 12–18 мес. после этих событий. Значимые изменения в жизни представляют высокую стресс-связанную опасность именно в этот период.

Уточняя симптоматику, врач должен искать проблемы в межличностных взаимоотношениях, оценивать условия работы пациента или его личностные потери и травмы.

При превалировании стресс-индуцированных соматических жалоб над эмоциональными следует проводить диагностический поиск с целью определения конкретных причин страдания, например тревоги или депрессии. По результатам диагностического поиска терапевт или семейный врач сможет оценить необходимость привлечения других специалистов или ресурсов, чтобы помочь пациенту освоить новые навыки для устранения источников стресса или контроля над ними.

**Редактор РМЖ.** В целом люди имеют врожденные и приобретенные защитные механизмы, которые обеспечивают поддержание здоровья даже в условиях сильного стресса. Незначительный стресс имеет положительное значение для большинства людей. В то же время напряжение, вызванное хроническим стрессом, может привести к ряду соматических нарушений. В этой связи актуально применение профилактических стратегий по управлению и контролю стресса?

**Акарачкова Е.С.** Безусловно актуально и помогает поддержать социальную активность и работоспособность у лиц с психосоматическими заболеваниями. Цель этих профилактических стратегий – повышение уже имеющихся естественных (базовых) охранительных механизмов и приспособительных (адаптационных) возможностей, а также возвращение организму нарушенного равновесия со средой и обучение его новым методам и навыкам профилактики стресса.

Фундаментальные положения профилактики стресса и его последствий:

- 1) стресс – это опыт, связанный с частной жизнью или работой;
- 2) стресс до определенного уровня – это хорошо;
- 3) негативные последствия стресса можно предотвратить;

**Таблица 1. Методы первичной, вторичной и третичной профилактики**

Метод профилактики		Конкретная цель
Первичная профилактика	Выученный оптимизм	Изменить отношение человека к возникающим невзгодам и стрессорным событиям
	Управление временем (тайм-менеджмент)	– Улучшить планирование деятельности и научиться расставлять приоритеты в работе – Устранить ненужные действия при решении задач
	Модификация поведения типа А	Уменьшить гнев, враждебность и напряженность, ассоциированные с этим типом поведения
	Создание (установление) благоприятных отношений	Расширить ресурсы, знания и поддержку для управления стрессорными факторами, стрессорными событиями и невзгодами
Вторичная профилактика	Физическая подготовка, физкультура	– Улучшить состояние и функционирование сердечно-сосудистой системы – Укрепить мышечную силу и повысить гибкость
	Релаксационный тренинг	Уменьшить все показатели стрессорного ответа и выработать навыки спокойствия во время стресса
	Сон и биоритмы	Восстановить адаптационный ресурс и повысить стрессоустойчивость
	Диета (питание)	– Улучшить в целом физическое здоровье и качество жизни – Снизить риск кардиоваскулярных и других заболеваний
	Эмоциональные выходы (отдушины)	Обеспечить высвобождение эмоций при эмоциональном стрессе и напряжении
Третичная профилактика	Профессиональная помощь	– Медикаментозная терапия – Психотерапия

4) профилактика усиливает эустресс и редуцирует напряжение.

Профилактика и контроль стресса реализуются на первичном, вторичном и третичном уровне (табл. 1). Часто и врачи и пациенты сосредоточены только на вторичной профилактике, потому что она нацелена на стрессорный ответ человека. Однако предпочтительнее первичный уровень. Необходимо воздействовать на стрессорные факторы, которым человек подвергается, и одновременно проводить вторичную профилактику с оценкой того, как человек отвечает на стрессоры. Третичная профилактика применяется в тех случаях, когда симптомы и признаки уже корректировались и выполнены мероприятия первичной и вторичной профилактики.

**Котова О.В.** Для пациентов с сердечно-сосудистой патологией очень важно развивать так называемые базовые навыки профилактики стресса, направленные на повышение стрессоустойчивости, физиологического баланса и позитивного аффекта у человека. Это четыре основных навыка, которые пациент ежедневно может развивать самостоятельно: диафрагмальное дыхание, регулярные упражнения, развивающие гибкость, чувство юмора, смена деятельности. Развивая перечисленные базовые навыки, пациенту можно предложить «десять шагов, чтобы оставаться здоровым» во время интенсивного стресса. Это основа хорошей профилактики и контроля стресса.

1. Не забывайте пить много воды и есть регулярно здоровую пищу.

2. Физическая активность обязательно должна быть в Вашей обычной (рутинной) жизни.

3. Если стресс – это результат трагических событий, необходимо найти способ выговориться и не уходить в себя.

4. Дышите: глубокое дыхание и релаксационные практики – это способы, которые повысят Вашу стрессоустойчивость.

5. Если потеря или трагедия вызвали стресс, скорее всего Вы пройдете через чувство потери и скорби (которые включают в себя гнев, глубокую печаль, страх за безопасность, чувство вины). Знайте, что это естественный процесс.

6. Будет неплохо записать свои мысли и чувства о пережитом стрессе. Это позволит снять накал Ваших эмоций.

7. Проявляйте особую осторожность при автовождении. Если ситуация стресса коснулась общества в целом, это может отвлекать внимание и других водителей тоже.

8. Если Вы верующий человек, молитесь за себя и за других людей, переживающих стресс.

9. Поддерживайте свой привычный образ жизни, ходите на работу. Не позволяйте другим людям контролировать Вашу жизнь, продолжайте жить настоящей своей жизнью.

10. Будьте внимательные к телесным и душевным изменениям, которые возникают при переживании стресса. В случае необходимости не стесняйтесь обратиться за профессиональной помощью к врачу, в т. ч. психиатру.

Ежедневное применение этих методов обеспечивает базовую поведенческую и психологическую поддержку при ежедневных стрессорных воздействиях.

**Редактор РМЖ.** В целом пациентам с симптомами напряжения, стресса и стресс-связанных расстройств можно рекомендовать управлять стрессом с помощью комплекса лечебно-профилактических мероприятий, который

включает в себя психотерапию (индивидуальную или групповую) и медикаментозное лечение?

**Акарачкова Е.С.** В комплекс лечебно-профилактических рекомендаций также можно включать и другие виды воздействия: например, в качестве профилактики мышечно-скелетных нарушений, пищеварительных расстройств, при гипервентиляционном синдроме и других соматических нарушениях может быть полезна остеопатия, китайская медицина и Аюрведа.

В настоящее время во всем мире признана необходимость междисциплинарного подхода к проблеме стресса. Это наиболее эффективный вид лечения стресс-связанных расстройств. Роль врача – выявить и правильно оценить имеющиеся симптомы стресса у пациента, по возможности назначить лечение, а также служить образовательным ресурсом и при необходимости направлять к неврологам и психиатрам для назначения специфической терапии.

Также важно мотивировать пациента к ответственности за состояние своего здоровья. Именно эта ответственность является основополагающим принципом успешного управления и контроля стресса.

Ведущая роль в лечении пациентов принадлежит психотерапии. Она проводится врачом-психотерапевтом после психологического консультирования, которое позволяет отличить нормальный (физиологический) ответ на стрессоры от неадекватного ответа, а также значительно повышает эффективность проводимого медикаментозного лечения.

**Фармакотерапия** – это важный элемент лечения и профилактики рецидива стресс-связанных расстройств. Современная психотропная терапия направлена на восстановление баланса различных нейромедиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации – от молекулярного до уровня целостного мозга. К основным группам препаратов, которые могут применяться для купирования тревоги и депрессии, относятся:

1) анксиолитики:

а) бензодиазепины,

б) атипичные бензодиазепины,

в) ГАМК-ергические препараты,

г) препараты с другими механизмами действия;

2) антидепрессанты;

3) нейролептики;

4) препараты, определяющие работу NMDA-рецепторов.

Важную роль в патогенезе стресса, когнитивных и эмоциональных нарушений при стресс-связанных расстройствах играют глутаматергическая система и NMDA-рецепторы головного мозга (рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат), которые возбуждаются при любом стрессе. Восстановление баланса между возбуждающими и тормозными медиаторами в центральной нервной системе при формировании тревожно-депрессивных нарушений – одна из главных задач современной фармакотерапии стресс-индуцированных расстройств. Тенотен, в состав которого входят релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S100, оказывает нормализующее действие на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. В нормальных физиологических условиях роль белка S100 огромна. Он синтезируется клетками нейроглии для облегчения проникновения ионов  $Ca^{2+}$  внутрь нейронов, что способствует повышению их производительности. Однако в состоянии хронического или экстремального стресса клетки глии выбрасывают из-

# ТЕНОТЕН

## СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ



ЛС-000542 18.11.09

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

Реклама

Информация для специалистов

быточное количество белка-модулятора, что в итоге запускает механизмы эксайтотоксичности. Поэтому нормализация активности данного белка при стрессе очень важна, особенно у лиц с субклинической ишемией мозга, которая имеет место у молодых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Стоит отметить, что влияние и эффективность Тенотена доказаны большим количеством экспериментальных и клинических исследований.

В целом можно утверждать, что препарат обладает мультимодальным эффектом, воздействуя на системы организма:

- NMDA-рецепторную;
- ГАМК-ергическую;
- серотонинергическую;
- сигма-1 рецепторную.

При этом отсутствует побочное влияние на когнитивную сферу, не происходит привыкания. Тенотен – это в первую очередь модулятор, а не блокатор или активатор. Релиз-активные антитела к мозгоспецифическому белку S100 приводят к восстановлению естественного баланса между процессами торможения и возбуждения. Поэтому клетка продолжает работать в естественных комфортных, а не тревожно-возбужденных условиях.

**Котова О.В.** До сих пор определение продолжительности курсового лечения не теряет своей актуальности. Это связано с недостатком информации об оптимальном сроке лечения и отсутствием стандартов длительности терапии пациентов с проявлениями хронического стресса и его последствий. Важно, что короткие курсы длительностью 1–3 мес. чаще приводят к последующему обострению, чем длительные (6 мес. и более). Ведение пациентов с резистентными состояниями врачами общей практики нежелательно. В данных ситуациях необходима помощь врача-психиатра или психотерапевта.

**Акарачкова Е.С.** Подводя итог, стоит отметить, что в последние годы появилась тенденция отождествлять психологический стресс с нервным напряжением. Но стресс – это не просто волнение или нервное напряжение, поскольку в стрессорный ответ вовлекается целый ряд органов и систем организма. Стресс – это ответ системы «мозг – тело», другими словами, системный нейроэндокринный ответ, который активируется в первую очередь сочетанным действием симпатической нервной системы и эндокринной системы.

Перечисленные эффекты играют важную роль во время экстренных и стрессовых ситуаций, но представляют риск для здоровья, если они поддерживаются в течение длительного периода, случаются часто или с высокой интенсивностью, приводя к развитию соматических, поведенческих и психологических расстройств. Стресс-индуцированное повреждение головного мозга при психотравми-

рующих ситуациях лежит в основе многих психосоматических расстройств. Мозг, который может быть как мишенью, так и инициатором стрессорной реакции, запускает процессы, с помощью которых стресс влияет на сердечно-сосудистую и другие системы.

**Котова О.В.** Безусловно, купирование симптомов стресса – важный компонент терапии. Однако современное понимание стресса и его негативного влияния на человека основано в первую очередь на анализе способности мозга и тела приспособиться к острым и хроническим стрессам. При этом мозг – центральный орган восприятия и реакции на стресс, и это является целью как терапевтических, так и профилактических мероприятий по повышению стрессоустойчивости организма.

Изменение образа жизни пациента, включая правильное питание, физические упражнения, отдых и развитие позитивных навыков преодоления трудностей, может существенно изменить способность адаптироваться и минимизировать последствия хронического стресса.

В библиотеку практикующего врача (рекомендуемые Е.С. Акарачковой и О.В. Котовой статьи по влиянию стресса и патологической тревоги на течение сердечно-сосудистых заболеваний):

1. Ф. Ницше. Сумерки идолов, или Как философствуют молотом. Глава «Изречения и стрелы». Изречение 8. 1888.
2. Андрищенко А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия). 2011.
3. Duckworth A.L., Kim B., Tsukayama E. Life stress impairs selfcontrol in early adolescence // Front. Psychol. 2012. Vol. 3. P. 608.
4. Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: Издательство РАМН. 2017. 48 с.
5. Шавловская О.А. Комплексная терапия тревожных состояний у больных соматического профиля // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. 2017. № 19(8.2). С. 43–46.
6. Воробьева О.В., Репина В.В. Лечение стресс-индуцированных тревожных расстройств в терапевтической практике // Лечащий врач. 2016. № 10. С. 39–43.
7. Хакимова Г.Р., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л. и др. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S-100 в релиз-активной форме и механизмы их реализации // Журнал неврологии и психиатрии. 2016. № 4. С. 100–113.
8. Gorbunov E.A., Ertuzun I.A., Kachaeva E.V. et al. In vitro screening of major neurotransmitter systems possibly involved in the mechanism of action of antibodies to S100 protein in released-active form // Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015. Vol. 11. P. 2837–3846.
9. Матюшин Г.В., Юрин В.В., Головенкин С.Е. и др. Опыт применения анксиолитического средства в терапии больных с экстрасистолией и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Лечащий врач. 2009. № 2. С. 76–78.
10. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близневская Е.В., Третьякова Т.В. Клинические эффекты противотревожного препарата тенотен в комплексной терапии гипертонической болезни // Бюл. экспер. биол. и мед. 2009. № 148(8). С. 94–96.
11. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тенотен в терапии тревожных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью и ИБС // Бюл. экспер. биол. и мед. 2009. № 148(8). С. 91–93.
12. Hellhammer D.H., Hellhammer J. Stress: the brain-body connection / volume editors, Dirk H. Hellhammer, Juliane Hellhammer // Key issues in mental health. 2008. P. 174. ISSN 1662–4874.
13. McEwen B.S. The brain is the central organ of stress and adaptation // Neuroimage. 2009. Vol. 47(3). P. 911–913.

# Тики и коморбидные расстройства детского возраста

Профессор В.П. Зыков<sup>1</sup>, Э.А. Каширина<sup>2</sup>, к.м.н. Ю.В. Наугольных<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «ДГП № 110» ДЗ г. Москвы

## РЕЗЮМЕ

Тики являются доминирующей формой гиперкинезов детского возраста, диагностируются у 5–24% детей, чаще у мальчиков, хронические формы тиков наблюдаются у 1% детского населения.

**Цель исследования:** изучить коморбидные расстройства у больных тиковыми гиперкинезами детского возраста и оценить возможности медикаментозной коррекции.

**Материал и методы:** обследовано 165 детей и подростков в возрасте от 7 до 16 лет. Пациенты основной когорты (n=130) были разделены на 3 группы: группа 1 – с изолированными моторными тиками (n=21), группа 2 – с моторно-вокальными тиками (n=87), группа 3 – с синдромом Туретта (СТ) (n=22). Пациентам была назначена антитиковная терапия. Проводилась оценка тиковых гиперкинезов, личностной и ситуационной тревожности, нейропсихологическое исследование (в т. ч. исследование кратковременной слухоречевой памяти) при помощи различных шкал и опросников.

**Результаты и обсуждение:** максимальное количество моторных и вокальных тиков по методу подсчета тиков за 20 мин и наибольшие показатели YGTSS определялись в группе СТ. Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) выявлялся у 42,8% больных с моторными тиками, у 50,6% – с моторно-вокальными тиками и у 86,4% – с СТ. Отмечалось достоверное снижение объема кратковременной слухоречевой памяти в сравнении с группой контроля, причем для больных СТ характерно достоверное уменьшение объема слухоречевой памяти в сравнении с больными моторными тиками. На фоне лечения наблюдали регресс проявлений СДВГ и тревожных расстройств у больных из группы моторных и моторно-вокальных тиков. У пациентов с СТ регистрировались устойчиво высокие показатели личностной тревожности и СДВГ до и после лечения. Увеличение объема кратковременной слухоречевой памяти было зарегистрировано во всех группах с тиками и СТ.

**Ключевые слова:** тиковые гиперкинезы, синдром Туретта, СДВГ, антитиковная терапия, кратковременная слухоречевая память.

**Для цитирования:** Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Тики и коморбидные расстройства детского возраста // РМЖ. 2017. № 21. С. 1581–1585.

## ABSTRACT

Tics and comorbid disorders of the children's age

Zykov V.P.<sup>1</sup>, Kashirina E.A.<sup>2</sup>, Naugolnykh Yu.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup>Children's City Clinic No. 110, Moscow

Tics are the dominant form of children's hyperkinesia, which is diagnosed in 5% - 24% of children, more often in boys. Chronic tics are observed in 1% of children.

**The aim of the research** was to study comorbid disorders in children with tic hyperkinesia and to assess the possibilities of the drug correction.

**Patients and Methods:** 165 children and adolescents aged from 7 to 16 years were examined. Patients of the main group (n = 130) were divided into 3 groups: group 1 - motor tics (n = 21), group 2 - motor and vocal tics (n = 87), 3rd group - Tourette syndrome (TS) (n = 22). The patients were prescribed a tic therapy. An assessment of tic hyperkinesia, personal and situational anxiety was made, as well as a neuropsychological study (including the study of short-term auditory and verbal memory) with the use of various scales and questionnaires.

**Results and discussion:** the maximum number of motor and vocal tics according to the method of tic counting for 20 minutes and the highest YGTSS were determined in the TS group. ADHS was detected in 42.8% of patients with motor tics, in 50.6% of patients with motor and vocal tics and in 86.4% of patients with TS. There was a significant decrease in the volume of short-term auditory and verbal memory in comparison with the control group, and a significant decrease in the volume of the auditory memory was characteristic for the patients with TS as compared to the patients with motor tics. During the treatment, the regression of ADHS manifestations and anxiety disorders in patients with motor and motor-vocal tics was observed. In patients with TS, consistently high rates of personal anxiety and ADHS were registered before and after the treatment. An increase in the volume of short-term auditory and verbal memory was recorded in all groups with tics and TS.

**Key words:** tic hyperkinesia, Tourette syndrome, ADHS, tic therapy, short-term auditory memory.

**For citation:** Zykov V.P., Kashirina E.A., Naugolnykh Yu.V. Название статьи // RMJ. 2017. № 21. P. 1581–1585.

## Актуальность проблемы

Тики являются доминирующей формой гиперкинезов детского возраста, диагностируются у 5–24% детей, чаще у мальчиков, хронические формы тиков наблюдаются у 1% детского населения [1, 2]. В России на примере Москов-

ского региона тики диагностируются у 6% детей, а синдром Туретта (СТ) у 0,1% [1]. В Европе СТ выявляется у 1% детей школьного возраста [3, 4]. В США на основе данных Национального обзора состояния здоровья детей диагноз СТ был выставлен у 3-х из 1000 детей в возрасте 6–17 лет [5].

Пик заболеваемости приходится на дошкольный и школьный возраст с максимальными проявлениями в 7–12 лет. В общем числе больных мальчики преобладают: среди больных тиками их больше в 3 раза, среди больных СТ – в 5–6 раз [1, 6–8].

В 80% случаев тикам и СТ сопутствуют коморбидные симптомы в виде синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), тревожные нарушения, снижение памяти [1, 2, 8–12].

При тиках СДВГ диагностируется у 20–50% пациентов, при СТ – у 80% [13, 14]. Молекулярно-генетические исследования обнаружили ассоциации СТ с СДВГ, алкоголизмом, азартными играми, наркоманией и вариациями в генах дофаминовых рецепторов (DRD4 7-аллель и DRD5 148bp-аллель) и генах транспортера дофамина (DAT1 10-аллель) [15]. Гены, регулирующие обмен нейромедиаторов дофамина и норадреналина, детерминируют предрасположенность к развитию СДВГ [15].

Дети с СДВГ часто имеют низкую самооценку, у них формируются эмоциональные и социальные трудности общения со сверстниками, часто снижена успеваемость в школе, отмечается склонность к правонарушениям, антиобщественному поведению [16]. Выраженность СДВГ зависит от тяжести тикозной симптоматики, длительности заболевания [1].

К другим видам коморбидных расстройств у пациентов с тиками можно отнести высокий уровень тревожности, выявляемый с помощью теста Спилберга [17]. Дети с тиками имели значительно большее количество случаев тревожных расстройств, чем дети без тиков (21% против 15%), простых фобий (29% против 19%), социальных фобий (28% против 18%) [15]. Обнаружена взаимосвязь между тяжестью тиков по YGTSS и уровнем депрессии и тревоги [16].

Помимо СДВГ было выявлено до 79% коморбидных с СТ симптомов: нарушения настроения и тревожные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства аутистического спектра, проблемы контроля гнева, оппозиционное вызывающее, импульсивное, самоагрессивное и агрессивное поведение [7, 15, 18]. Сопутствующие тревога и депрессия имеют существенное влияние на качество жизни при СТ [17].

Коморбидные симптомы в большей степени, чем тики, могут нарушать жизнедеятельность пациентов, а без своевременной коррекции приводить к значительной социальной дезадаптации [1, 19–21].

**Цель исследования:** изучить коморбидные расстройства у больных тикозными гиперкинезами детского возраста и оценить возможности медикаментозной коррекции.

## Материал и методы

Нами обследовано 165 детей и подростков в возрасте от 7 до 16 лет, из них группа контроля – 35 человек без признаков поражения нервной системы, сопоставимых по полу и возрасту с обследуемыми пациентами. Основную когорту составили 130 пациентов в возрасте от 7 до 16 лет, из них 94 (72,3%) мальчика и 36 (27,7%) девочек, которые находились на амбулаторном наблюдении в ДГП № 110 г. Москвы в период с 2014 по 2016 г.

Больные были разделены на 3 группы с учетом тяжести и семиотики заболевания: группа 1 – с изолированными моторными тиками (n=21), группа 2 – с моторно-вокальными тиками (n=87), группа 3 – с СТ (n=22). У обследованных пациентов была диагностирована возраст-зависимая стадия – стадия экспрессии симптомов, тикозный статус выявлялся у 59 (45,5%) пациентов.

Антигиперкинетическая терапия включала пантокальцин 50 мг/кг, тиаприд 100–300 мг/сут, топирамат 1–2 мг/кг. Гопантевую кислоту использовали у детей в возрасте 7–8 лет в стадии дебюта заболевания в дозе 75–150 мг.

Тикозные гиперкинезы оценивались согласно DSM-IV, (1994 г.), классификации В.П. Зыкова [1, 22]. Для уточнения диагноза СТ использовали диагностические критерии, разработанные в DSM-IV, а также критерии, предложенные специально созданной группой по изучению классификации тиков (Tourette Syndrome Classification Study Group – TSSG) [22, 23]. Клиническая регистрация тикозных гиперкинезов осуществлялась с помощью тестирования по Йельской шкале с определением совокупной и суммарной тяжести тиков (YGTSS) и с помощью метода подсчета тиков за 20 мин [1, 24].

Диагностические критерии СДВГ определены в DSM-IV, DSM-V, а также в МКБ-10 в критериях гиперкинетических расстройств [20, 22, 25]. Для уточнения степени тяжести СДВГ применяли версию шкалы Conners для родителей, заполняемую родителями, врачом, адаптированную для амбулаторного наблюдения [26]. Оценка личностной и ситуационной тревожности определялась с помощью теста Спилберга – Ханина [27].

Нейропсихологическое исследование включало исследование кратковременной слухоречевой памяти по методике, предложенной Л.И. Вассерманом и соавт. [28].

## Результаты и обсуждение

Возраст обследуемых детей составил в среднем 9 лет, пациентов с СТ – 12 лет (табл. 1). Возраст дебюта тиков наблюдался от 4-х до 7 лет. Длительность заболевания на момент осмотра в группах 1 и 2 составила 4 года, в группе 3 – 7–8 лет. Наследственная предрасположенность к развитию тикозных гиперкинезов определялась у 91 (70%)

**Таблица 1. Возрастные характеристики и наследственные факторы у пациентов с тиками**

Признак	Группа 1 (моторные тики), n=21		Группа 2 (моторно-вокальные тики), n=87		Группа 3 (синдром Туретта), n=22	
	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики
Количество пациентов	9	12	24	63	4	18
Возраст, лет	9,0±2,57	10,27±2,54	9,6±2,62	9,96±2,1	12,0±2,49	12,0±1,62
Возраст дебюта, n	5,5±2,6	6,3±2,18	5,71±2,64	5,94±2,49	4,25±0,95	5,41±1,12
Наследственность отягощена, n	7 (33,3%)	8 (38%)	13 (14,9%)	48 (55%)	3 (13,6%)	13 (59%)
Спорадические случаи, n	2 (9,5%)	4 (19%)	11 (12,6%)	15 (17,2%)	1 (4,5%)	5 (22,7%)

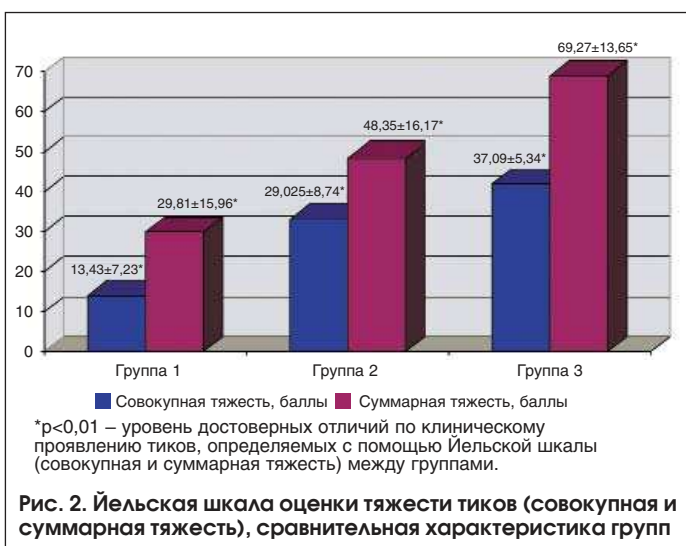
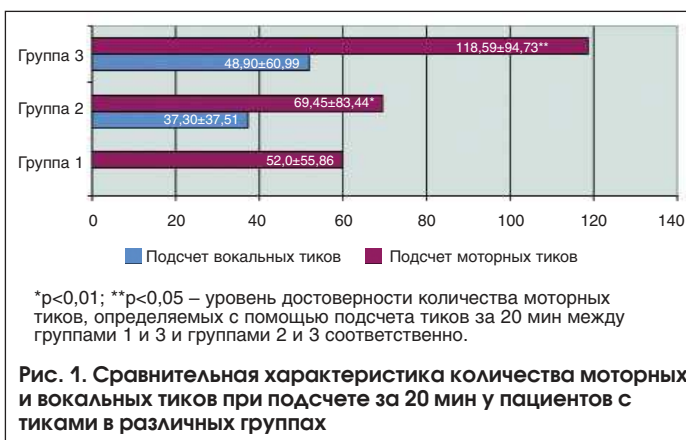


пациентов и у мальчиков встречалась в 3 раза чаще, чем у девочек. У 39 (30%) пациентов наблюдались спорадические тикозные гиперкинезы.

Тики диагностировались у всех обследованных больных. Количество тиков фиксировали с помощью методики подсчета тиков за 20 мин (рис. 1). Максимальное количество моторных тиков за 20 мин – 118,59±94,73 эпизодов – было выявлено в группе СТ, в группе моторных тиков – 52,0±55,86 (p<0,01), в группе моторно-вокальных тиков – 69,45±83,44 (p<0,05). Значимых отличий по количеству вокальных тиков за 20 мин между группами моторно-вокальных тиков (37,30±37,5) и СТ (37,09±5,34) не выявлено.

Для определения тяжести клинических проявлений тиков у всех пациентов с гиперкинезами использовали Йельскую шкалу (рис. 2). Показатели совокупной (29,025±8,74 балла) и суммарной (48,25±16,17 балла) тяжести по Йельской шкале преобладали в группе моторно-вокальных тиков в сравнении с группой моторных тиков (p<0,01) – 13,43±7,23 балла и 29,81±15,9 балла соответственно. Максимальное число баллов совокупной (37,09±5,34 балла) и суммарной (69,27±13,65 балла) тяжести по Йельской шкале было зарегистрировано в группе СТ (p<0,01 в сравнении с группой моторных тиков и группой моторно-вокальных тиков).

Таким образом, максимальное количество моторных и вокальных тиков по методу подсчета тиков за 20 мин и наибольшие показатели YGTSS определялись в группе СТ. Подсчет тиков за 20 мин имеет прямую корреляцию с балльной оценкой тяжести заболевания по шкале YGTSS.



СДВГ выявлялся у 42,8% больных с моторными тиками, у 50,6% – с моторно-вокальными тиками и у 86,4% – с СТ.

СДВГ достоверно преобладал в группе СТ в сравнении с группой моторных тиков (p<0,01). Значимых отличий между группами 2 и 3 не определялось.

По результатам исследования когнитивных функций у пациентов с тиками (рис. 3) отмечалось достоверное снижение объема кратковременной слухоречевой памяти в сравнении с группой контроля (p<0,01), причем для больных СТ характерно достоверное уменьшение объема слухоречевой памяти в сравнении с больными моторными тиками (p<0,01).

У больных с тиками имелись жалобы на страх темноты, пустой квартиры, страх потери близких и разлуки с ними, возможной неуспеваемости в школе, плохих оценок, в связи с чем при клиническом осмотре использовался тест на тревожность (тест Спилберга – Ханина).

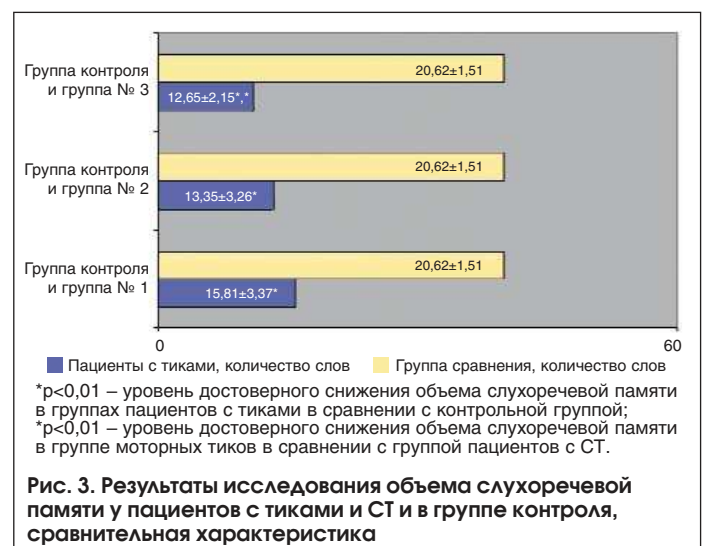
Одинаково высокий уровень ситуационной тревожности по тесту Спилберга – Ханина (рис. 4) выявлялся во всех группах пациентов без значимых отличий между группами.

Были проанализированы ответы детей с тиками на вопросы теста Спилберга – Ханина, определяющие уровень личностной и ситуационной тревожности. Личностную тревожность как черту характера у детей с тиками показывали ряд утверждений, подчеркивающих неуверенность в себе, слабость и повышенную истощаемость эмоционально-волевой сферы, повышенную восприимчивость и обидчивость, плохое настроение и перепады настроения, склонность к длительным переживаниям. Ситуационная тревожность определялась состояниями волнения, страха неуверенности перед сложившимися обстоятельствами.

Определялась прямая линейная корреляция между выраженностью личностной тревоги и выраженностью СДВГ у пациентов с СТ (p<0,05).

Сочетание тревожных расстройств и СДВГ выявлено у 42,8% детей с моторными тиками, 40,2% – с моторно-вокальными тиками и у 95,2% – с СТ (p<0,002, p<0,001 с группами тиков) (табл. 2).

Антиэпилептическая терапия включала пантокальцин 50 мг/кг, тиаприд 100–300 мг/сут, топирамат 1–2 мг/кг. На фоне снижения гиперкинезов наблюдался регресс проявлений СДВГ и тревожных расстройств у больных из группы моторных и моторно-вокальных тиков. У пациентов с СТ регистрировались устойчиво высокие показатели личностной тревожно-



сти и СДВГ до и после лечения. Увеличение объема кратковременной слухоречевой памяти было зарегистрировано во всех группах с тиками и СТ ( $p < 0,05$ ).

Использование гопантевой кислоты у детей 7–8 лет в стадии дебюта заболевания в дозе 75–150 мг приводило к регрессу моторных и вокальных тиков ( $p < 0,05$ ) с учетом показателей подсчета тиков за 20 мин и Йельской шкалы, улучшало показатели слухоречевой памяти ( $p < 0,05$ ). На фоне приема гопантевой кислоты выявлялась значимая прямая линейная зависимость между тяжестью тиков и степенью выраженности СДВГ в группе мальчиков.

Топирамат в дозе 1–2 мг/кг уменьшал количество моторных тиков на стадии экспрессии симптомов ( $p < 0,05$ ), снижал уровень личностной тревожности в сравнении с применением других препаратов ( $p < 0,05$ ). Тиаприд в дозе 100–300 мг/сут в стадии экспрессии симптомов наряду с регрессом моторных и вокальных тиков ( $p < 0,05$ ) оказывал влияние на уменьшение синдрома дефицита внимания и гиперактивности ( $p < 0,05$ ).

Гомеострес (Sedatif PC) успешно применяется для лечения тревожных расстройств в 33 странах мира на протяжении 60 лет. Гомеострес® (ЛСР-006558/09) зарегистрирован в РФ с 2008 г. и успешно применяется для коррекции тревожных расстройств у детей старше 3-х лет. По данным нашего опыта и научных публикаций, для краткосрочного курса коррекции тревожности возможно использовать Гомеострес®, эффект которого сопоставим с фенибутом [29] и фабомотизола дигидрохлоридом [30]. Гомеострес® показан при тревожных расстройствах, беспокой-

стве и нарушении сна. Отличительной особенностью Гомеостреса является сравнительно быстрый эффект – значительное снижение выраженности тревоги и нормализация сна уже к 3-му дню. Гомеострес® снижает уровень тревожности вне зависимости от состояния: хронического или внезапного. При этом отмечается существенное улучшение качества и продолжительности сна (в 2 раза меньше ночных пробуждений). Эффект от лечения сохраняется на неизменном уровне в течение 4-х недель после 2-недельного курса терапии [31, 32], что позволяет снижать лекарственную нагрузку на пациента. Гомеострес® хорошо переносится, не вызывает сонливости, заторможенности днем и не влияет на способность к концентрации внимания. Гомеострес® не взаимодействует с другими лекарственными средствами и оптимально сочетается с приемом других препаратов. На сегодняшний день на фоне терапии Гомеостресом не зафиксировано случаев привыкания, синдром отмены отсутствует.

#### Выводы:

1. У больных тиковыми расстройствами коморбидные расстройства представлены синдромом дефицита внимания и гиперактивности (80%), снижением объема кратковременной слухоречевой памяти (90%), ситуационной и личностной тревожностью (85%), что может иметь патогенетическое взаимовлияние.

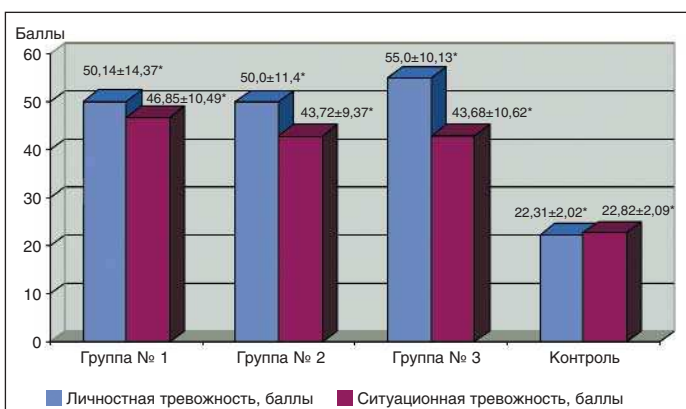
2. Степень тяжести СДВГ зависела от выраженности тиковых гиперкинезов: моторные тики (легкая степень) сочетались с легкой степенью СДВГ; моторно-вокальные тики (средняя степень тяжести) – с легкой и средней степенью СДВГ, СТ (тяжелая степень) – со средней и тяжелой степенью СДВГ.

3. Тревожные расстройства усиливали проявления СДВГ. Определялась прямая линейная корреляция между выраженностью личностной тревожности и выраженностью СДВГ у пациентов с СТ ( $p < 0,05$ ).

4. Антитиковая терапия позволила уменьшить проявления СДВГ и тревожности в группах моторных и моторно-вокальных тиков.

5. Коррекция тиков на фоне лечения привела к достоверному увеличению объема кратковременной слухоречевой памяти во всех группах пациентов с тиками и СТ.

6. Для коррекции тревожности при тиках у детей с 3-х лет рекомендуется использовать Гомеострес®. Благодаря направленному действию природных компонентов Гомеострес значительно снижает тревожность днем, нормализует ночной сон и засыпание. Продолжительность лечения 14 дней, эффект от лечения сохраняется на неизменном уровне в течение 4-х недель после окончания курса терапии.



\*  $p < 0,01$  – уровень достоверности различий между пациентами с тиками и пациентами группы контроля.  
Рис. 4. Показатели ситуационной и личностной тревожности в группе пациентов с тиками и группе контроля, сравнительная характеристика

Таблица 2. Синдром дефицита внимания и тревожные расстройства у больных тиками

СДВГ и тревожность	Группа 1 (моторные тики), n=21		Группа 2 (моторно-вокальные тики), n=87		Группа 3 (синдром Туретта), n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сочетание СДВГ с тревожными расстройствами, число пациентов	9**	42,8	35*	40,2	20	95,2%

\*  $p < 0,001$  – уровень достоверности между группами моторных тиков, моторно-вокальных тиков и группой СТ соответственно, \*\*  $p < 0,002$ .

#### Литература

- Зыков В.П. Лечение заболеваний нервной системы у детей. М.: Триада-Х. 2009. 414 с. [Zykov V.P. Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy u detej. M.: Triada-H. 2009. 414 s. (in Russian)].
- Левин О.С., Московцева Ж.М. Тики и синдром Туретта в различные возрастные периоды // Аннотированные доклады по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движения. М., 2011. С.244–246 [Levin O.S., Moskovceva Zh.M. Tiki i sindrom Turetta v razlichnye vozrastnye periody // Annotirovannye doklady po materialam II Nacional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstrojstvam dvizhenija. M., 2011. S.244–246 (in Russian)].
- Robertson M.M. The prevalence and epidemiology of Gill de la Tourette syndrome. Part ii: tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, etiology, cultural differences and different phenotypes // J. Phsychosom. Res. 2008. Vol. 65 (5). P.473–486.

4. Mason A., Banerji S., Eapen V. et al. The prevalence of Tourette's syndrome in a mainstream school population // Development Medicine Child Neurology. 1998. Vol. 40 (5). P.292–296.
5. Center for Diseases Control and Prevention, Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in person aged 6–17 years. United State, 2007 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009. Vol. 58. P.581–585.
6. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. 792 с. [Petruhin A.S. Nevrologija detskogo vozrasta. M.: Medicina, 2004. 792 s. (in Russian)].
7. Freeman R.D., Fask D.K., Burd L. et al. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries // Dev Med Child Neurol. 2000. Vol. 42. P.436–447.
8. Danielle C.C., Hedderly T., Ludolph A.J. et al. European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: assessment // Eur Child Adolesc Psychiatry. 2011. Vol. 20. P.155–171.
9. Kadesjo B., Cillberg C. Tourette's disorder: epidemiology, and comorbidity in primary school children // J Am Acad Adolesc Psychiatry. 2000. Vol. 39 (5). P.548–555.
10. Lombroso P.J., Scahill L. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder // Brain Dev. 2008. Vol. 30(4). P. 231–237.
11. Mills S., Hedderly T. A Guide to Childhood Motor Stereotypes, Tic Disorders and the Tourette Spectrum for the Primary Care Practitioner // Ulster Med J. 2014. Vol. 83(1). P. 22–30.
12. Robertson M.M. Gill de la Tourette syndrome: the complexities of phenotype and treatment // Br. J Hosp Med (Lond). 2011. Vol. 72 (2). P.100–107.
13. Schuerholz L.J., Baumgardner T.L., Singer H.S. et al. Neuropsychological status of children with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorders // Neurology. 1996. Vol. 46(4). P.958–965.
14. Robertson M.M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment // Brain. 2000. Vol. 123. P.425–462.
15. Table of contents for Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders edited by Roger Kurlan. Library of Congress Subject Headings for this publication: Tourette syndrome, Tic disorders. Internet resource: catdir.loc.gov catdir/toc/fy053/2004304971.html
16. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения // Вопросы практической педиатрии. 2012. №1(8). С. 54–62 [Zavadenko N.N. Sindrom deficita vnimanija s giperaktivnost'ju: diagnostika, patogenez, principy lechenija // Zhurn. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2012. №1(8). S. 54–62 (in Russian)].
17. Modafferi S., Stornelli M., Chiarotti F. et al. Sleep, anxiety and psychiatric symptoms in children with Tourette syndrome and tic disorders // Eur J Paediatr Neurol. 2016. Vol. 20(5). P. 696–703.
18. Silvestri P.R., Chiarotti F., Baglioni V. et al. Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette syndrome at the transition between adolescence and adulthood // Neurol Sci. 2016. Vol. 37(11). P.1857–1860.
19. Debes N., Hjalgrim H., Skov L. The presence of attention-deficit hyperactivity disorders (ADHD) and obsessive-compulsive disorder worsen psychosocial and education problems in Tourette syndrome // Journal of child neurology. 2010. Vol. 25(2). P.171–181.
20. Solanto M.Y., Wasserstein J., Mitchel K.J., Marks D.J. Diagnosis of ADHD in adults: what is the appropriate DSM-5 symptom threshold for hyperactivity – impulsivity // J. Atten. Disord. 2012. Vol. 16(8). P.631–634.
21. Dell'Osso B., Marazziti D., Albert U., Pallanti S. Parsing the phenotype of obsessive-compulsive tic disorder (OCTD): a multidisciplinary consensus // Int J Psychiatry Clin Pract. 2017. Vol. 21(2). P.156–159.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4 th ed. Washington. American Psychiatric Association. 1994.
23. Anonymous: Definitions and classification of tic disorders // The Tourette Syndrome Classification Study Group// Arch. Neurol. 1993. Vol. 50. P.1013–1016.
24. Leckman J.F., Riddle M.A., Hardin M.T. et al. The Yale Global Tic Severity Scale; initial testing of a clinical – rated scale of tic severity // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1989. Vol. 28. P. 66–573.
25. Овчарова В.К. Международная классификация болезней МКБ-10. Пер. на русский язык под ред. М.В. Максимовой. ВОЗ. Женева, 1989. С.388–389, 405 [Ovcharova V.K. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej MKB-10, perevod na rus-skij jazyk pod red. M.V. Maksimovoj. VOZ. Zheneva, 1989. S.388–389, 405 (in Russian)].
26. Зыков В.П. Шкала Conners для родителей для выявления признаков синдрома дефицита внимания и гиперактивности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. №9. С. 31–34 [Zykov V.P. Shkala Conners dlja roditelej dlja vyjavlenija priznakov sindroma deficita vnimanija i giperaktivnosti // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2011. №9. S. 31–34 (in Russian)].
27. Шкала тревоги. Тест на тревожность Спилбергера – Ханина. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://psycabi.net/testy/179-test-na-trevozhnost-spilbergera-khanina> [Shkala trevogi. Test na trevozhnost' Spilbergera – Hanina. [Jelektronnyj] re-surs]. Rezhim dostupa: <http://psycabi.net/testy/179-test-na-trevozhnost-spilbergera-khanina> (in Russian)].
28. Вассерман Л.И., Дорофеева С.И., Меерсон Я.А. Методы нейропсихологической диагностики. Практическое руководство. СПб.: Стройиздательство. 1997. 213 с. [Vasser-man L.I., Dorofeeva S.I., Meerson Ja.A. Metody nejropsihologicheskoi diagnostiki. Prakticheskoe rukovodstvo. SPb.: Strojizdpechat'. 1997. 213 s. (in Russian)].
29. Хачатрян Л.Г., Максимова М.С., Ожегова И.Ю., Белоусова Н.А. Терапия отдаленных последствий перинатального поражения нервной системы у детей // РМЖ. 2016. № 1. С. 1–4 [Hachatrjan L.G., Maksimova M.S., Ozhegova I.Ju., Belousova N.A. Terapija otдалennykh posledstvij perinatal'nogo porazhenija nervnoj sistemy u detej // RMZh. 2016. № 1. S. 1–4 (in Russian)].

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

# Меньше стресса с Гомеостресом!

Не вызывает привыкания и сонливости!



- Способствует снижению тревожности
- Помогает засыпанию



Детские страхи

Ночные кошмары

Нервозность

Замкнутость

Беспокойство

Агрессия

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

# Менструальная мигрень: современный взгляд на проблему

К.м.н. Ю.Э. Азимова

Университетская клиника головной боли, Москва

## РЕЗЮМЕ

В обзоре освещена проблема менструальной мигрени – одной из тяжелых форм цефалгий. Описана клиническая картина менструальной мигрени. Приступы менструальной и менструально-ассоциированной мигрени более интенсивные и продолжительные, чаще сопровождаются тошнотой и рвотой, в большей степени дезадаптируют пациенток и хуже откликаются на лечение. Приведены данные фундаментальных исследований, проведенных в последние годы, которые позволили во многом понять патофизиологию менструальной мигрени. Половые гормоны (эстроген, прогестерон, тестостерон) в значительной степени влияют на функцию мозга. Эстрогены могут модулировать нейрональную активность через эстрогенные рецепторы, широко представленные в центральной нервной системе. Освещены результаты зарубежных исследований, посвященных вопросам лечения и профилактики менструальной мигрени. Лечение менструальной мигрени складывается из купирования приступов и профилактики. Пациентки с менструальной мигренью сталкиваются с недостаточной компетенцией гинекологов относительно мигрени и недостаточной компетенцией неврологов относительно гормональной терапии. Показано, что совместное ведение пациенток неврологами и гинекологами улучшает качество их лечения и считается «золотым стандартом». Поскольку приступы протекают гораздо тяжелее и хуже откликаются на терапию, то рекомендовано начинать терапию сразу с триптанов. Триптаны также могут использоваться для краткосрочной профилактики. В настоящее время пациенткам с менструальной мигренью может быть рекомендован доступный российский препарат Мигрепам (золмитриптан).

**Ключевые слова:** менструальная мигрень, золмитриптан, Мигрепам, эстрадиол, прогестерон, головная боль.

**Для цитирования:** Азимова Ю.Э. Менструальная мигрень: современный взгляд на проблему // PMЖ. 2017. № 21. С. 1586–1590.

## ABSTRACT

**Menstrual migraine: a modern view on the problem**

Azimova Yu.E.

University Headache Clinic, Moscow

The review highlights the problem of menstrual migraines, one of the heaviest forms of cephalgia. A clinical picture of menstrual migraine is described. Attacks of menstrual and menstrual-associated migraines are more intense, more prolonged, more often accompanied by nausea and vomiting, more deconditioning for the patients and resistant to treatment. The data of fundamental researches carried out in recent years, which allowed to understand in many respects the pathophysiology of menstrual migraines, are given. Sex hormones (estrogen, progesterone, testosterone) significantly affect the function of the brain. Estrogens can modulate neuronal activity through estrogen receptors, widely represented in the central nervous system. The results of foreign studies on the treatment and prevention of menstrual migraine are highlighted. Treatment of menstrual migraines involves prevention and relief of the migraine attacks. Patients with menstrual migraine face a problem of insufficient competence of gynecologists regarding migraine and insufficient competence of neurologists regarding hormonal therapy. It is shown, that complex management of patients by neurologists and gynecologists improves the quality of the treatment and is considered a «gold standard». Since migraine attacks are much more difficult to treat, it is recommended to start with triptans therapy. Triptans can also be used for short-term prevention. Currently, it can be recommended for the patients with menstrual migraine to use the drug Migreпам (zolmitriptan).

**Key words:** menstrual migraine, zolmitriptan, Migreпам, estradiol, progesterone, headache.

**For citation:** Azimova Yu.E. Menstrual migraine: a modern view on the problem // RMJ. 2017. № 21. P. 1586–1590.

Существует очевидная взаимосвязь между менструальным циклом и мигренью. Если до пубертата распространенность мигрени среди мальчиков и девочек одинакова, то после пубертата она выше среди девушек по сравнению с юношами. По данным эпидемиологических исследований, 50–70% женщин отмечают возникновение мигрени в определенные фазы менструального цикла [1–6]. У 14% женщин мигрень развивается исключительно во время менструаций [6, 7]. Связь эта настолько важна, что в Международной классификации головной боли III (2013 г.) были выделены рабочие критерии менструальной мигрени (табл. 1) [8]. Согласно критериям, менструацией считается эндометриальное кровотечение, возникающее в результате нормального менструального цикла или отмены экзоген-

ных прогестагенов, использующихся с целью контрацепции или гормональной заместительной терапии. Первый день менструации – день 1, предшествующий – день -1, последующий – день 2 (дня 0 не предусмотрено). Согласно классификации, менструальная мигрень делится на «чистую» менструальную мигрень, при которой приступы возникают исключительно в перименструальный период, и менструально-ассоциированную мигрень, при которой приступы возникают в перименструальный период, но могут развиваться и в другую фазу цикла.

## Патофизиология менструальной мигрени

Данные фундаментальных исследований, проведенных в последние годы, позволили во многом понять патофизиологию менструальной мигрени. Половые гормоны

(эстроген, прогестерон, тестостерон) в значительной степени влияют на функцию мозга. Эстрогены могут модулировать нейрональную активность через эстрогенные рецепторы, широко представленные в центральной нервной системе (ЦНС), особенно в гипоталамусе [9].

Эстрадиол синтезируется в нейронах различных областей головного мозга, которые участвуют в патогенезе мигрени. Так, уровень эстрогенов повышен в области таламуса, имеющей повышенную чувствительность к проведению болевых стимулов при мигрени, прилежащем ядре, регулирующем обеспечение механизма эмоционального подкрепления, миндалине, участвующей в развитии тревоги и страха [10–13]. Модулируя активность этих областей, эстрогены могут вызывать такие симптомы мигрени, как аллодиния, изменения настроения, нарушения пищевого поведения. Кроме этого, серотониновые нейроны среднего мозга, имеющие проекции в лобные доли, лимбическую, диэнцефальную области, спинной мозг и регулирующие как настроение, так и проведение боли, содержат рецепторы к эстрогену и к прогестерону [14]. Полиморфизмы гена эстрогена ESR-1 594G>A и 325C>G увеличивают риск мигрени на 40–60% [15], а полиморфизмы CYP19A1 rs10046 и CYP19A1 rs4646 ароматазы, катализирующей синтез эстрогенов, увеличивают и уменьшают риск мигрени соответственно [16].

Прогестерон также широко представлен в ЦНС и, по-видимому, имеет противоположные эстрогену эффекты. Так, прогестерон обладает противосудорожным эффектом [17].

Предполагается, что тестостерон обладает противомигренозной активностью. Так, синтетические дериваты тестостерона улучшают течение мигрени как у мужчин, так и у женщин [18], видимо, через подавление распространяющейся корковой депрессии [19]. Кроме этого, распространенность мигрени выше среди гомосексуальных мужчин, у которых снижен уровень тестостерона, по сравнению с гетеросексуальными мужчинами (15,5% и 7,2% соответственно) [20].

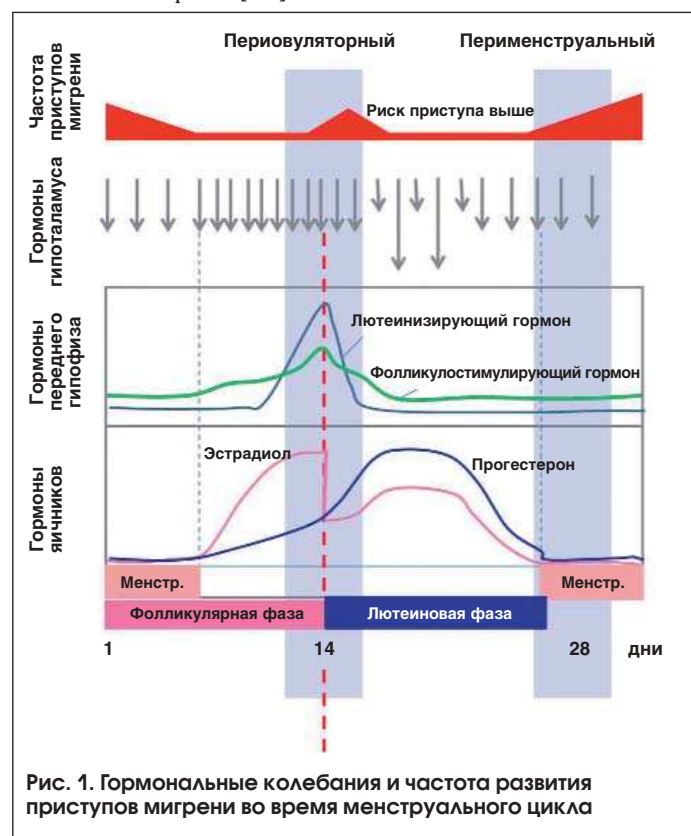
Исследования половых гормонов при мигрени вызывают несомненный интерес. Так, у пациенток с «чистой» менструальной мигренью по сравнению со здоровыми лицами отмечается повышение уровня эстрогена и прогестерона во все фазы менструального цикла, особенно в лютеиновую фазу [21]. Исходя из этих данных, можно пред-

положить, что при мигрени имеет место дисфункция гипоталамуса, не только продуцирующего половые гормоны и кортизол, но и регулирующего циркадные ритмы. Это подтверждает недавно проведенное нейровизуализирующее исследование А. Мау, которое показало, что «генератором» приступа мигрени является дисфункция гипоталамуса и его связей с субкортикальными и стволовыми структурами [22]. Каким образом половые гормоны могут быть связаны с приступом мигрени?

Гипоталамус продуцирует гонадотропный релизинг-гормон, который выделяется с определенной периодичностью (рис. 1). Частота выделения гонадотропного релизинг-гормона выше в фолликулярную фазу и период овуляции, тогда как в лютеиновую фазу отмечаются наибольшие колебания уровня этого гормона [23]. Эстроген регулирует выделение гонадотропного релизинг-гормона по принципу отрицательной обратной связи. Гонадотропный релизинг-гормон регулирует гормональные колебания во время цикла – пик эстрогена в позднюю фолликулярную фазу и пик прогестерона в середине лютеиновой фазы через повышение уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (эстроген и прогестерон), а также их релизинг-факторов – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов падают к 28-му дню цикла (перед началом менструации) (см. рис. 1). Далее, в последующие 7 дней, эстроген и прогестерон находятся на стабильном низком уровне, тогда как с 14-го по 28-й день цикла уровни гормонов изменяются волнообразно. Эти волнообразные колебания половых гормонов в середине лютеиновой фазы приводят к повышению нейрональной возбудимости. Нейрональная возбудимость возрастает во время пиков эстрогенов – овуляторного и в середине лютеиновой фазы [24].

**Таблица 1. Диагностические критерии менструальной мигрени согласно Международной классификации головной боли III (2013 г.)**

Менструальная мигрень	Менструально-ассоциированная мигрень
<p>А. Приступы, возникающие у менструирующих женщин, отвечающие критериям мигрени без ауры и критерию В ниже.</p> <p>В. Задокumentированные или проспективно выявленные доказательства того, что на протяжении по меньшей мере трех последовательных циклов приступы мигрени возникали исключительно в день 1±2 (т. е. от дня -2 до дня 3) менструации по крайней мере в двух из трех циклов и не возникали в другие периоды</p>	<p>А. Приступы, возникающие у менструирующих женщин, отвечающие критериям мигрени без ауры и критерию В ниже.</p> <p>В. Задокumentированные или проспективно выявленные доказательства того, что на протяжении по меньшей мере трех последовательных циклов приступы мигрени возникали исключительно в день 1±2 (т. е. от дня -2 до дня 3) менструации по крайней мере в двух из трех циклов и могли возникать в другие периоды</p>



**Рис. 1. Гормональные колебания и частота развития приступов мигрени во время менструального цикла**

Эстрогены способны влиять на проведение боли на всех уровнях: на уровне твердой мозговой оболочки [25], тройничного нерва [26], тригеминального ганглия [27], тригеминального ядра [28], таламуса [29], корковых систем [30], а также нисходящих модулирующих систем [31]. Данные преclinical исследований показывают, что эстрогены играют важную роль в регуляции сенситизации тригеминальных нейронов через непосредственную активацию кальцитонин ген-родственного пептида [25]. В исследовании В. Barbosa Mde et al. были исследованы пороги болевой чувствительности у женщин в различные фазы менструального цикла (менструальную, фолликулярную, овуляторную, лютеиновую, предменструальную) [32]. Самые низкие пороги боли отмечались в предменструальную фазу. Еще одним фактором, обуславливающим развитие и клинические особенности менструальной мигрени, является дисфункция высших центров восприятия боли. N. Maleki et al. при помощи функциональной нейровизуализации было показано, что у женщин, страдающих мигренью, имеется повреждение париетальной коры (precuneus) и островка, по сравнению с мужчинами с такой же клинической картиной мигрени [33]. С учетом того, что половые гормоны могут повреждать нейрональные круги, регулирующие эмоции [34], можно предположить, что различные ответы на болевые стимулы у мужчин и женщин связаны именно с повреждением этих нейрональных кругов [35].

### Клиническая картина менструальной мигрени

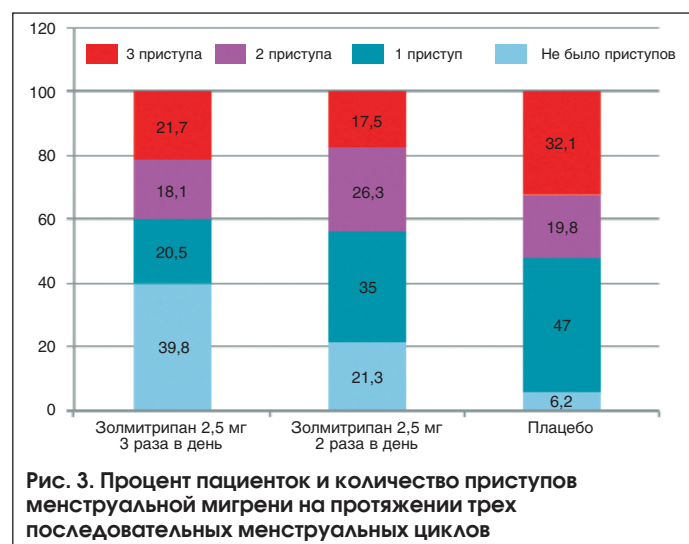
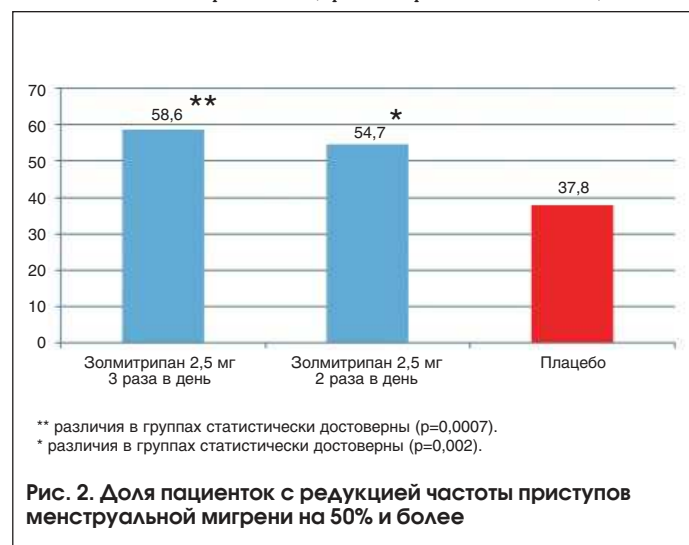
Менструальная мигрень имеет клинические особенности. Согласно анализу дневников, наиболее часто у большинства пациенток приступ мигрени возникает во 2–3-й дни менструации [36]. Как популяционные, так и клинические исследования показывают, что приступы менструальной и менструально-ассоциированной мигрени более интенсивные, более продолжительные, чаще сопровождаются тошнотой и рвотой, в большей степени дезадаптируют пациенток и хуже откликаются на лечение [5, 37–39]. Приступы, которые возникают за 2 дня до начала менструаций, – с самым высоким уровнем интенсивности. Вероятность их более высокой интенсивности в 2,1 раза выше, чем у приступов, развивающихся в первые 3 дня менструации, и в 3,4 раза выше, чем у мигренозных атак, отмечающихся в другие фазы цикла [40].

### Лечение менструальной мигрени

Лечение менструальной мигрени складывается из купирования приступов и профилактики. Для купирования менструальной мигрени могут использоваться те же препараты, что и для неменструальной мигрени, однако имеются определенные особенности. Поскольку приступы протекают гораздо тяжелее и хуже откликаются на терапию, то рекомендовано начинать терапию сразу с триптанов. Доказанным эффектом для снятия приступа менструальной мигрени обладают суматриптан [38], золмитриптан [41], олмитриптан [42], ризатриптан [36], наратриптан [36]. Наиболее изучены эффекты золмитриптана. Так, в рандомизированное проспективное параллельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование вошли 579 пациенток. Купирование или значительный регресс головной боли через 2 ч после приема отмечался у 48% пациенток, принимавших золмитриптан, и 27% пациенток, принимавших плацебо ( $p < 0,0001$ ) [41]. В данном исследовании золмитриптан превосходил плацебо уже через 30 мин после приема препарата.

Профилактическая терапия менструальной мигрени может проводиться по тем же правилам, что и при неменструальной мигрени, а может быть краткосрочной, т. е. назначаться только в перименструальный период. Краткосрочная профилактика в большей степени подходит для истинной менструальной мигрени и рассматривается в случаях, когда триптаны неэффективны для купирования атак. Препарат для краткосрочной профилактики назначается за 2–3 дня до планируемого наступления менструации на 5–6 дней. Напроксен показал эффективность в небольшом открытом исследовании [43], однако в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании преимуществ по сравнению с плацебо получено не было [44]. Был показан эффект некоторых триптанов: суматриптана, золмитриптана, наратриптана и фроватриптана. Наиболее доказательным было исследование с золмитриптаном (рис. 2). Так, при приеме 2,5 мг золмитриптана 3 раза в день редукция приступов менструальной мигрени на половину и более происходила у 58,6% пациенток, а при приеме 2,5 мг золмитриптана 2 раза в день – у 54,7%. Также при приеме золмитриптана происходило снижение количества приступов менструальной мигрени в трех последовательных менструальных циклах (рис. 3) [45]. В настоящее время пациенткам с менструальной мигренью может быть рекомендован доступный российский препарат Мигрепам.

Для краткосрочной профилактики также может быть использован эстрадиол (трансдермальный гель) в дозе



Современный препарат для купирования приступов мигрени

OFF!

# ВЫКЛЮЧИ МИГРЕНЬ!



Препарат последнего поколения  
для лечения мигрени



Быстрое снятие  
мигренозного приступа



Низкая медикаментозная  
нагрузка на организм -  
всего 2,5 мг<sup>1</sup>



Хорошая переносимость



На правах рекламы



obc pharm

Произведен по стандартам качества GMP  
Информация для специалистов здравоохранения

<sup>1</sup> действующего вещества

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА

1,5 мг, назначаемый за 2 дня до начала планируемой менструации на 7 дней [46]. Существуют данные об эффективности приема пероральных препаратов магния, начиная с 15-го дня и до окончания менструации [28].

Если у пациенток менструально-ассоциированная мигрень или нерегулярный цикл, то лучше использовать постоянную профилактическую терапию бета-блокаторами, антиконвульсантами, антидепрессантами. При менструальной мигрени возможна также постоянная профилактика гормональными препаратами. Так, использование трансдермальных контрацептивов на протяжении 84 дней позволяло снизить количество дней с менструальной мигренью [46].

### Проблема организации помощи пациенткам с менструальной мигренью

Пациентки с менструальной мигренью сталкиваются с недостаточной компетенцией гинекологов относительно мигрени и недостаточной компетенцией неврологов относительно гормональной терапии. Подбор гормональной терапии должен осуществляться гинекологом с учетом всех особенностей пациентки, а терапия мигрени должен назначать невролог. Кроме этого, 74% пациенток с менструальной мигренью имеют сопутствующую гинекологическую патологию и нуждаются в консультации специалиста [47]. В 2012 г. в Дании была создана специализированная клиника менструальной мигрени. Было показано, что совместное ведение пациенток неврологами и гинекологами улучшает качество их лечения. Так, количество дней с мигренью снижается с 6 до 3,83 дня, улучшается качество жизни. Такой подход к лечению менструальной мигрени может считаться «золотым стандартом».

### Литература

- Calhoun A.H., Hutchinson S. Hormonal therapies for menstrual migraine // *Curr Pain Headache Rep.* 2009. Vol. 13. P. 381–385.
- Dzolic E., Sipetic S., Vlajinac H. et al. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University // *Headache.* 2002. Vol. 42. P. 185–193.
- Granella F., Sances G., Zanferrari C. et al. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women // *Headache.* 1993. Vol. 33. P. 385–389.
- Johannes C.B., Linet M.S., Stewart W.F. et al. Relationship of headache to phase of the menstrual cycle among young women: a daily diary study // *Neurology.* 1995. Vol. 45. P. 1076–1082.
- Martin V. Menstrual migraine: a review of prophylactic therapies // *Curr Pain Headache Rep.* 2004. Vol. 8. P. 229–237.
- Ventik K.G., MacGregor E.A., Lundquist C. et al. Self-reported menstrual migraine in the general population // *Pain.* 2010. Vol. 11. P. 87–92.
- Martin V.T., Wernke S., Mandell K. et al. Defining the relationship between ovarian hormones and migraine headache // *Headache.* 2005. Vol. 45. P. 1190–1201.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia.* 2013. Vol. 33. P. 629–808.
- Laflamme N., Nappi R.E., Drolet G. et al. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ERalpha and ERbeta) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype // *Journal of neurobiology.* 1998. Vol. 36(3). P. 357–378.
- Burstein R., Jakubowski M., Garcia-Nicas E. et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia // *Annals of neurology.* 2010. Vol. 68(1). P. 81–91.
- Carlezon W.A. Jr, Thomas M.J. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis // *Neuropharmacology.* 2009. Vol. 56(1). P. 122–132.
- Talarovicova A., Krskova L., Kiss A. Some assessments of the amygdala role in suprahypothalamic neuroendocrine regulation: a minireview // *Endocrine regulations.* 2007. Vol. 41(4). P. 155–162.
- Volman S.F., Lammel S., Margolis E.B. et al. New insights into the specificity and plasticity of reward and aversion encoding in the mesolimbic system // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* 2013. Vol. 33(45). P. 17569–17576.
- Rubinow D.R., Schmidt P.J., Roca C.A. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation // *Biological psychiatry.* 1998. Vol. 44(9). P. 839–850.

- Schurks M., Rist P.M., Kurth T. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis // *Cephalalgia.* 2010. Vol. 30(11). P. 1306–1328.
- Ghosh J., Joshi G., Pradhan S., Mittal B. Potential role of aromatase over estrogen receptor gene polymorphisms in migraine susceptibility: a case control study from North India // *PLoS one.* 2012. Vol. 7(4). e34828.
- Beyenburg S., Stoffel-Wagner B., Bauer J. et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility // *Epilepsy research.* 2001. Vol. 44(2-3). P. 141–153.
- Arango O., Bielsa O., Pascual-Calvet J. et al. Disappearance of migraine crises in two patients with male infertility treated with human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin // *Revista de neurologia.* 1996. Vol. 24(132). P. 977–979.
- Eikermann-Haerter K., Kudo C., Moskowitz M.A. Cortical spreading depression and estrogen // *Headache.* 2007. Vol. 47(Suppl 2). P. 79–85.
- Cochran S.D., Mays V.M. Physical health complaints among lesbians, gay men, and bisexual and homosexually experienced heterosexual individuals: results from the California Quality of Life Survey // *American journal of public health.* 2007. Vol. 97(11). P. 2048–2055.
- Epstein M.T., Hockaday J.M., Hockaday T.D. Migraine and reproductive hormones throughout the menstrual cycle // *Lancet.* 1975. Vol. 1(7906). P. 543–548.
- May A. Understanding migraine as a cycling brain syndrome: reviewing the evidence from functional imaging // *Neuro Sci.* 2017 May. Vol. 38(Suppl 1). P. 125–130.
- Marshall J.C., Eagleson C.A. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome // *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 1999. Vol. 28(2). P. 295–324.
- Scharfman H.E., MacLusky N.J. Estrogen-growth factor interactions and their contributions to neurological disorders // *Headache.* 2008. Vol. 48(Suppl 2). P. 77–89.
- Gupta S., McCarson K.E., Welch K.M., Berman N.E. Mechanisms of pain modulation by sex hormones in migraine // *Headache.* 2011. Vol. 51(6). P. 905–922.
- Rowan M.P., Berg K.A., Milam S.B. et al. 17beta-estradiol rapidly enhances bradykinin signaling in primary sensory neurons in vitro and in vivo // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2010. Vol. 335(1). P. 190–196.
- Liverman C.S., Brown J.W., Sandhir R. et al. Oestrogen increase nociception through ERK activation in the trigeminal ganglion: evidence for a peripheral mechanism of allodynia // *Cephalalgia.* 2009. Vol. 29(5). P. 520–531.
- Martin V.T., Lee J., Behbehani M.M. Sensitization of the trigeminal sensory system during different stages of the rat estrous cycle: implications for menstrual migraine // *Headache.* 2007. Vol. 47(4). P. 552–563.
- Reed W.R., Chadha H.K., Hubscher C.H. Effects of 17beta-estradiol on responses of viscerosomatic convergent thalamic neurons in the ovariectomized female rat // *Journal of neurophysiology.* 2009. Vol. 102(2). P. 1062–1074.
- Eikermann-Haerter K., Baum M.J. et al. Androgenic suppression of spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice // *Annals of neurology.* 2009. Vol. 66(4). P. 564–568.
- Blurton-Jones M.M., Roberts J.A., Tuszyński M.H. Estrogen receptor immunoreactivity in the adult primate brain: neuronal distribution and association with p75, trkA, and choline acetyltransferase // *The Journal of comparative neurology.* 1999. Vol. 405(4). P. 529–542.
- Barbosa Mde B., Guirro E.C., Nunes F.R. Evaluation of sensitivity, motor and pain thresholds across the menstrual cycle through medium-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation // *Clinics.* 2013. Vol. 68(7). P. 901–908.
- Maleki N., Linnman C., Brawn J. et al. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure // *Brain: a journal of neurology.* 2012. Vol. 135(Pt 8). P. 2546–2559.
- Van Wingen G.A., Ossewaarde L., Backstrom T. et al. Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans // *Neuroscience.* 2011. Vol. 191. P. 38–45.
- Borsook D., Erpelding N., Lebel A. et al. Sex and the migraine brain // *Neurobiol Dis.* 2014. Vol. 68. P. 200–214.
- MacGregor E.A. Classification of perimenstrual headache: clinical relevance // *Curr Pain Headache Rep.* 2012. Vol. 16. P. 452–460.
- Couturier E.G., Bombardier M.A., Neven A.K. et al. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment // *Cephalalgia.* 2003. Vol. 23. P. 302–308.
- Sullivan E., Bushnell C. Management of menstrual migraine: a review of current abortive and prophylactic therapies // *Curr Pain Headache Rep.* 2010. Vol. 14. P. 376–384.
- Vetvik K.G., Russell M.B. Are menstrual and nonmenstrual migraine different? // *Curr Pain Headache Rep.* 2011. Vol. 15. P. 339–342.
- MacGregor E.A., Brandes J., Eikermann A. et al. Impact of migraine on patients and their families: the Migraine And Zolmitriptan Evaluation (MAZE) survey -- Phase III // *Curr Med Res Opin.* 2004. Vol. 20(7). P. 1143–1150.
- Loder E., Silberstein S.D., Abu-Shakra S. et al. Efficacy and tolerability of oral zolmitriptan in menstrually associated migraine: a randomized, prospective, parallelgroup, double-blind, placebo-controlled study // *Headache.* 2004. Vol. 44. P. 120–130.
- Allais G., Acuto G., Cabarocas X. et al. Efficacy and tolerability of almotriptan versus zolmitriptan for the acute treatment of menstrual migraine // *Neuro Sci.* 2006. Vol. 27 (Suppl. 2). P. 193–197.
- Allais G., Bussone G., De Lorenzo C. et al. Naproxen sodium in short-term prophylaxis of pure menstrual migraine: pathophysiological and clinical considerations // *Neuro Sci.* 2007. Vol. 28(Suppl 2). P. 225–322.
- Sances G., Martignoni E., Fioroni L. et al. Naproxen sodium in menstrual migraine prophylaxis: a double-blind placebo controlled study // *Headache.* 1990. Vol. 30. P. 705–709.
- Tuchman M.M., Hee A., Emeribe U., Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: a randomized, placebo-controlled study // *CNS Drugs.* 2008. Vol. 22(10). P. 877–886.
- Tassorelli C., Greco R., Allena M. et al. Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: why, when and how? // *Curr Pain Headache Rep.* 2012. Vol. 16. P. 467–473.
- Witteveen H., van den Berg P., Vermeulen G. Treatment of menstrual migraine: multidisciplinary or mono-disciplinary approach // *J Headache Pain.* 2017. Vol. 18(1). P. 45.



# Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией

Профессор П.Р. Камчатнов<sup>1</sup>, к.м.н. А.А. Кабанов<sup>1</sup>, С.Б. Ханмурзаева<sup>2</sup>, к.м.н. А.В. Чугунов<sup>1</sup>, к.м.н. Н.Б. Ханмурзаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала

## РЕЗЮМЕ

Полиневропатия (ПНП) – частое осложнение сахарного диабета (СД), ассоциированное с тяжелой инвалидизацией, снижением качества жизни, повышением риска наступления летального исхода. Лечение больных с диабетической полиневропатией (ДПНП) включает коррекцию углеводного обмена, восстановление структуры и функций нервных волокон, устранение наиболее значимых симптомов заболевания. В настоящее время накоплены сведения об эффективности ацетил-L-карнитина (Карницетин®) у таких пациентов. Рассматривается его роль в обмене веществ в норме и в условиях патологии. Подробно рассматриваются эффекты от применения карнитина у пациентов с различными видами ПНП. Приведены результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализа по данной проблеме, свидетельствующие об эффективности препарата у пациентов с ДПНП. Приведенные в статье сведения дают основания рассматривать Карницетин® как препарат патогенетической и симптоматической терапии в лечении пациентов с ДПНП.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, ацетил-L-карнитин, Карницетин®, лечение.

**Для цитирования:** Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б. и др. Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией // РМЖ. 2017. № 21. С. 1591–1594.

## ABSTRACT

The use of acetylcarnitine in patients with diabetic polyneuropathy

Kamchatnov P.R.<sup>1</sup>, Kabanov A.A.<sup>1</sup>, Khanmurzaeva S.B.<sup>2</sup>, Chugunov A.V.<sup>1</sup>, Khanmurzaeva N.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow

<sup>2</sup>Dagestan State Medical University, Makhachkala

Polyneuropathy is a frequent complication of diabetes mellitus, associated with severe disability, a decrease in the quality of the patients' life, and an increased risk of death. Treatment of patients with diabetic polyneuropathy (DPNP) includes correction of carbohydrate metabolism, restoration of the structure and functions of nerve fibers, elimination of the most significant symptoms of the disease. At present, there are data on the efficacy of the use of acetyl-L-carnitine (Carnicetine) in such patients. Information on its role in metabolism in normal and pathological conditions is considered. The effects of carnitine in patients with various types of DPNP are discussed in detail. The results of randomized clinical trials and meta-analysis on this issue are presented, indicating the effectiveness of the drug in patients with DPNP. The obtained data give grounds to consider Carnicetine as a drug, the use of which is justified in patients with DPNP as a means of pathogenetic and symptomatic therapy.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, acetyl-L-carnitine, Carnicetine, treatment.

**For citation:** Kamchatnov P.R., Kabanov A.A., Khanmurzaeva S.B. et al. The use of acetylcarnitine in patients with diabetic polyneuropathy // RMJ. 2017. № 21. P. 1591–1594.

Сахарный диабет (СД) является исключительно распространенным неинфекционным заболеванием, связанным с высокой инвалидизацией и летальностью. Наиболее частым осложнением СД является поражение периферической нервной системы с развитием диабетической полиневропатии (ДПНП). Считается, что именно СД – одна из наиболее частых причин полиневропатий (ПНП) в странах Евросоюза и Северной Америки, в то время как в других регионах основными причинами поражения периферической нервной системы выступают дефицит витаминов группы В и избыточное потребление алкоголя. Как свидетельствуют результаты проведенного в Утрехте (Нидерланды) исследования, в регионе с населением более 1 млн 220 тыс. человек заболеваемость ПНП составила 97 случаев на 100 тыс. населения в год, при этом каждый 3-й случай был связан с

СД [1]. Установлено, что длительность и тяжесть течения СД в значительной степени определяют вероятность развития ДПНП, которая выявляется у 5–10% пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, по мере прогрессирования заболевания частота ее достигает 30–60% [2].

Основными направлениями предупреждения развития и прогрессирования ДПНП являются устранение гипергликемии и сопутствующих метаболических расстройств, предупреждение осложнений СД. Результаты проспективных исследований позволяют констатировать, что адекватный контроль концентрации глюкозы в крови может отсрочить развитие невропатии и сделать ее течение менее тяжелым. Сама по себе коррекция углеводного обмена не в состоянии предупредить развитие поражений периферической нервной системы у большинства пациентов с СД. Ее эффективность в особенности невысока при уже сфор-

мировавшейся ДПНП, в связи с чем требуется выбор других путей для предупреждения прогрессирования осложнений и лечения таких пациентов. Серьезной терапевтической проблемой является купирование болевого синдрома, резко снижающего качество жизни пациентов с ДПНП, требующего назначения специфической терапии, которая нередко оказывается ассоциированной с развитием нежелательных побочных эффектов. В связи с этим интерес представляет поиск новых подходов к лечению пациентов с ДПНП с применением препаратов, обладающих воздействием как на обмен веществ в нервной ткани, так и оказывающих симптоматическое действие, в частности уменьшающих интенсивность болевого синдрома. Интерес вызывает применение с этой целью препаратов карнитина, что в настоящее время широко обсуждается в специальной литературе.

### **Свойства карнитина**

Левовращающий изомер карнитина – L-карнитин является одним из необходимых компонентов метаболизма человека. В организм млекопитающих карнитин поступает в основном с пищевыми продуктами (наибольшее его количество содержится в красном мясе и мясных субпродуктах), меньшее его количество синтезируется непосредственно в тканях из лизина и метионина. Карнитин представляет собой эссенциальный субстрат для карнитинпальмитоил-трансферазы-1, которая обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Свойство карнитина утилизировать жирные кислоты в качестве субстрата для энергетического метаболизма широко используется в разных областях медицины, в частности для коррекции избыточной массы тела, в комплексе мероприятий по увеличению мышечной массы, при лечении целого ряда заболеваний. Начиная с 1980-х годов неоднократно проводились исследования, которые показали, что систематическое применение карнитина оказывает существенное влияние на разные компоненты обмена веществ в организме. В частности, экспериментальные исследования продемонстрировали, что систематическое применение карнитина у животных обеспечивает стойкое снижение концентрации липидов в сыворотке крови, а также в паренхиме печени [3].

Несомненный интерес представляют результаты исследований, посвященных влиянию карнитина на метаболизм глюкозы. Было показано, что его введение в организм больных СД обеспечивает повышение чувствительности к инсулину, соответственно снижая резистентность к нему [4]. Более того, было установлено, что регулярное потребление с пищей карнитина обеспечивает снижение концентрации глюкозы, определяемой в периферической крови натощак, при том что одновременно регистрировалось некоторое повышение концентрации триацилглицерола [5]. Также интерес представляют результаты экспериментального исследования, посвященного изучению возможности использования L-карнитина у животных с ожирением и экспериментальным СД [6]. Оказалось, что введение этого препарата обеспечивает уменьшение концентрации глюкозы в крови, повышение чувствительности к инсулину, а также более высокую утилизацию в митохондриях свободных жирных кислот.

Установлено, что непосредственно карнитин и один из его основных активных метаболитов – ацетил-L-карнитин (АЛК) принимают активное участие в функционировании

центральной и периферической нервной системы [7]. В частности, помимо энергетического обмена, они участвуют в синтезе ацетилхолина, поставляя в систему синтеза нейротрансмиттера большое количество ацетильных оснований. Кроме того, карнитин является неотъемлемым компонентом системы образования миелиновой оболочки нервных волокон [8]. В данной ситуации он обеспечивает синтез достаточного количества фосфолипидов, которые представляют собой структурные элементы клеточных мембран. В условиях эксперимента установлено, что введение в организм животных АЛК повышает концентрацию артемина, обеспечивая тем самым повышение экспрессии фактора роста нервов (NGF) [9]. В настоящее время установлено, что артемин относится к семейству нейротрофических факторов, вырабатываемых в глиальных клетках [10]. Свои защитные эффекты реализует в отношении разных типов нейронов как за счет собственного нейротрофического действия, так и вследствие активации других систем, обеспечивающих функционирование нервных клеток [11]. Кроме того, в естественных условиях АЛК повышает эффективность функционирования собственной антиоксидантной системы клеток [12], ограничивает проницаемость сосудистой стенки для белков [13], обеспечивает долгосрочную потенциацию пресинаптических mGlu2-рецепторов [14]. Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что АЛК обладает нейропротективным и нейротрофическим эффектами.

Кроме того, установлено, что препарат оказывает непосредственно и анальгетический эффект в условиях поражения периферической нервной системы [15]. Уменьшение болевых ощущений при назначении АЛК было зарегистрировано у пациентов с разными формами ПНП [16]. Помимо участия в многочисленных метаболических процессах, АЛК способен оказывать холиномиметический эффект вследствие схожести с молекулой ацетилхолина [17]. Имеются данные о том, что противоболевое действие АЛК может быть в значительной степени связано именно с активацией холинергической нейротрансмиссии, обеспечивающей повышение порога для болевых раздражителей [18]. Данный эффект может быть опосредован повышением экспрессии продуктов гена GRM2 [19]. Таким образом, АЛК является важным элементом метаболических систем, регулирующих липидный и углеводный обмен при СД. Обоснованно предположить, что обеспечение организма больного АЛК способно облегчить течение заболевания или устранить некоторые из присущих ему проявлений. Вместе с тем установлено, что у пациентов, страдающих СД, наблюдается дефицит АЛК. Оказалось, что снижение его концентрации наблюдается не только в крови, но и непосредственно в периферических нервах [20]. Соответственно было высказано предположение о целесообразности применения АЛК у таких больных с целью восстановления структуры и функции нервной системы.

### **Данные исследований**

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что многообразные биохимические и физиологические эффекты АЛК дают основания рассматривать его в качестве перспективного средства для восстановления структуры и функции периферического нервного волокна и устранения наиболее значимых для пациента с ПНП симптомов, в частности невропатической боли [21, 22]. Разнообразные метаболические эффекты АЛК, реализующиеся в нервной ткани,

дают основание предполагать возможности его применения при разнообразных по своим морфологическим характеристикам и клиническим проявлениям синдромах поражения периферической нервной системы. Учитывая характер воздействий, оказываемых препаратом на обменные процессы в организме, перспективным представляется изучение его применения у пациентов с ДПНП.

В одно из масштабных исследований, посвященных изучению эффективности АЛК при ДПНП, были включены 333 пациента [23]. В соответствии с дизайном исследования больные основной группы на протяжении 10 дней получали по 1 г АЛК внутримышечно, в последующем на протяжении 355 дней они ежедневно получали перорально по 2 г АЛК; пациенты группы сравнения на протяжении 1 года с момента включения в исследование получали плацебо. Больные обеих групп получали базовую нормогликемическую и симптоматическую терапию. Оказалось, что через 12 мес. терапии у пациентов основной группы имело место снижение интенсивности болевого синдрома (по визуальной аналоговой шкале) на 39% по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,01$ ), в то время как в группе сравнения снижение интенсивности боли составило только 8%. Клиническое улучшение сопровождалось восстановлением функционального состояния периферических нервов, о чем свидетельствовало нарастание скорости проведения импульса по двигательным волокнам икроножного нерва и чувствительным волокнам локтевого нерва (прирост составил 7,0 и 2,9 м/с соответственно). Существенного изменения скорости проведения по указанным нервам в группе сравнения не зарегистрировано. В последующем исследовании клиническая эффективность применения АЛК при лечении пациентов с ДПНП была подтверждена результатами не только электрофизиологического исследования, но и гистологического исследования периферических нервов [24]. Авторы установили, что проведенное лечение сопровождалось нарастанием скорости проведения импульса по периферическим нервам и их регенерацией, о чем свидетельствовали результаты микроскопического исследования икроножного нерва.

ДПНП представляет собой сложный патогенетический процесс, особенности развития и прогрессирования которого определяются выраженностью и характером течения основного заболевания – СД, генетическими особенностями пациента, сопутствующими факторами, способными как инициировать раннее развитие заболевания, так и сделать его течение более мягким, и пр. Как правило, эффективность лечения может быть обеспечена одновременным воздействием на разные звенья патогенетического процесса, в связи с чем важным требованием к назначаемым лекарственным препаратам являются обеспечение низкого риска лекарственных взаимодействий и возможность применения в условиях комбинированной терапии.

Опубликованы результаты исследований сравнительной оценки эффективности АЛК и других препаратов, широко применяемых для лечения пациентов с ДПНП. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования проводилось сравнение эффективности АЛК и препарата витамина В<sub>12</sub> – метилкобаламина [25]. Всего в исследование были включены 232 пациента, рандомизированных в 2 группы: 1-ю составили 117 больных, получавших АЛК по 500 мг 2 р./сут, 2-ю – 115 пациентов, получавших метилкобаламин по 0,5 мг 2 р./сут. Длительность исследования составила 24 нед., полностью его закончили

# Карницетин®

ацетилкарнитин



**Энергетическая  
реанимация  
клеток**

- Увеличивает образование энергии (АТФ) в митохондриях нервных клеток
- Улучшает регенерацию нервных волокон
- Повышает скорость проведения и амплитуду нервного импульса
- Снижает выраженность болевого синдрома



Per. № ЛСР-000167/08



88% включенных пациентов, что свидетельствует о хорошей переносимости препаратов и низкой частоте отказов от лечения. При анализе полученных результатов было установлено, что группы не различались между собой по таким показателям, как уменьшение выраженности проявлений невропатического болевого синдрома (в 1-й группе снижение с 2,35 до 2,11 балла,  $p < 0,0001$ , во 2-й – с 2,48 до 2,11 балла,  $p < 0,0001$ ; различия между группами не достоверны), снижение степени ограничений в повседневной жизни, связанных с болью (увеличение показателей активности с 1,66 до 1,90 в 1-й группе,  $p < 0,0001$ , и с 1,35 до 1,65 – во 2-й,  $p < 0,0001$ ; различия между группами не достоверны), динамика выраженности нейропсихологических нарушений в процессе лечения. Авторы констатировали достаточно высокую эффективность АЛК при лечении пациентов с ДПНП и его хорошую переносимость. Анализируя ограничения результатов проведенного исследования, авторы, во-первых, отметили его относительную краткосрочность (24 нед.), что не позволяет оценить эффективность длительных курсов терапии, а также отсроченные результаты лечения и его влияние на отдаленный прогноз заболевания. Во-вторых, даже принимая во внимание высокую биодоступность препарата при его пероральном приеме, следует иметь в виду, что эффективность его парентерального применения может быть иной. По мнению авторов, последующие исследования смогут ответить на нерешенные вопросы и позволят выработать оптимальную тактику применения препарата у больных с ДПНП.

Результаты метаанализа и систематизированного обзора целого ряда исследований эффективности АЛК у пациентов с разными по своему происхождению ПНП, сопровождающимися невропатическим болевым синдромом, были опубликованы в 2015 г. [26]. В соответствии с критериями проведения для анализа были отобраны 3 рандомизированных клинических контролируемых исследования, в которые были включены пациенты с ДПНП, и 1, в которое были включены больные с ПНП, обусловленной применением антиретровирусных препаратов; в общей сложности исследование охватило 523 наблюдения. Результаты анализа показали, что применение АЛК сопровождалось умеренным уменьшением интенсивности болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале, которое, однако, носило достоверный характер по сравнению с группами, получавшими плацебо (95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–1,72,  $p < 0,00001$ ). Различия носили достоверный характер независимо от способа введения препарата (перорально или парентерально). Более выраженный эффект купирования болевого синдрома был зарегистрирован у пациентов, страдающих ДПНП (95% ДИ 1,06–1,87,  $p < 0,00001$ ), по сравнению с пациентами с ПНП другой этиологии (95% ДИ 0,01–1,43,  $p = 0,05$ ). Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано.

В текущем году были опубликованы результаты очередного систематизированного обзора и метаанализа, в который были включены результаты уже 3-х законченных к этому времени рандомизированных клинических исследований и 3-х наблюдательных исследований, посвященных оценке влияния АЛК на клинические характеристики ДПНП в первую очередь – интенсивность и характер болевого синдрома [27]. Кроме того, были проанализированы результаты 2-х исследований, проведенных с использованием электрофизиологического контроля результатов лечения (электромиография). Всего в эти исследования, удовлетворяющие

задачам метаанализа по своей мощности и качеству, были включены 711 пациентов. Результаты метаанализа также показали, что клинический положительный эффект, в первую очередь в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома, сопровождался значительным улучшением со стороны электрофизиологических показателей. На фоне проводимой терапии возрастала скорость проведения импульса, а также амплитуда М-ответа, что может свидетельствовать о процессах восстановления как при демиелинизирующем, так и при аксональном типе поражения. Нормализация показателей была зарегистрирована как на верхних, так и на нижних конечностях. Анализируя полученные результаты, авторы приходят к выводу о том, что положительный эффект препарата при разных вариантах ДПНП может быть обусловлен не только его положительным влиянием на состояние углеводного и липидного обмена, но и улучшением трофического обеспечения нейронов за счет повышения экспрессии трофических факторов. Указанное предположение, по мнению авторов, убедительно подтверждается результатами проведенных ранее исследований [9, 16]. Важным итогом метаанализа явилась констатация хорошей переносимости препаратов АЛК в использованных дозировках, отсутствие значимых нежелательных побочных эффектов, а также отсутствие зарегистрированных случаев лекарственного взаимодействия.

Следует отметить, что эффективность АЛК не ограничивается лечением пациентов с ДПНП, имеются сведения о его успешном применении у больных с поражением периферической нервной системы другой этиологии. Так, продемонстрирован положительный результат применения АЛК у пациентов с полиневропатией, обусловленной приемом цитостатических препаратов [28], а также у больных с ВИЧ-ассоциированной ПНП [29, 30]. Эффективность АЛК у таких больных существенно не отличалась от таковой других препаратов, применяемых для лечения пациентов с ПНП (витамин Е, метилкобаламин и пр.). Кроме того, важно, что эффективность сохранялась в условиях длительно проводимой терапии. Результаты этих исследований имеют значительную ценность, т. к. свидетельствуют об эффективности применения АЛК у больных с разными механизмами поражения нервных волокон (аксонопатия, демиелинизация, их сочетание), что, после проведения соответствующих масштабных рандомизированных исследований, может явиться основанием для расширения показаний к применению препарата. Дальнейшие исследования смогут ответить на вопрос об оптимальных суточных дозах АЛК у пациентов с ДПНП. Выбор того или иного режима дозирования будет зависеть не только от эффективности, но и от переносимости лечения, а также сроков предполагаемой терапии. Кроме того, требуют уточнения режимы лечения в зависимости от наличия или отсутствия коморбидных состояний (поражение органов-мишеней при СД, аутоиммунные заболевания, избыточное потребление алкоголя), а также от характера проводимой терапии по поводу основного заболевания. Вместе с тем приведенные сведения дают основания рассматривать Карниветин® как препарат патогенетической и симптоматической терапии в лечении пациентов с ДПНП.

*Статья впервые опубликована в Consilium Medicum. 2017. Т. 19. № 2. С. 182–186.*

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

# Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов

Профессор М.Ю. Максимова, Ю.И. Дубовицкая, к.м.н. В.В. Брюхов, д.м.н. М.В. Кротенкова

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

## РЕЗЮМЕ

Тромбоз мозговых вен и венозных синусов является редким заболеванием, на долю которого приходится менее 1% всех случаев инсульта. Наиболее частым и нередко самым ранним симптомом тромбоза церебральных вен и синусов является головная боль. Диагностику заболевания существенно затрудняют отсутствие особенных характеристик этой боли и возможное отсутствие других неврологических проявлений. В связи с этим головная боль нередко является единственной жалобой пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов. Из-за вариабельности клинических симптомов, часто подострого или медленного развития, заболевание поздно диагностируется или вообще остается нераспознанным. Наиболее часто встречается тромбоз верхнего сагиттального, латерального и поперечного синусов. В 2/3 случаев наблюдается тромбоз нескольких церебральных вен. В данной работе представлены анатомические особенности строения венозной системы головного мозга, вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения тромбоза мозговых вен и венозных синусов.

Приведены истории болезни трех больных, находившихся в разное время во втором неврологическом отделении Научного центра неврологии с диагнозом «тромбоз мозговых синусов», демонстрирующие современные возможности диагностики и лечения нарушений венозного кровообращения.

**Ключевые слова:** тромбоз венозных синусов, тромбоз церебральных вен, головная боль, диагностика, антикоагулянты.

**Для цитирования:** Максимова М.Ю., Дубовицкая Ю.И., Брюхов В.В., Кротенкова М.В. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов // РМЖ. 2017. № 21. С. 1595–1601.

## ABSTRACT

Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis

Maksimova M.Yu., Dubovitskaya Yu.I., Bryukhov V.V., Krotenkova M.V.

Scientific Center of Neurology, Moscow

Thrombosis of cerebral veins and venous sinuses is a rare disease, which accounts for less than 1% of all cases of stroke. The most frequent and often early symptom of thrombosis of cerebral veins and sinuses is a headache. Diagnosis of the disease is greatly hampered by the lack of specific characteristics of this pain and the possible absence of other neurological manifestations. In this regard, headache is often the only complaint of patients with thrombosis of cerebral venous sinuses. Due to the variability of clinical symptoms, often subacute or slow development, the disease is diagnosed late or remains unrecognized. The thrombosis of the upper sagittal, lateral and transverse sinuses is the most common problem. Thrombosis of several cerebral veins is observed in 2/3 of cases. This work presents anatomical features of the structure of the venous system of the brain, the issues of etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of thrombosis of cerebral veins and venous sinuses.

The article presents three histories of the patients who received treatment in the second neurological department of the Scientific Center of Neurology at different time with a diagnosis of «thrombosis of the venous sinuses», demonstrating the modern possibilities of diagnosis and treatment of venous circulation disorders.

**Key words:** thrombosis of venous sinuses, cerebral vein thrombosis, headache, diagnostics, anticoagulants.

**For citation:** Maksimova M.Yu., Dubovitskaya Yu.I., Bryukhov V.V., Krotenkova M.V. Diagnosis of cerebral veins and venous sinuses thrombosis // RMJ. 2017. № 21. P. 1595–1601.

## Введение

Тромбоз мозговых вен и венозных синусов является редким заболеванием, которое, в отличие от артериального тромбоза, чаще встречается у лиц молодого возраста и детей и составляет менее 1% всех случаев инсульта [1]. Клиническая картина тромбоза мозговых вен и венозных синусов достаточно вариабельна, что создает дополнительные трудности для его диагностики.

На сегодняшний день отсутствуют систематизирующие эпидемиологические исследования, посвященные данной проблеме, поэтому точная заболеваемость тромбозом мозговых вен и венозных синусов неизвестна. Эпидемио-

логия заболевания отдельно описана для разных возрастных групп. Так, по оценкам, ежегодная заболеваемость тромбозом мозговых вен и венозных синусов у взрослых составляет 3–4 случая на 1 млн, а у детей и новорожденных – 7 случаев на 1 млн детского населения. Достоверные данные относительно географических или расовых различий заболеваемости отсутствуют. До середины 1960-х гг. частоту встречаемости у мужчин и женщин считали равной, однако, по последним сообщениям, тромбоз мозговых вен и венозных синусов чаще встречается у женщин, особенно в возрастной группе от 20 до 35 лет. Высокая распространенность заболевания у женщин детородного

возраста, вероятнее всего, связана с беременностью, послеродовым периодом и использованием оральных контрацептивов. Смертность при тромбозе мозговых вен и венозных синусов составляет от 5 до 30%. При начале лечения на ранних стадиях заболевания более чем у 90% больных прогноз является благоприятным [1, 2].

Имеются некоторые общепризнанные наследственные и приобретенные факторы, предрасполагающие к церебральному венозному тромбозу. В первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику между инфекционными и неинфекционными причинами.

К заболеваниям, наиболее часто ассоциированным с инфекционным венозным тромбозом, относятся инфекции в глазничной области, мастоидит, воспалительные заболевания среднего уха и лица, менингит.

Неинфекционные причины тромбоза мозговых вен и венозных синусов могут быть не только локализованными, но и общими. В числе первых чаще всего упоминаются черепно-мозговая травма, опухоли, нейрохирургические вмешательства, а также имплантация кардиостимулятора или длительное стояние подключичного венозного катетера с его тромбированием. Общие заболевания, способствующие тромбозу мозговых вен и венозных синусов, включают такие состояния, как нарушение гемодинамики (застойная сердечная недостаточность, дегидратация), заболевания крови (полицитемия, серповидно-клеточная анемия, тромбоцитопения).

Среди неинфекционных причин церебрального венозного тромбоза наиболее распространенными являются онкологические заболевания, миелопролиферативные, обезвоживание, прием оральных контрацептивов, нарушения свертываемости крови, коллагенозы, беременность и послеродовой период. Церебральный венозный тромбоз может возникнуть у пациентов с наследственными и приобретенными тромбофилическими состояниями. К распространенным наследственным факторам относятся мутации в генах V фактора Лейдена и протромбина, дефицит протеина C, S и антитромбина. Известно, что они встречаются в 10–15% случаев. Среди приобретенных факторов с повышенным риском развития церебрального венозного тромбоза связано наличие антифосфолипидного синдрома. Иногда тромбоз церебральных вен может быть первичным проявлением коллагенозов (таких как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, синдром Шегрена). Кроме того, церебральный венозный тромбоз может быть осложнением нефротического синдрома, а также трансплантации костного мозга. Наличие приобретенных предрасполагающих факторов с генетическими мутациями повышает риск развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов. В 15% случаев причина возникновения тромбоза венозных синусов остается неустановленной [2–5].

Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов обусловлены полиморфизмом его клинической картины и вариабельностью строения венозной системы головного мозга: от сетевидного типа с обилием анастомозов до магистрального типа с выраженной редукцией венозной сети [6].

#### **Анатомические особенности строения венозной системы головного мозга**

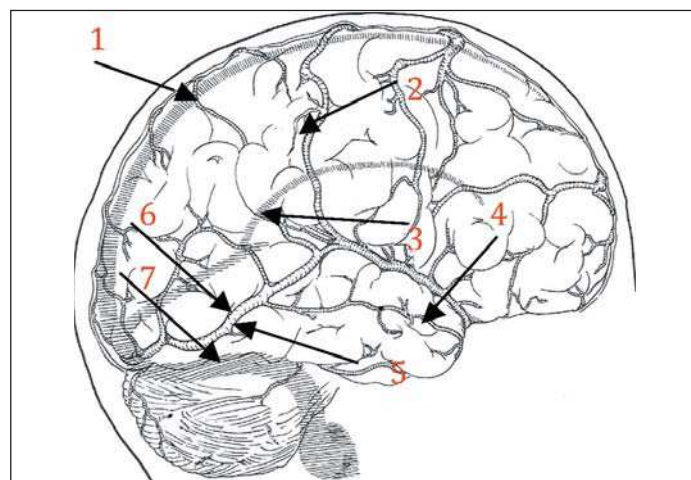
В развитии тромбоза мозговых вен и синусов важную роль играют анатомические особенности строения венозной системы головного мозга. В отличие от артерий и периферических вен, мозговые вены лишены мышечной стенки и клапанного аппарата.

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

Мозговые вены делятся на поверхностные и глубокие. Поверхностные вены – верхние мозговые, поверхностная средняя мозговая вена (вена Лаббе), нижняя анастоматическая вена (вена Тролара), нижние мозговые вены – лежат в субарахноидальном пространстве и, анастомозируя между собой, образуют сеть на поверхностях полушарий большого мозга (рис. 1). Главная масса венозной крови из коры и белого вещества оттекает в поверхностные вены, а затем в близлежащий синус твердой мозговой оболочки. В глубокие мозговые вены кровь поступает из вен сосудистого сплетения боковых желудочков, базальных ядер, таламусов, среднего мозга, моста мозга, продолговатого мозга и мозжечка.

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

В развитии тромбоза мозговых вен и венозных синусов участвуют два механизма, определяющие симптоматику заболевания. Первый – окклюзия мозговых вен, вызывающая отек мозга и нарушение венозного кровообращения. Вторым звеном патогенеза тромбоза мозговых вен и венозных синусов является возникновение интракраниальной гипертензии вследствие окклюзии крупных венозных синусов. В норме цереброспинальная жидкость транспортируется из желудочков мозга через субарахноидальное пространство нижней и верхнелатеральной поверхности полушарий большого мозга, адсорбируется в паутинных сплетениях и оттекает в верхний сагиттальный синус. При тромбозе венозных синусов повышается венозное давление, в результате чего нарушается абсорбция цереброспинальной жидкости, развивается интракраниальная гипертензия [5].



**Рис. 1. Венозная система головного мозга (из кн.: Handbook on cerebral venous thrombosis).** 1 – верхний сагиттальный синус, 2 – вена Тролара, 3 – нижний сагиттальный синус, 4 – поверхностная средняя мозговая вена, 5 – вена Лаббе, 6 – прямой синус, 7 – поперечный синус

### Клиническая картина и диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов

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

Для тяжелых нарушений венозного кровообращения характерны головная боль, рвота, отек дисков зрительных нервов, фокальные и генерализованные судороги, прогрессирующее угнетение сознания. Однако при раннем распознавании процесса клиническая картина может быть менее выраженной. Очаговые неврологические нарушения могут возникать при изолированном тромбозе глубоких либо поверхностных вен или при распространении тромбоза с синусов на вены. Менингеальный синдром считается редким проявлением неосложненного синус-тромбоза. Давление цереброспинальной жидкости, по данным большинства авторов, бывает нормальным или умеренно повышенным. Состав цереброспинальной жидкости может быть как неизменным, так и с нерезко повышенным содержанием белка и плейоцитозом не более 200/3 [7–11].

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

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

Наиболее частым симптомом тромбоза мозговых вен и венозных синусов является внезапная интенсивная головная боль, которая, как правило, бывает диффузной (в 92% случаев) и плохо купируется анальгетиками. Она необычна для больного как по своему характеру, так и по интенсивности. Головная боль может сопровождаться тошнотой и рвотой, а также очаговыми неврологическими симптомами, в т. ч. нарушением функций черепных нервов. Согласно исследованию ISCVT и другим данным [9–11], часто выявляются следующие симптомы:

- двигательные нарушения – 42%;
- судорожный синдром – 37%;
- эпилептический статус – 13%;
- психомоторное возбуждение – 25%;

- афазия – 18%;
- зрительные нарушения – 13%;
- угнетение сознания (оглушение, сопор, кома) – 13%;
- нарушения функции черепных нервов – 12%;
- чувствительные нарушения – 11%;
- менингеальный синдром – 5%;
- вестибуло-мозжечковые нарушения – 1%;
- в отдаленном периоде наиболее частые симптомы – головная боль (14%) и судорожный синдром (11%).

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

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

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

Инфицирование верхнего сагиттального синуса может произойти при переносе инфекции из краевого и пещеристого синусов или ее распространении из носовой полости, очага остеомиелита, эпидуральной и субдуральной областей. Заболевание проявляется лихорадкой, головной болью, отеком дисков зрительных

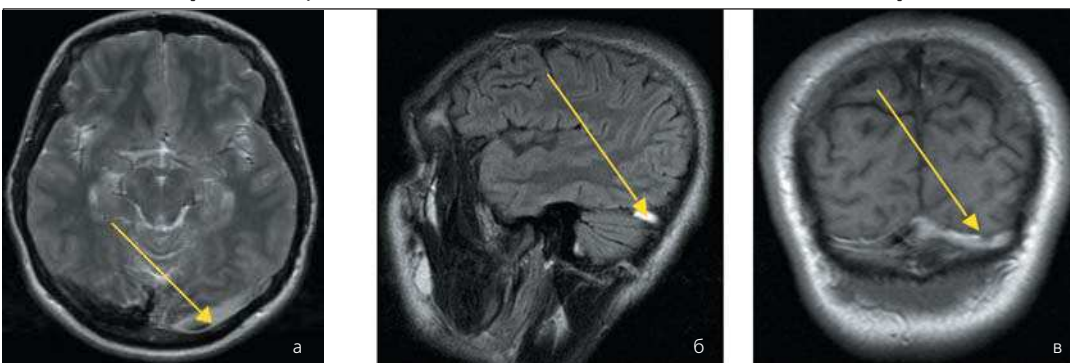


Рис. 2. Тромбоз левого поперечного и сигмовидного синусов при МРТ. а – аксиальная проекция, Т2. б – T2-FLAIR, сагиттальная проекция. в – T1

нервов. Характерно развитие судорожных приступов и гемиплегии сначала на одной стороне, а затем и на другой в связи с распространением патологического процесса на церебральные вены. Двигательные нарушения могут проявляться моноплегией или преимущественным вовлечением нижних конечностей.

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

В связи с отсутствием патогномичных клинических симптомов заболевания важнейшее значение при диагностике тромбоза мозговых вен и венозных синусов имеют инструментальные и лабораторные методы исследования. В последние годы совершенствование нейровизуализационных технологий открывает новые возможности для диагностики тромбоза венозных синусов (МРТ, МР- и КТ-веносинусография). Так, например, при проведении МРТ в стандартных режимах можно выявить признаки венозного тромбоза: повышение интенсивности сигнала в режимах T1 и T2, а также T2-FLAIR от измененного синуса (рис. 2). При проведении МР-веносинусографии выявляются снижение сигнала от кровотока по правому поперечному синусу, а также компенсаторное усиление сигнала от кровотока по левому поперечному синусу (рис. 3).

Если после проведения МРТ или КТ-исследования диагноз остается неясным, возможно выполнение контрастной цифровой субтракционной ангиографии, которая позволяет выявить не только тромбоз венозных синусов, но и редко встречающийся изолированный тромбоз мозговых вен. Также в ходе данного исследования возможно выявление расширенных и извитых вен, что является косвенным признаком тромбоза венозных синусов. Вместе с тем необходима тщательная оценка данных нейровизуализации для исключения ошибок в диагностике, к которым можно отнести, например, гипоплазию или врожденное отсутствие синуса [12].

### Лечение

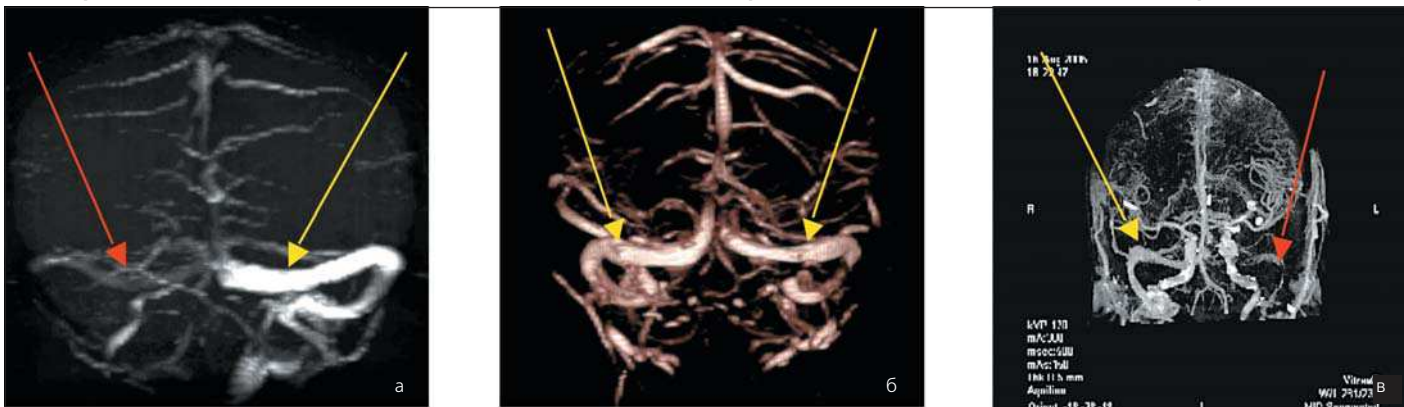
В основе развития общемозговой и очаговой неврологической симптоматики при тромбозе мозговых вен и венозных синусов лежат изменение ткани мозга и развитие внутричерепной гипертензии. Данное сочетание потенциально опасно и может быть связано с неблагоприятным исходом заболевания. Следовательно, необходимо проведение комплексного лечения, включающего патогенетическую (реканализация венозных синусов) и симптоматиче-

скую терапию (коррекция интракраниальной гипертензии, противовоспалительное лечение).

Основной целью лечения при тромбозе мозговых вен и венозных синусов является восстановление их проходимости. Есть указания на успешное применение тромболитика, но при этом значительно возрастает число геморрагических осложнений. В настоящее время препаратами выбора являются антикоагулянты, в частности, низкомолекулярные гепарины. По данным различных исследований, применение прямых антикоагулянтов в остром периоде тромбоза мозговых вен и венозных синусов улучшает исход и уменьшает риск смерти и инвалидизации. По данным ISCVT, 80 больных из 624 с тромбозом мозговых вен и венозных синусов получали низкомолекулярные гепарины. 79% из этих больных выздоровели, у 8% отмечалась легкая симптоматика, у 5% наблюдались значительно выраженные неврологические нарушения, 8% больных умерли [1]. Эти данные свидетельствуют об эффективности и безопасности низкомолекулярных гепаринов в остром периоде тромбоза мозговых вен и венозных синусов.

В случаях инфекционного тромбоза венозных синусов должна проводиться антибактериальная терапия с применением высоких доз антибиотиков широкого спектра действия, таких как цефалоспорины (цефтриаксон 2 г/сут в/в), меропенем, цефтазидин (6 г/сут в/в), ванкомицин (2 г/сут в/в). Первичный очаг инфекции должен быть подвергнут ревизии, при необходимости следует применять хирургические методы. Осуществлять хирургическое лечение до назначения медикаментозной терапии нецелесообразно. В первую очередь нужно провести антибиотикотерапию. Решение вопроса о хирургическом вмешательстве на ухе или синусе возможно, когда достигнут контроль над течением инфекции. Единой точки зрения о целесообразности и безопасности антикоагулянтной терапии нет, хотя большинство авторов придерживаются тактики ведения таких пациентов с применением низкомолекулярных гепаринов [13].

По окончании острого периода тромбоза мозговых вен и венозных синусов рекомендуется назначение непрямых оральных антикоагулянтов (аценокумарол, варфарин) с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2–3. При этом прямые антикоагулянты применяются до тех пор, пока МНО не достигнет целевых значений. В случае развития тромбоза мозговых вен и венозных синусов во время беременности назначения непрямых антикоагулянтов следует избегать ввиду их тератогенных свойств и возможности проникновения че-



**Рис. 3.** МР-веносинусография. **а** – при тромбозе правого поперечного синуса. Компенсаторное усиление кровотока по левому поперечному синусу (желтая стрелка). **б** – норма. **в** – КТ-веносинусография при тромбозе левого поперечного синуса. Отсутствие сигнала от кровотока по синусам показано красными стрелками



рез плацентарный барьер. В таких случаях рекомендуется лечение непрямыми антикоагулянтами [2, 6, 13]. В настоящее время нет исследований, четко регламентирующих длительность применения оральных антикоагулянтов. Согласно рекомендации EFNS (2006), непрямыми антикоагулянтами должным образом применяться в течение 3 мес. при вторичном тромбозе мозговых вен и венозных синусов, развившемся при наличии так называемого транзиторного фактора риска, в течение 6–12 мес. – у больных с идиопатическим тромбозом и при «малых» тромбофилических состояниях, таких как дефицит протеинов С и S, гетерозиготная мутация фактора Лейдена или мутации в гене протромбина (G20210A). Антикоагулянтная терапия в течение всей жизни рекомендуется больным с рецидивирующим тромбозом венозных синусов, а также при врожденных тромбофилических состояниях (гомозиготная мутация фактора Лейдена, дефицит антитромбина III) [14].

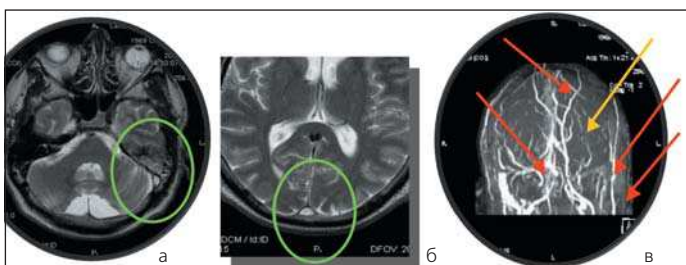
Кроме базисной терапии должны проводиться мероприятия по профилактике таких осложнений, как судорожный синдром и интракраниальная гипертензия. Данные состояния требуют назначения антиконвульсантов, проведения ИВЛ в режиме гипервентиляции с положительным давлением на выдохе, введения осмотических диуретиков. Однако следует помнить, что чрезмерная дегидратация, в свою очередь, ухудшает реологические свойства крови, тем самым способствуя дальнейшему тромбообразованию. Эффективность глюкокортикоидов при отеке мозга, возникшем при тромбозе мозговых вен и венозных синусов, не доказана [15]. В ряде случаев, при тяжелых формах ТЦВС, осложнившихся дислокацией структур головного мозга, может быть рассмотрен вопрос о проведении декомпрессионной гемикраниотомии, являющейся жизнесберегающей операцией [16].

Приводим истории болезни трех больных, находившихся в разное время во втором неврологическом отделении Научного центра неврологии (НЦН) с диагнозом «тромбоз мозговых синусов», демонстрирующие современные возможности диагностики и лечения нарушений венозного кровообращения.

**Клинический случай 1.**

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

*Анамнез заболевания:* 8.02.2010 внезапно появились головная боль, не купируемая приемом анальгетиков, тошнота, рвота, светобоязнь. Состояние было расценено как интракраниальная гипертензия. Назначены диуретики. 16.02.2010 внезапно развился генерализованный эпилептический припадок. Бригадой скорой помощи гос-



**Рис. 4. МРТ больного К. а, б – T2 взвешенное изображение. Зеленым цветом отмечено повышение интенсивности сигнала от кровотока по измененным венозным синусам. в – MR-веносинусография. Красными стрелками отмечено отсутствие сигнала от кровотока по тромбированным венозным синусам. Желтой стрелкой отмечен сигнал от усиленного коллатерального кровотока по лицевым венам**

питализирован в больницу по месту жительства с диагнозом «Субарахноидальное кровоизлияние. Ушиб головного мозга», который был отвергнут в последующем. После проведенного лечения (венотоники, глюкокортикоиды, ноотропы) головная боль регрессировала, однако 7.03.2010 внезапно повторно возникли головная боль, тошнота, рвота. 19.03.2010 больной госпитализирован в НЦН.

*При осмотре:* выраженное расширение подкожных вен на лице.

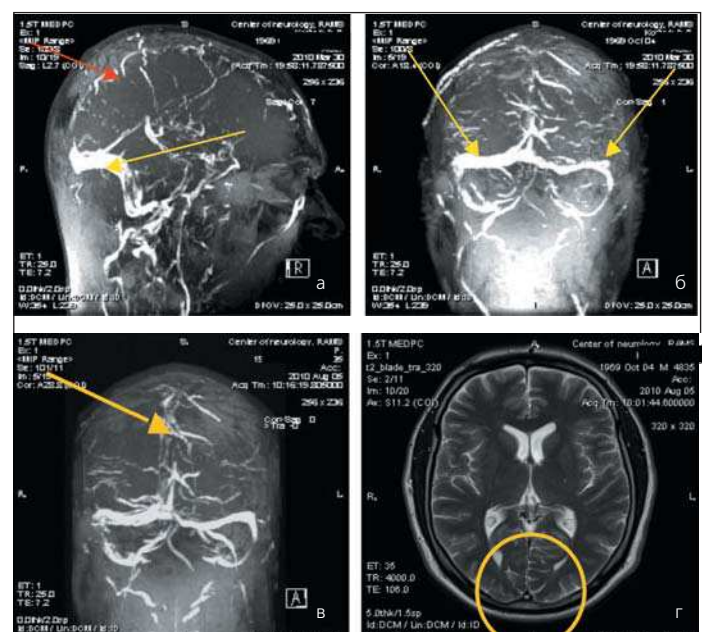
*В неврологическом статусе* выявлена легкая ригидность затылочных мышц. Очаговой симптоматики нет.

*Лабораторные методы исследования:* волчаночный антикоагулянт – 1,10% (отрицательный). Антитела к кардиолипинам IgG – 15,8 Ед/мл, слабо положительный (норма – до 10 Ед/мл). Гомоцистеин – 16 мкмоль/л (норма – до 15 мкмоль/л). Антиген к фактору фон Виллебранда – 273% (норма – до 117%). Факторы свертывания крови – без отклонения от нормальных значений. Исследование крови на тромбофилические мутации – результат отрицательный. При осмотре офтальмолога выявлены признаки внутричерепной гипертензии: гиперемия и отечность дисков зрительных нервов, расширение и полнокровие вен на глазном дне.

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

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

*Проведено лечение:* надропарин кальция 0,6 мл подкожно 2 р/сут в течение 10 дней с переходом на варфарин (уровень МНО 2–3), венотоники, карбамазепин (с целью профилактики повторных эпилептических припадков). Через 10 дней после начала терапии отмечено улучшение самочувствия – уменьшилась головная боль. При проведении MR-веносинусографии отмечена положительная динамика – восстановился кровоток по обоим поперечным синусам. Через 4 мес. после лечения отмечено появление кровотока по верхнему сагиттальному синусу (рис. 5). Рекомендован постоянный прием антикоагулянтов.



**Рис. 5. МРТ головного мозга и MR-веносинусография. а, б – через 10 дней от начала лечения. в, г – через 4 мес. от начала лечения**

**Клинический случай 2.**

Больная М., 36 лет. Поступила в НЦН с жалобами на интенсивную головную боль, пульсирующий шум в правом ухе.

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

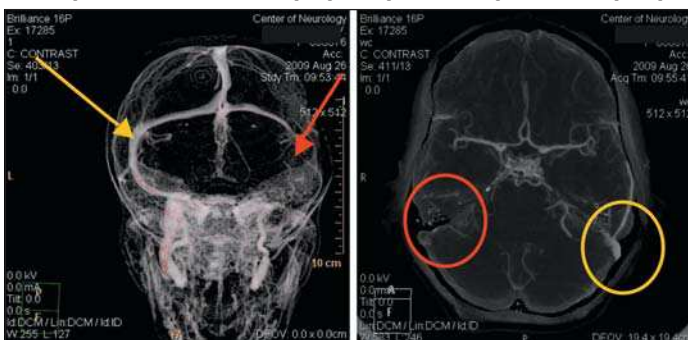
**Анамнез заболевания:** 11.08.2009 внезапно развилась интенсивная головная боль, по характеру отличная от мигрени, анальгетиками не купировалась. Позже присоединились пульсирующий шум в правом ухе, ощущение тяжести в голове, тошнота, пошатывание при ходьбе, слабость. 21.08.2009 госпитализирована в НЦН.

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

**Дополнительные методы исследования:** волчаночный антикоагулянт – 1,15% отрицательный. Антитела к кардиолипинам IgG – 30 Ед/мл (норма – до 10 Ед/мл). При повторном исследовании в Центре ревматологии через 3 мес. – 10 Ед/мл (норма). Гомоцистеин – 11 мкмоль/л (норма – до 15 мкмоль/л). Коагулограмма – без особенностей. Факторы свертывания крови – без патологии. Анализ крови на тромбофилические мутации – отрицательный.

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

**Больной была проведена следующая терапия:** надрупарин кальция 0,6 мл подкожно 2 р./сут, с переходом на варфарин и достижением МНО 2–3 (6 мес.), аминофиллин, комбинированный препарат, содержащий дигидроэргокристин, эскулин и рутозид. В связи с повторными приступами головной боли были назначены пропранолол и антидепрессанты группы селективного ингибирования обратного захвата серотонина. На фоне лекарственной терапии головная боль регрессировала. Через 6 мес. при про-



**Рис. 6. КТ – веносинусография.** Красным цветом отмечено отсутствие кровотока по правому сигмовидному синусу

ведении контрольного исследования (МР-веносинусография) отмечено восстановление кровотока по правому сигмовидному синусу (рис. 7). Терапия антикоагулянтами продолжалась 6 мес.

**Клинический случай 3.**

Больная К., 56 лет, поступила 13.08.2010. Жалоб не предъявляла в связи со снижением критики к своему состоянию.

**Анамнез жизни:** артериальная гипертония, тромбоз глубоких вен голени.

**Анамнез заболевания:** 13.08.2010 внезапно нарушилось цветовосприятие окружающих предметов (изменился цвет домов), родственники отметили неадекватное поведение, присоединилась слабость в левой руке и ноге, нарушилась ходьба, появились судорожные подергивания в левой руке и ноге. Бригадой скорой помощи доставлена в НЦН.

**При осмотре:** частично дезориентирована в месте и времени. Адинамична. Сонлива. Снижена критика к своему состоянию. Речь не нарушена. Менингеальные симптомы отрицательные. Глазодвигательных расстройств нет. Лицо симметричное, язык по средней линии. Бульбарных расстройств нет. Легкий левосторонний гемипарез с повышением тонуса мышц по пластическому типу. Сухожильные и периостальные рефлексы lively, s > d. Рефлекс Бабинского слева. В левых конечностях – периодические клонические судорожные подергивания различной амплитуды, длительность – до минуты. Чувствительных нарушений нет.

**Дополнительные методы исследования:** гомоцистеин – 39 мкмоль/л (норма – до 15 мкмоль/л). Антисигна к фактору фон Виллебранда – 231% (норма – до 117%). Волчаночный антикоагулянт – 1,1% – отрицательный. Антитела к кардиолипинам IgG – 24 Ед/мл, слабopоложительные (норма – до 10 Ед/мл). Факторы свертывания крови – без патологии. При осмотре офтальмолога

выявлены признаки затруднения венозного оттока.

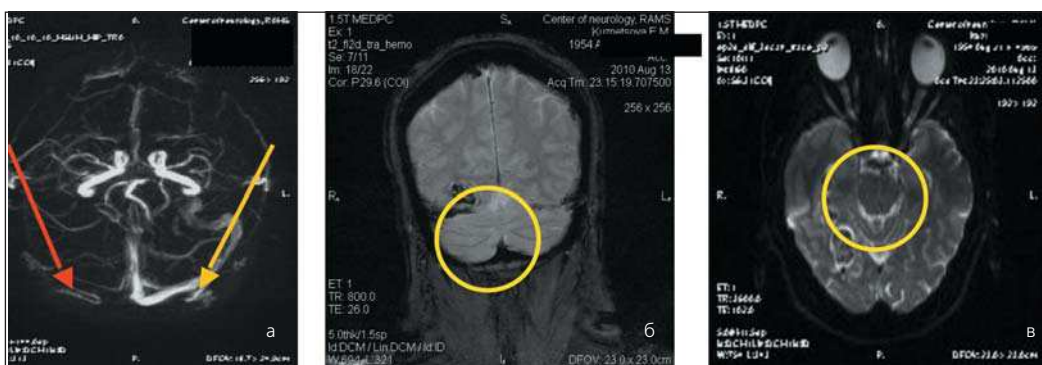
**Инструментальные методы исследования:** при МРТ головного мозга выявлены инфаркт с геморрагическим компонентом в правом полушарии большого мозга, осложненный субарахноидальным кровоизлиянием, а также тромбоз правого поперечного синуса (рис. 8).

**Диагноз:** инфаркт с геморрагическим компонентом в правом полушарии большого мозга вследствие тромбоза правого поперечного и сигмовидного синусов, осложненный субарахноидальным кровоизлиянием.

**Пациентке проведена следующая терапия:** эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 2 р./сут с переходом на варфарин (постоянный прием) под контролем МНО в пределах 2–3; венотоники (аминофиллин, комбинированный препарат, содержащий дигидроэргокристин, эскулин и рутозид). В связи с выявленной гипергомоцистеинемией были также назначены фолиевая кислота и



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



**Рис. 8. МРТ и МР-веносинусография. а – МР – веносинусография; б – ДВИ (b0); в – T2\*.** Красным цветом обозначено отсутствие сигнала от кровотока по правому поперечному синусу

витамин В<sub>12</sub>. Кроме того, проводилась гипотензивная терапия. Через 10 дней от начала терапии отмечены исчезновение клонических подергиваний в левой руке и ноге, нарастание в них силы и объема движений, пациентка стала более адекватной, ориентированной в месте и времени. При повторном исследовании отмечено появление сигнала от кровотока по правому поперечному синусу (рис. 9).

С учетом тромбоза правого поперечного синуса, тромбоза глубоких вен голени в анамнезе, повышения уровня гомоцистеина больной была рекомендована длительная терапия антикоагулянтами.

### Заключение

В течение последних двух десятилетий улучшение информированности о церебральном венозном тромбозе и совершенствование методов нейровизуализации изменили оценку его заболеваемости. Тем не менее, несмотря на совершенствование знаний, реальная частота развития церебрального венозного тромбоза остается неизвестной.

Наиболее частым и нередко самым ранним симптомом тромбоза церебральных вен и синусов является головная боль. Диагностику заболевания существенно затрудняют отсутствие особенных характеристик этой боли и возможное отсутствие других неврологических проявлений. В связи с этим головная боль нередко является единственной жалобой пациентов с тромбозом церебральных венозных синусов. Ранняя диагностика взаимосвязи головной боли с тромбозом мозговых вен и венозных синусов очень важна для прогноза заболевания.

Из-за вариабельности клинических симптомов, часто подострого или медленного развития, заболевание поздно диагностируется или вообще остается нераспознанным. Современная терапевтическая тактика, применяемая в клинической практике, включает в себя использование антикоагулянтов для лечения тромбоза церебральных венозных синусов. Ранняя диагностика имеет решающее значение, т. к. использование антикоагулянтов может снизить риск фатального исхода и тяжелой инвалидности без дополнительного увеличения риска развития внутримозгового кровоизлияния.

В трех продемонстрированных выше случаях среди возможных причин на первое место, по-видимому, следует поставить повышение тромбогенного потенциала крови (высокий уровень антигена к фактору Виллебранда, гормональная терапия, гипергомоцистеинемия). Тромбофильное состояние могло послужить пусковым механизмом для возникновения тромбоза венозных синусов. Таким образом, в данной ситуации основным направлением

патогенетической терапии является назначение антикоагулянтов прямого действия с переходом на непрямые антикоагулянты и поддержанием МНО в пределах 2–3.

Кроме того, показана важность тщательного сбора анамнеза, в частности, пристальное внимание к инфекционному процессу, черепно-мозговой травме, венозным тромбозам в анамнезе, приему лекарственных препаратов, способствующих возникновению гиперкоагуляционного состояния. Также подчеркивается важность физического осмотра, при котором могут выявляться косвенные признаки нарушения венозного оттока по мозговым венам и венозным синусам (расширение лицевых вен в первом случае). У двух больных при исследовании глазного дна были выявлены признаки нарушения венозного оттока и интракраниальной гипертензии: застойные, отечные, гиперемизированные диски зрительных нервов, расширенные, полнокровные вены на глазном дне, отсутствие спонтанного венозного пульса. Все эти симптомы, наряду с указанием на внезапные, интенсивные, диффузные, не купирующиеся анальгетиками головные боли должны дать повод клиницисту для исключения нарушения венозного мозгового кровообращения, что, в свою очередь, является залогом успешного лечения больных и вторичной профилактики данного вида патологии.

### Литература

1. Ferro J.M., Canhao P., Stam J. et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) // Stroke. 2004. Vol. 35. P.664–670. PMID:14976332. doi:10.1161/01.STR.0000117571.76197.26
2. Суслина З.А., Максимова М.Ю., Синева Н.А. и др. Частная неврология. Практика. М., 2012. 272 с. [Suslina Z.A., Maksimova M.Yu., Sineva N.A. I dr. Chastnaya neurologiya. Praktika. M., 2012. 272 s.]
3. Lanska D.J., Kryscio R.J. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis // Stroke. 2000. Vol. 31. P.1274–1282. PMID:10835444
4. Vandembroucke J.P., Rosing J., Bloemenkamp K.W. et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P.1527–1535. PMID:11357157. doi:10.1056/NEJM200105173442007
5. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses // New Eng. J. of Medicine 2005. Vol. 352. P.1791–1798. PMID:15858188. doi:10.1056/NEJMra042354
6. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика // М.: МЕДпресс-информ, 2016. 536 с. [Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika, lechenie, profilaktika // M.: MEDpress-inform, 2016. 536 s. (in Russian).]
7. Straub J., Magistry M.R., Delavelle J., Landis T. Facial palsy in cerebral venous thrombosis; transcranial stimulation and pathophysiological considerations // Stroke/ 2000. Vol. 31. P.1766–1769. PMID:10884485.
8. De Bruijn S.F., de Haan R.J., Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. For the cerebral venous sinus thrombosis study group // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2001. Vol. 70. P.105–108. PMID: 11118257. PMID:11763465.
9. Manzano Palomo S., Egido Herrero J.A., Saiz A.A., Jorquera Moya M. Transient ischemic attack: the only presenting syndrome of sinus thrombosis // Neurologia/ 2006. Vol. 21. P.155–158. PMID:16575630.
10. Masuhr F., Busch M., Amberger N. et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. P.852–856. PMID: 16879295. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01371
11. Paciaroni M., Palmerini F., Bogousslavsky J. Clinical presentations of cerebral vein and sinus thrombosis // Handbook on cerebral venous Thrombosis. Karger, 2008.
12. Ayanzen R.H., Bird C.R., Keller P.J. et al. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls // Am. J. Neuroradiol. 2000. Vol. 21. P.74–78.
13. Masuhr F., Einhäupl K. Treatment of cerebral venous and sinus thrombosis // Handbook on cerebral venous Thrombosis. Karger, 2008.
14. Einhäupl K., Boussier M.G., de Bruijn S. F. et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis // Eur. J. of Neurology. 2006. Vol. 13. P.553–559. PMID: 16796579. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01398
15. Canhao P., Cortesao A., Cabral M. et al. For the ISCVT investigators: are steroids useful for the treatment of cerebral venous thrombosis? ISCVT results. Stroke. 2008 Jan. Vol. 39(1). P.105–110. PMID:18063833. doi:10.1161/STROKEAHA.107.484089
16. Théaudin M., Crassard I., Bresson D. et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis? A series of 12 patients // Stroke. 2010. Vol. 41. P.727–731. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572909

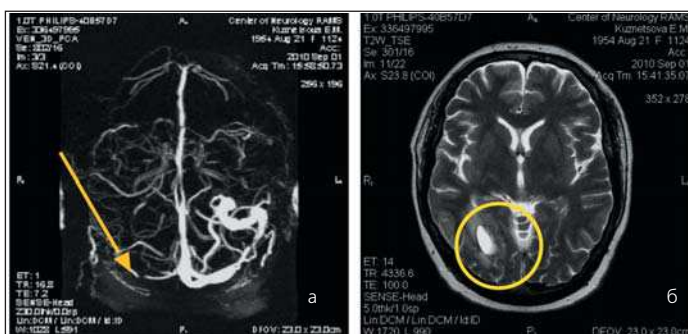
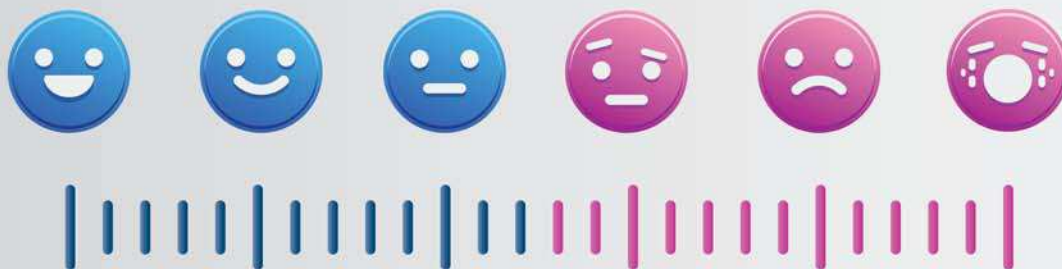


Рис. 9. МР-веносинусография (А) и МРТ головного мозга (Т2 ВИ) через 10 дней от начала терапии. Отмечено появление кровотока по правому поперечному синусу



# боль **В** НОЛЬ

Реклама

## БЫСТРЫЙ<sup>1,2</sup> И МОЩНЫЙ<sup>3</sup> НПВП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

- Благоприятный профиль безопасности<sup>4,5</sup>
- Действует на ключевые механизмы развития воспаления и боли<sup>1,6,7</sup>
- Удобство применения – перорально, в/м, в/в, а также таблетки Ксефокам рапид<sup>1</sup>



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

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