

Лечение заболеваний нервной системы

Журнал имени А.М. Вейна для практикующего врача
Выходит один раз в квартал

2012, № 2 (10)

Главный редактор
проф. В.Л. Голубев

Редакционная коллегия

проф. А.Б. Гехт
проф. В.Л. Голубев
академик РАМН, проф. Е.И. Гусев
проф. А.Б. Данилов
член-корр. РАМН, проф. В.А. Карлов
проф. С.В. Котов
проф. Д.М. Меркулова
проф. М.М. Одинак
проф. О.Р. Орлова (зам. главного редактора)
член-корр. РАМН, проф. В.И. Скворцова
академик РАМН, проф. З.А. Суслина
проф. А.И. Федин
проф. Е.Г. Филатова (ответственный секретарь)

Электронная версия журнала
на сайте: www.venclinic.ru

Адрес редакции:
125040, Москва,
ул. Лосиноостровская, д. 43,
ЦКБ № 2
ОАО «РЖД им. Н.А. Семашко»

Для контактов с редколлегией:
Тел.: 8 (499) 160-50-19
Факс: 8 (499) 966-95-17
E-mail: nd-treatment@mail.ru

Лицензия ПИ ФС77-3691 от 20 июля 2009 г.
Распространяется бесплатно.
Тираж: 5000 экз.

Содержание	
Колонка редактора	2
Лекции <i>Проф. О.В. Воробьева</i> Хронические боли в спине	3
<i>Проф. Г.М. Дюкова</i> Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии	8
<i>Ю.И. Стаднюк, Д.С. Лезина, проф. О.В. Воробьева</i> Демиелинизирующие заболевания	14
Статьи <i>Проф. Е.Г. Филатова</i> Правила выбора анальгетика для наиболее эффективной и безопасной терапии боли	21
<i>Проф. Е.Г. Филатова, д.м.н. М.В. Наприенко</i> Сравнение эффективности Катадолона форте и трамадола в лечении пациентов с умеренной и выраженной хронической болью в нижней части спины	28
Клинический разбор <i>Проф. В.Л. Голубев, проф. Д.М. Меркулова, А.С. Зенкевич</i> Постаноксический миоклонус (Синдром Лэнса — Эдамса)	36
Тезисы 3-й Междисциплинарной международной конференции «Manage pain» (9-10 ноября 2012 г.)	38
История неврологии Джеймс Рамсей Хант	46
Новости из Интернета	47

Колонка редактора

Номер, который Вы держите в руках, продолжает традиции всех предыдущих выпусков нашего журнала. В нем продолжает оставаться приоритетной проблема боли. Несколько статей посвящено таким актуальным вопросам как хронические боли в спине, выбор конкретных анальгетиков при лечении различных болевых синдромов, характеристика новых обезболивающих средств и т.д.

В первой лекции анализируются факторы риска развития хронической боли, в частности — хронической боли в спине. На основании анализа современной литературы и обширных исследований подводятся некоторые итоги изучения данной проблемы. В лекции рассказывается о медицинских, эргономических, психосоциальных и социодемографических факторах риска хронизации боли в спине. Не обходятся стороной современные представления о патогенезе хронической боли, принципах купирования экзацербации боли и терапии ее хронической фазы. Вопросы теории и практические рекомендации гармонично совмещены в этой лекции.

Выбор анальгетика — другая очень актуальная проблема. Большинство врачей сегодня сталкивается с трудностями решения этого вопроса. Причинами данных затруднений часто служит недостаточная эффективность назначаемого препарата, риск серьезных побочных реакций и осложнений. Нередко приходится решать и организационные проблемы. Преодоление этих непростых ситуаций должно строиться с учетом интенсивности боли, а также длительности болевого синдрома и, конечно, от особенностей его патогенеза. Алгоритм врачебных действия в

такой ситуации обсуждается в специальной лекции, адресованной прежде всего практическим врачам. Им будет небезинтересно узнать также о свойствах новой пролонгированной формы Катадолона форте, удобной и безопасной в практическом использовании.

Не менее важные публикации посвящены другим аспектам органических и психогенных заболеваний нервной системы. В частности одна из статей подробно освещает современный взгляд на демиелинизирующие заболевания, их классификацию и клинко-патогенетические особенности. Эта публикация содержит интересную для врача информацию и несомненно заслуживает особого внимания читателей

Астенический синдром, его причины и природа, весьма детально и углубленно рассматриваются в отдельной статье. Она написана весьма профессионально и, следовательно, должна привлечь внимание интересующихся врачей-неврологов.

Клинический разбор в данном номере посвящен синдрому Лэнса-Эдамса с типичными проявлениями, знание которых необходимо для успешного лечения этого диагностически непростого заболевания.

Номер завершается тезисами работ, присланных на недавно состоявшуюся в Москве международную конференцию «Manage pain», а также традиционными новостями из Интернета, которые будут интересны любознательным читателям.

Проф. В.Л. Голубев

Хронические боли в спине

Проф. *О.В. Воробьева*

В развитых индустриальных странах боль в спине представляет огромную социально-экономическую проблему. Это одна из наиболее частых причин нарушения функциональной активности, в том числе трудоспособности у лиц моложе 45 лет. Пациенты, утратившие трудоспособность из-за боли в спине, возвращаются к профессиональной деятельности в среднем в течение трех месяцев. При этом у 60–70% пациентов боль редуцирует в течение 6 недель, в течение 12 недель боль исчезает у 80–90% пациентов. После 12 недель сохранения боли дальнейшее выздоровление протекает крайне медленно. Именно на эту категорию больных с хронической болью в спине затрачивается до 75% ресурсов здравоохранения, используемых на лечение боли в спине в целом.

В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании факторов риска развития хронической боли и ассоциированной инвалидизации, значительно слабее разработаны терапевтические и профилактические мероприятия. На основании анализа проспективных исследований были определены медицинские, эргономические, психосоциальные, а также социодемографические факторы, предрасполагающие к хроническому течению боли в спине.

Медицинские факторы. Основным предрасполагающим фактором для развития хронической боли в спине является остеохондроз позвоночника. Морфологические дегенеративные (возрастные) изменения позвоночного столба представляют собой своеобразный каскадный процесс и касаются межпозвонковых дисков, тел позвонков (остеохондроз), межпозвонковых суставов (спондилоартроз). Остеохондроз (спондилез — в англоязычной литературе) определяется как процесс разрастания костной ткани позвонков вторичный по отношению к дегенерации межпозвонковых дисков. Физиологический дегенеративный каскадный процесс способствует биомеханическим изменениям, которые могут приводить к появлению клинических симптомов. Клиническая манифестация остеохондроза связана с нарушением биомеханики позвоночника и компрессией васкулярных и нейрональных структур грыжевым выпячиванием или остеофитом. Клинические проявления остеохондроза позвоночника стартуют с транзиторных мышечно-скелетных (механических неспецифических) болей и при прогрессировании дегенеративных изменений могут осложниться радикулопатией. Дегенерация позвонковых сегментов позвоночника в первую очередь связана с возрастом, но микротравматизация и чрезмерные нагрузки

на позвоночный столб могут привести к ускорению дегенеративных процессов у относительно молодых пациентов.

Наиболее ранние изменения касаются протеогликанового матрикса, в частности, недавние исследования свидетельствуют о нарушении соотношения кератин-сульфата и хондроитинфосфата, в результате чего утрачивается вода в межпозвонковом диске. Дегидратация диска приводит к потере эластичности пульпозного ядра и соответственно снижению амортизационных возможностей при аксиальных нагрузках. Аксиальные нагрузки постепенно приводят к деформации диска и надрывам волокон фиброзного кольца, чаще всего в дорзальном направлении, поскольку дорзальные волокна фиброзного кольца тоньше, чем вентральные волокна. Важным фактором, вызывающим компрессию корешков, является уплощение диска, приводящее к уменьшению вертикального и горизонтального диаметров межпозвонкового отверстия.

Уникальное свойство кости и связочного аппарата — способность к регенерации и ремоделированию под влиянием нагрузочного фактора с последующим восстановлением оптимально структурной интеграции. Однако при нарушении нагрузочного баланса костная ткань будет разрастаться с формированием остеофитов в зоне максимальной нагрузки и резорбироваться в зоне меньших нагрузок. Например, остеофиты могут формироваться в ответ на чрезмерные эксцентричные нагрузки. Эксцентрические нагрузки (например, флексия, крутящиеся движения) способствуют увеличению биомеханических нарушений, в том числе снижению высоты стояния диска, которое сопровождается провисанием связочного аппарата, что, в свою очередь, ведет к избыточной подвижности двух позвонков относительно друг друга. На протяжении многих лет перестройка позвоночника при его дегенеративно-дистрофическом поражении никак клинически не проявляется, и только развитие гипербилльности позвоночно-двигательного сегмента, потенциально приводящее к функциональным блокировкам суставов и/или реактивным синовитам, характеризуется рецидивирующим болевым синдромом. Продолжающаяся дегенерация, благодаря повторным микротравмам, весовым и ротаторным перегрузкам, ведет к периартикулярному фиброзу и формированию субпериостальных остеофитов, увеличивающих размеры верхних и нижних фасеток, которые приобретают грушевидную форму. В конце

концов суставы резко дегенерируют, почти полностью теряют хрящ. Довольно часто этот процесс дегенерации проходит асимметрично, что проявляется неравномерностью нагрузок на фасеточные суставы. Сочетание изменений в диске и фасеточных суставах приводит к резкому ограничению движений в соответствующем двигательном сегменте позвоночника и стойкому болевому синдрому.

Эргономические факторы. Влияние профессионального фактора на развитие боли в спине. Несмотря на то, что в современных классификациях нет специальной категории «боль в спине, связанная с профессиональной деятельностью», исключая специфические ситуации, тем не менее роль профессионального фактора признается большинством экспертов. Профессиональная активность, связанная с физическим трудом, рассматривается как фактор риска развития боли в спине среди работающей популяции, хотя продолжаются дебаты об уровне доказательности [1–3]. Мышечно-скелетная боль является наиболее распространенной проблемой среди страдающих профессиональными болезнями. Достаточно сказать, что затраты на ведение этой категории больных составляют 40% всех затрат на профессиональные болезни [4]. Профессиональная деятельность может быть причиной или скорее фактором риска боли в спине. Мышечно-скелетные боли напрямую связаны с профессиями, требующими физических усилий, например с подъемом и переноской тяжести, длительными постуральными нагрузками, вибрацией, утомительными повторными движениями. Занятость тяжелым физическим трудом ассоциирована с частотой и продолжительностью мышечноскелетной боли, локализованной в различных частях тела [5]. Широкомасштабное эпидемиологическое исследование, включавшее более 3 с половиной тысяч мужчин и около 3 тысяч женщин, подтвердило влияние профессиональной занятости на развитие боли в спине [6]. Мужчины среднего возраста, занятые тяжелым ручным трудом или трудом, требующим длительных постуральных нагрузок (длительное нахождение в вертикальном положении), значительно чаще имеют рекуррентные боли в спине по сравнению с лицами, не имеющими таких профессиональных нагрузок (соответственно 20% против 11% ($p < 0,0001$)). Среди женской популяции наблюдаются практически идентичные тенденции. У 25% женщин, занятых тяжелым физическим трудом, имелись боли в спине и лишь у 15% женщин, не имеющих таких нагрузок ($p < 0,02$).

Непосредственный негативный эффект биомеханического нагрузочного фактора не вызывает сомнений, но длительный и/или отсроченный эффект профессионального фактора остается малоизученным. Считается, что в старших возрастных группах (пенсионный период) влияние профессионального

фактора на болевой синдром ослабевает. Однако некоторые исследования, выполненные на небольших выборках, свидетельствуют, что боли в спине, беспокоящие пациента в пенсионном возрасте, связаны с предшествующим профессиональным физическим напряжением [5, 7, 8]. Результаты цитируемого выше широкомасштабного исследования позволяют констатировать, что профессиональный фактор имеет не только кратковременный непосредственный эффект, но также долговременный после прекращения профессиональной деятельности [6]. Исследование распространенности боли в спине среди пожилых людей (71–75 лет) в прошлом почтовых служащих, работающих с грузами, показало, что негативное влияние профессионального фактора сохраняется свыше 20 лет [7].

Таким образом, связь между профессиональной деятельностью и мышечно-скелетной болью подтверждена многочисленными исследованиями и имеет высокий уровень доказательности [9]. Причем эта связь имеет двусторонний характер. Например, известно, что мышечно-скелетная боль — преобладающая причина инвалидизации и утраты работы, особенно среди лиц рабочих профессий [10]. В то же время утрата работы является важным фактором формирования мышечно-скелетной боли [11].

Психосоциальные факторы. Обсуждая роль профессионального фактора в развитии боли в спине, следует учитывать не только биомеханические факторы риска, но и психосоциальные факторы, связанные с профессиональной деятельностью. В отличие от биомеханических факторов риска специфические психосоциальные стрессоры, связанные с работой, менее изучены. К факторам риска мышечно-скелетной боли относятся: интенсивная работа в условиях дефицита времени, монотонная работа, работа в условиях недостаточного управления производством, неудовлетворенность работой, отсутствие социальной поддержки на работе, профессиональные перегрузки, стрессовые события, связанные с профессиональной деятельностью [12–14]. В настоящее время среди экспертов по мышечно-скелетным болям достигнут консенсус в том, что риски, связанные с тяжелым физическим трудом, снижаются, в то время как роль профессиональных стрессовых факторов возрастает [15]. В результате риски развития боли в спине у «менеджера» и «грузчика» уравниваются. Наиболее значимые профессиональные факторы риска развития и хронизации боли в спине обобщены в таблице 1.

Если биомеханический фактор, связанный с тяжелой физической работой, постоянно находится в фокусе внимания врача и самого пациента, то психосоциальные факторы часто игнорируются как врачом, так и пациентом. Это приводит к недооценке рисков пролонгирования боли у этой категории

Таблица 1. Профессиональные факторы хронизации боли в спине

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Неудовлетворенность работой ▪ Пациент не является основным кормильцем в семье ▪ Боль в шее <ul style="list-style-type: none"> ✓ Монотонная работа ✓ Работа, требующая длительного сгибания шеи ▪ Боль в пояснице <ul style="list-style-type: none"> ✓ Работа, требующая поднятия тяжести ✓ Работа «в наклон» (прополка, сбор ягод, корнеплодов и т. д.) ✓ Работа, требующая длительного стояния
--

больных и снижает качество лечения. Хронические профессиональные стрессоры способствуют развитию тревоги и/или депрессии, которые являются важнейшими факторами хронизации боли. Связанные со стрессом симптомы включают мышечное напряжение, которое, в свою очередь, может стать причиной боли в спине [16]. Кроме того, профессиональный стрессор может препятствовать восстановлению мышечно-скелетного дисбаланса, в первую очередь из-за физической инертности. Снижение физической активности является независимым фактором, ассоциированным с болью в спине и ее хронизацией [17].

Негативные мысли, ожидания, убеждения оказывают влияние на настроение и стимулируют так называемое неадаптивное болевое поведение. Основными чертами такого типа поведения является чрезмерная зависимость от приема анальгетиков, малоподвижный образ жизни (больной может большую часть времени проводить в постели), ограничение социальных контактов.

Медицинская помощь часто играет ключевую роль в развитии болевого поведения. Врачи нередко рекомендуют пациентам ограничить физическую активность, использовать опору при ходьбе, а родственники пациента поощряют и поддерживают такое поведение. Среди больных, пользующихся безусловной поддержкой родных и сталкивающихся с гиперопекой, интенсивность боли выше, а болевое поведение встречается чаще, чем в группе, лишенной этой поддержки. Болевое поведение является не только следствием хронической боли и инвалидизации, но может появляться значительно раньше, отражая процесс хронизации боли. Таким образом, эмоциональный статус пациента, страдающего от боли, требует непосредственного внимания со стороны врача.

Социодемографические факторы. Хроническая боль реже встречается среди лиц с высоким материальным доходом по сравнению с лицами с низким доходом. Также хроническая боль чаще наблюда-

ется у лиц с низким образовательным цензом. Очень важна профессиональная занятость (табл. 2). Неработающие лица чаще имеют хронические болевые синдромы. Может играть роль и тип профессиональной занятости. Лица, занимающие высокие профессиональные позиции, реже страдают от хронической боли. Представленные социодемографические факторы должны рассматриваться врачом как маркеры высокого риска хронизации боли в спине.

Патогенетические аспекты хронической боли.

Механизмы, вовлеченные в развитие и поддержание хронической боли, чрезвычайно вариабельны. Продолжительная боль может приводить к изменению структур нервной системы, ответственных за генерацию боли. По своему патогенетическому механизму большинство болевых синдромов, ассоциированных с дегенеративными изменениями в позвоночном столбе, являются ноцицептивными. Ноцицептивная боль формируется благодаря активации субстанциями поврежденных мембран ноцицептивных рецепторов и активации первичных афферентных нейронов. Биомеханические нарушения в суставном и связочном аппарате позвоночного столба и окружающих его структурах могут приводить к транзиторному повреждению ткани (аксиальные мышцы, спинальные связки, капсулы суставов). Тканевое повреждение приводит к выделению биологически активных субстанций (норадреналин,

Таблица 2. Предикторы успешного возвращения к профессиональной деятельности

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Общие характеристики <ul style="list-style-type: none"> ▪ Возраст моложе 30 лет ▪ Нормальный соматический статус ▪ Обращение к врачу менее чем за 30 дней до начала боли ➤ Факторы, связанные с профессиональной деятельностью <ul style="list-style-type: none"> ▪ Устойчивая профессиональная занятость (более 2 лет) ▪ Пациент — основной кормилец в семье ▪ Удовлетворенность работой ▪ Возможен свободный рабочий график ➤ Физические факторы <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нормальный неврологический статус ▪ Хорошая подвижность при сгибании в поясничном отделе позвоночника

брадикинин, гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, нейропептиды, цитокинины, невральные факторы роста и др.), которые активируют низкопороговые ноцицептивные рецепторы. В случае длительного воздействия повреждающего фактора в тканях происходит накопление «аллогенного коктейля», благодаря которому формируются повышенная чувствительность низкопороговых ноцицепторов

в месте повреждения и активация высокопороговых ноцицепторов. Сенситизированные ноцицепторы характеризуются спонтанной активностью, снижением порога возбуждения и повышенной чувствительностью к подпороговым раздражениям. Этот процесс получил название периферической сенситизации. Клинически периферическая сенситизация выражается в гипералгезии, т. е. выраженном болевом ощущении при легком болевом раздражении.

При продолжительной болевой стимуляции нормальные сенсорные нейроны становятся гипервозбудимыми, в них появляются участки аномальной активности. Это может происходить в нейронах заднекорешкового ганглия и нейронах задних рогов спинного мозга. Возникающие деполяризационные процессы ведут к появлению антидромной, т. е. направленной от спинного мозга к ноцицепторам, стимуляции, нарушению аксоплазматического транспорта трофических веществ (фактор роста нерва), выделению в нервных окончаниях нейрогенных алгогенов (нейропептидов): субстанции P и кальцитонин-ген-родственного пептида, которые значительно усиливают и поддерживают периферическую болевую стимуляцию. В результате этого могут возникать сильные болевые ощущения даже при минимальных движениях и деформациях, что характерно для больных с хроническими дегенеративными заболеваниями костно-мышечной системы.

При болевых радикулярных синдромах, обусловленных компрессионно-ишемическим поражением нервных волокон, боль помимо ноцицептивных механизмов обусловлена невропатическим компонентом. Дополнительным механизмом периферической сенситизации при радикулярной боли является модификация мембраны поврежденного нервного волокна, приводящая к персистенции патологической возбудимости в сенсорных волокнах. Нервное волокно в месте повреждения начинает генерировать эктопические сигналы, которые усиливают болевую циркуляцию в периферической нервной системе. Этот механизм включает изменение распределения Na(+)-каналов, а также патологический ответ на болевые стимулы в виде продукции цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа. Функциональные изменения, связанные с локальным повреждением нервного волокна, имеют тенденцию к распространению в первичных и вторичных афферентных нейронах.

Повышенная активность ноцицепторов в условиях периферической сенситизации и нейрогенного воспаления ведет к усилению потока импульсов в центральную нервную систему (ЦНС), что неизбежно способствует функциональным изменениям в спинном и головном мозге и возникновению центральной сенситизации. Пролонгированная

циркуляция болевых импульсов активирует внутриклеточные вторичные мессенджерные системы. Внутриклеточный сигнальный каскад непосредственно активирует гены, которые индуцируют широкомасштабные изменения в синтезе протеинов, базе пластичности нервной системы.

В условиях длительной болевой импульсации возникает слабость и дезинтеграция антиноцицептивных структур мозга, что клинически выражается в низкой эффективности лечения таких болей анальгетиками. Таким образом, сигнал о повреждении или эктопические сигналы поврежденного нервного волокна могут активировать (сенситизация) циркуляцию боли в периферической нервной системе, спинном мозге и головном мозге. Периферическая и центральная сенситизация играют основную роль в развитии хронической боли. Эмоциональный статус, уровень тревоги, отвлечение или привлечение внимания к повреждению, прошлый опыт, память и многие другие факторы могут усиливать восприятие боли независимо от ноцицепции.

Общие принципы купирования болевого эпизода.

Основные терапевтические направления в период появления или усиления боли в спине включают избегание постельного режима, избегание значительных физических нагрузок (в т. ч. профессиональных), поддержание «посильной» обычной активности. Обычная «посильная» (толерантная) нагрузка более эффективна, чем постельный режим, физиотерапия, физические упражнения. Однако для поддержания двигательной активности пациента необходимо быстрое и качественное обезболивание. Быстрая активизация способствует регрессу симптоматики и уменьшает риск хронизации боли. Пациент должен знать, что возвращение к нормальной активности должно начаться так скоро, как только это возможно. Ориентиром в наращивании двигательной активности служит интенсивность болевого синдрома. Расширение двигательных возможностей пациента не должно усиливать болевой синдром.

Основной целью обезболивания является быстрое и надежное достижение терапевтического эффекта. С учетом потенциально короткой продолжительности лечения и определенной мишени воздействия выбор лекарственного средства должен базироваться на гарантиях терапевтического эффекта. С практической точки зрения целесообразно рассмотреть стратегии обезболивания в зависимости от патофизиологии боли и мишеней действия лекарственных препаратов. В терапии ноцицептивной боли лидирующее положение занимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Основным компонентом «алгогенного коктейля», играющего главенствующую роль в периферической сенситизации, являются простагландины и лейкотриены. НПВП блокируют ключевой фермент син-

теза простагландинов из арахидоновой кислоты поврежденной мембраны циклооксигеназу 2 (ЦОГ2). Исходя из механизма действия НПВП, мы можем констатировать, что этот класс препаратов не только купирует острую боль, но и предупреждает развитие хронической боли.

Более того, недавние исследования демонстрируют возможности влияния ЦОГ2 на усиление центральной сенситизации. В частности, простагландин E2 в ЦНС участвует в сенситизации спинальных нейронов (феномен «взвинчивания»), блокирует ингибиторное действие глицина, активирует синтез провоспалительных агентов в микроглии. Влияние НПВП на центральную сенситизацию делает понятным эффективность НПВП при обострении хронической боли. Обсуждаются дополнительные механизмы анальгетической активности НПВП, не связанные с ингибцией ЦОГ: подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов, или даже опиоподобные эффекты.

В анальгетическом рейтинге НПВП одну из верхних позиций занимают производные пропионовой кислоты (флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен). В свою очередь, среди производных пропионовой кислоты лидирующее положение по анальгетической активности занимает кетопрофен. Высокий анальгетический эффект кетопрофена складывается из общего для всех представителей НПВП ЦОГ-зависимого механизма действия, а также из дополнительных анальгетических механизмов и некоторых фармакокинетических характеристик препарата. Считается, что мощный анальгетический эффект кетопрофена обусловлен способностью:

- быстро проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря высокой жирорастворимости;
- селективно блокировать NMDA-рецепторы;
- контролировать уровень нейротрансмиттеров (серотонин);
- уменьшать выработку субстанции P.

Кроме того, наличие широкой палитры разно-образных лекарственных форм кетопрофена позволяет подбирать анальгетическую терапию, максимально отвечающую индивидуальным характеристикам болевого синдрома. При болях высокой интенсивности используются инъекционные формы, обеспечивающие мощный и быстрый анальгетический эффект, например кетонал для внутримышечного введения (1 мл раствора, содержащего 50 мг кетопрофена). В условиях стационара возможна внутривенная инфузия кетонала, например, при интенсивной радикулярной боли. Боль средней интенсивности (6 и менее баллов по визуально-аналоговой шкале), как правило, купи-

руется пероральными формами НПВП в течение 2 недель. В случае такой боли можно использовать различные лекарственные формы кетонала (капсулы 50 мг, таблетки 100 мг или 150 мг, суппозитории 100 мг), однако суточная доза не должна превышать 200 мг. В открытых исследованиях и свободной клинической практике для лечения тяжелой и средней степени выраженности боли наиболее хорошо зарекомендовала себя ступенчатая тактика, включающая внутримышечное введение кетонала в течение 2–3 суток, затем пероральный прием кетонала 100–200 мг/сут в течение 2–3 недель (или до полного купирования боли). Ступенчатая тактика может применяться как для купирования ноцицептивной боли, так и при смешанных болях, включающих невропатический компонент.

В отношении длительных эпизодов боли или при обострении хронической боли интерес представляет новая лекарственная форма Кетонал® ДУО. Эта форма отличается от обычных капсул способом высвобождения активного вещества. Капсулы с модифицированным высвобождением содержат два вида пеллет — белые (около 60% от общего количества) и желтые (покрытые оболочкой). Кетопрофен быстро высвобождается из белых пеллет и медленно из желтых, что обуславливает сочетание быстрого и пролонгированного действия препарата.

Применение НПВП в острый период радикулопатии совершенно оправдано. В острый период радикулопатии главным повреждающим фактором выступают воспалительные изменения в компремированном корешке и спинномозговом ганглии, связанные с выделением биологически активных веществ, в т. ч. простагландина E2 из поврежденного диска, и иммунные реакции, инициированные контактом двух чужеродных тканей (диск и периневрий). Воспалительные реакции делают нервное волокно чувствительным к давлению.

С учетом невропатического компонента боли при радикулопатии как дополнительное средство лечения могут рассматриваться антиконвульсанты (карбамазепин, габапентин, топирамат). Альтернативными препаратами, особенно в острый период радикулопатии, являются синтетические опиоиды или местные анестетики (пластины с лидокаином).

При сохранении боли свыше 4–6 недель полезно в анальгетическую терапию добавлять антидепрессанты. Патогенетически наиболее оправдано использовать для лечения болевых симптомов антидепрессанты, воздействующие на обе нейромедиаторные системы (серотонинергическую и норадренергическую). Действительно трициклические антидепрессанты (ТЦА), блокирующие обратный захват серотонина и норадреналина, обладают некоторыми потенциальными возможностями по сравнению с селективными антидепрессантами.

ТЦА успешнее воздействуют на болевые симптомы и приводят к более полноценной ремиссии депрессии. Новый класс антидепрессантов — антидепрессанты двойного действия, блокирующие обратный захват серотонина и норадреналина, обладают высокой анальгетической эффективностью и более благоприятным спектром побочных эффектов по сравнению с ТЦА.

При хронической боли в спине (сохраняется свыше 8–12 недель) позитивный эффект могут оказать нелекарственные методы терапии. Эффективность в отношении хронической боли показали следующие методы: акупунктура, массаж, йога, мануальная терапия, психотерапия. При выборе конкретного метода немедикаментозного лечения следует учитывать индивидуальные предпочтения пациентов.

Список литературы

1. Hoogendoorn WE, Van Poppel MNM, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Physical load during work and leisure time as risk factors for back pain. *Scand J Work Environ Health*. 1999; 25: 387–403.
2. Rossignol M, Rozenberg S, Leclerc A. Epidemiology of low back pain: what's new? *Joint Bone Spine*. 2009; 76: 608–613.
3. Bakker EW, Verhagen AP, van Trijffel E, Lucas C, Koes BW. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Spine*. 2009; 34: E281–293.
4. Morken T, Riise T, Moen B, Hauge SHV, Holien S, Langedrag A, Pedersen S, Saue ILL, Seljebø GM, Thoppil V. Low back pain and widespread pain predict sickness absence among industrial workers. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003; 4: 21.
5. Derriennic F, Iwatsubo Y, Monfort C, Cassou B. Evolution of osteoarticular disorders as a function of past heavy physical work factors: longitudinal analysis of 627 retired subjects living in the Paris area. *Br J Ind Med*. 1993; 50: 851–860.
6. Plouvier S, Gourmelen J, Chastang JF, Lanoë JL, Leclerc A.

Low back pain around retirement age and physical occupational exposure during working life. *BMC Public Health*. 2011; 11: 268.

7. Sobti A, Cooper C, Inskip H, Searle S, Coggon D. Occupational physical activity and long term risk of musculoskeletal symptoms: a national survey of post office pensioners. *Am J Ind Med*. 1997; 32: 76–83.

8. Calmels P, Ecochard R, Blanchon MA, Charbonnier C, Cassou B, Gonthier R. Relation between locomotion impairment, functional independence in retirement, and occupational strain resulting from work carried out during working life. Study of a sample population of 350 miners in the Loire valley in France. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52: 283–288.

9. Punnett L, Wegman HD. Work-related musculoskeletal disorders: the epidemiologic evidence and the debate. *J Electromyogr Kinesiol*. 2004; 14: 13–23.

10. Morken T, Riise T, Moen B, Hauge SHV, Holien S, Langedrag A, Pedersen S, Saue ILL, Seljebø GM, Thoppil V. Low back pain and widespread pain predict sickness absence among industrial workers. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003; 4: 21.

11. Buckle P. Ergonomics and musculoskeletal disorders: overview. *Occup Med*. 2005; 55: 164–167.

12. Sim J, Lacey RJ, Lewis M. The impact of workplace risk factors on the occurrence of neck and upper limb pain: a general population study. *BMC Public Health*. 2006; 6: 234.

13. Andersen JH, Kaergaard A, Mikkelsen S, F JU, Frost P, Bonde JP, Fallentin N, Thomsen JF. Risk factors in the onset of neck/shoulder pain in a prospective study of workers in industrial and service companies. *Occup Environ Med*. 2003; 60 (9): 649–654.

14. Blozik E, Laptinskaya D, Hermann-Lingen C, Schaefer H, Kochen MM, Himmel W, Scherer M. Depression and anxiety as major determinants of neck pain: a cross-sectional study in general practice. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009; 10: 13.

15. European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions. *Managing musculoskeletal disorders*. Dublin. 2007.

16. Lundberg U. Psychophysiology of Work: Stress, Gender, Endocrine Response, and Work-Related Upper Extremity Disorders. *Am J Ind Med*. 2002; 41: 383–392.

17. Khruakhorn S, Sritipsukho P, Siripakarn Y, Vachalathiti R. Prevalence and risk factors of low back pain among the university staff. *J Med Assoc Thai*. 2010 Dec; 93 Suppl 7: S142–8.

Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии

Проф. Г.М. Дюкова

Астения, или астенический синдром (АС), является одним из наиболее частых синдромов в клинической практике любого врача. В популяции частота хронического варианта астении, или синдрома хронической усталости (СХУ), достигает 2,8 %, а на первичном приеме 3 %. [1, 7, 17].

В то же время до сих пор не существует четких определений этого синдрома, общепринятых классификаций, противоречивы и концепции патогенеза астении. Как справедливо отметил один из авторов DSM-III-R, «в настоящее время мы честно заявляем, что это существует, но что это такое мы не знаем».

Ключевыми словами в астении являются «слабость» и «утомляемость». Слово «астения» с греческого языка переводится как «бессилие», «отсутствие сил». Утомлением называют возникающее в норме чувство слабости, вялости, которое появляется после нагрузки; это естественное физиологическое состояние, проходящее после отдыха. Патологические слабость и утомляемость характеризуются тем, что они возникают не только при нагрузке, но и без нее и не проходят после отдыха.

Касательно феномена астении клиницисты выделяют несколько понятий:

1) астения как один из симптомов самых различных заболеваний: соматических, инфекционных, эндокринных, психических и т. д.

2) астенический синдром в качестве временно-го, преходящего состояния, обусловленного влиянием обстоятельств или заболеваний, среди которых могут быть физические и психические перегрузки, инфекционные заболевания, оперативные вмешательства, прием некоторых лекарственных препаратов и пр. В подобных случаях речь идет о реактивной и/или вторичной астении. Обычно устранение причины, вызвавшей астению, приводит к купированию астенических проявлений;

3) хроническая патологическая утомляемость, усталость или (СХУ) как отдельная клиническая единица. В структуре этого синдрома ведущими проявлениями болезни являются постоянное ощущение слабости и патологическая утомляемость, которые обуславливают физическую и социальную дезадаптацию и не могут быть объяснены другими причинами (инфекционными, соматическими и психическими заболеваниями).

В современной Международной классификации болезней (МКБ-10) определение астенического синдрома звучит следующим образом: постоянное ощущение и/или жалобы на чувство общей слабости, повышенной утомляемости (при любом виде нагрузки) а также снижение работоспособности сочетаются с 2 или более из ниже перечисленных жалоб: мышечные боли, головные боли напряжения, головокружение, нарушения сна, диспепсия, неспособность расслабиться, раздражительность [3].

Астения является полиморфным синдромом. Помимо слабости и утомляемости, как правило, отмечаются и другие расстройства — т. н. симптоматические, коморбидные или физические. Их спектр достаточно широк и включает: 1) когнитивные симптомы (нарушение внимания, рассеянность, снижение памяти), 2) более широкий спектр болевых расстройств (кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии); 3) вегетативную дисфункцию (тахикардию, гипервентиляционные расстройства, гипергидроз); 4) эмоциональные расстройства (чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность или снижение настроения, страхи); 5) мотивационные и обменно-эндокринные расстройства (диссомнии, снижение либидо, изменения аппетита, похудение, отечность, дисменорея, предменструальный синдром) 6) гиперестезии (повышенную чувствительность к свету и звуку).

В критериях СХУ, предложенных американским Центром по контролю за заболеваниями, также «ядром» болезни являются слабость и утомление, не проходящие после отдыха и длящиеся более 6 месяцев, снижение работоспособности (более чем на 50 %), в сочетании с когнитивными и психове-

гетативными расстройствами [1]; при этом авторы включают в критерии и такие симптомы, как: субфебрильная температура; частые боли в горле; увеличенные и болезненные шейные, затылочные и/или подмышечные лимфатические узлы, миалгии, артралгии, т. е. акцентируют внимание на симптомах, свидетельствующих о возможном инфекционном процессе или иммунной недостаточности.

В МКБ-10 астения находится в классе «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (F-4) в рубрике «Неврастения» и в классе «Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицируемых в других группах» (R-13) в рубрике «Недомогание и утомляемость» (R-53) [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ АСТЕНИИ

Астенический синдром может быть соматогенным (вторичным или симптоматическим, органическим) или психогенным (функциональным, первичным или «ядерным»). Выделяют также реактивную и хроническую астению.

Соматогенные (вторичные, симптоматические) астении являются одним из проявлений различных заболеваний или состояний: 1) инфекционных; 2) соматических; 3) эндокринных и метаболических расстройств; 4) гематологических и соединительно-тканых заболеваний; 5) онкологических; 6) неврологических заболеваний; 7) ятрогенных воздействий (прием медикаментозных препаратов); 8) нарушений обмена веществ; 9) профессиональных вредностей; 10) эндогенных психических заболеваний (шизофрения, депрессия).

Реактивные астении — это астенический синдром, возникающий у исходно здоровых лиц при воздействии различных факторов, вызывающих дезадаптацию. Это астении после перенесенных инфекций, соматических заболеваний (инфаркт миокарда), тяжелых операций, родов, при значительных нагрузках у пожилых людей, сезонных авитаминозах. Астенический синдром может возникнуть у спортсменов, студентов при значительных физических либо умственных нагрузках в условиях стресса и эмоциональной напряженности (ответственные соревнования, экзаменационная сессия). В этом контексте необходимо упомянуть лиц, чьи профессии связаны с постоянным напряжением адаптационных механизмов: это работа, связанная с частым переключением внимания в условиях эмоциональной напряженности (авиадиспетчеры, синхронные переводчики), при нарушении режима сна и бодрствования (машинисты поездов), частая и быстрая смена часовых поясов, сменная работа. У субъектов с гипертрофированным чувством ответственности профессиональная загруженность на ответственной

работе в течение длительного времени, без отпусков, без эмоциональной и физической разгрузки нередко приводит к появлению симптомов астенического синдрома, т. н. синдрома менеджера у мужчин и синдрома загнанной лошади у женщин. Сутью астений в этой группе является перенапряжение интеллектуальных либо физиологических процессов в условиях эмоционального перенапряжения.

При объективной или субъективной невозможности избежать нагрузки, отказаться от выполняемой деятельности формула «должен, но не хочу» преобразуется в более социально приемлемую: «должен, но не могу, поскольку нет сил».

Первичные, «ядерные» или психогенные хронические астении (неврастения, СХУ) рассматривают, как правило, в качестве самостоятельной клинической единицы, генез которой напрямую не удается связать с конкретными органическими или токсическими факторами. При психогенных астениях невозможность достижения цели или реализации своих потенциальных возможностей из-за личностных особенностей, неадекватного перераспределения сил, неразрешимого интрапсихического конфликта приводит к мотивационному срыву. В свою очередь, это приводит к отказу от деятельности за счет снижения исходных побуждений. В случае астении это субъективно ощущается как «отсутствие сил». Таким образом, неосознанное «не могу» трансформируется в осознанное ощущение «нет сил».

В свою очередь, ощущение потери сил, утомляемости и других связанных с астенией симптомов формируют концепцию восприятия себя больным и соответствующего «болезненного» поведения. В психологическом плане астения — это прежде всего отказ от потребностей.

Таким образом, невозможность реализации личностного потенциала трансформируется в ощущение болезни и принятие на себя «роли больного», что позволяет пациенту существовать в обществе, не испытывая и не осознавая личностной ущербности, собственных психологических проблем и внутренних конфликтов.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АСТЕНИИ

Традиционно в качестве этиологических факторов астении обсуждаются психосоциальные, инфекционно-иммунные, метаболические и нейроргормональные факторы, однако преобладают концепции, объединяющие все эти факторы в единую систему [1, 6].

Суть и смысл ощущения утомления и усталости — это побуждение к прекращению активности, деятельности, любых усилий и т. д. **Чувство усталости — ключевой триггер отдыха.** Если рассматривать этот феномен в контексте двух базовых биологических реакций: «нападение-бегство» (fight-flight)

и «сохранение-отказ» (conservation-withdrawal), то астения может рассматриваться как активация системы сохранения энергии посредством отказа и прекращения как физической, так и умственной деятельности. Снижение активности — это универсальный психофизиологический механизм сохранения жизнедеятельности системы в случае любой угрожающей ситуации, действующий по принципу: меньше активности — меньше потребности в энергии. Астения — это общая реакция организма на любое состояние, угрожающее истощению энергетических ресурсов. Поскольку человек — система саморегулирующаяся, то не только реальное истощение энергетических запасов, но и любая угроза утраты энергетического потенциала будет приводить к процессу снижения общей активности, включающемуся **задолго до реальной потери энергетических ресурсов.** Ключевыми для формирования астении у человека являются изменения в сфере мотиваций [2, 4, 8]. Механизмы мотиваций на церебральном уровне прежде всего связаны с деятельностью систем лимбико-ретикулярного комплекса, регулирующего адаптивное поведение в ответ на любые виды стресса. В случае астении в первую очередь происходят изменения активности ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна, общей и мышечной активности, вегетативной регуляции. Происходят изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса [10]. Астению можно расценивать как универсальный защитный или компенсаторный механизм адаптации; он работает как в случае реальной угрозы (например, симптоматические астении), так и в случае предполагаемой или воображаемой угрозы (психогенные астении).

Кроме психосоциальных в качестве этиологических обсуждаются инфекционно-иммунные концепции астении («поствирусный синдром утомляемости», «синдром хронической усталости и иммунной дисфункции»). Многочисленными и детальными исследованиями, проведенными за полвека, были установлены различные иммунологические нарушения, преимущественно в виде снижения функциональной активности естественных и натуральных киллерных клеток, однако было отмечено, что ни один из известных вирусов напрямую не связан с возникновением астенического синдрома, а его характерный иммунологический профиль пока не составлен [1, 5].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ АСТЕНИИ

Поскольку астения проявляет себя мотивационными, эмоционально-когнитивными и алгическими и вегетативными симптомами, основными задачами терапии больных являются:

- 1) уменьшение степени астении и ассоциированных симптомов;
- 2) увеличение уровня активности;
- 3) улучшение качества жизни пациента.

Терапия астении в значительной степени зависит от факторов, ее вызывающих, и основных клинических проявлений. Прежде всего необходимо определиться, носит ли астения вторичный характер. В этих случаях тактика врача должна быть направлена на лечение основного заболевания или купирование токсическо-метаболических расстройств, которые обуславливают развитие астении.

При реактивном характере астении основное внимание необходимо уделить коррекции факторов, приведших к срыву. Целесообразно объяснить пациенту механизмы возникновения симптомов заболевания. Реальная терапия в этих случаях — прежде всего изменение жизненного стереотипа: смена деятельности, нормализация режима труда и отдыха, сна и бодрствования. Хороший эффект наблюдают при введении в жизнь пациентов специальных групп социальной поддержки, систематических образовательных программ, психологических тренингов с включением различных методов: от релаксационных до рациональной и когнитивно-поведенческой психотерапии.

В терапии первичной астении (неврастении или СХУ) приоритетным является многомерный подход к лечению, который включает физические тренинги, психотерапевтические методы и применение различных фармакологических препаратов [14].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Физические тренинги. Большинство современных исследователей считают, что приоритетным в терапии астении является физическая нагрузка. Хотя ключевым для астении считается непереносимость нагрузок [9], тем не менее эмпирические данные и анализ рандомизированных контролируемых исследований показывают, что 12-недельная терапия дозированной физической нагрузкой, особенно если она сопровождается образовательными программами для пациентов, может достоверно уменьшить чувство утомляемости и усталости. Строго контролируемые исследования показывают, что у 70 % пациентов с СХУ после 13–16 сессий улучшается физическое функционирование и только у 20–27 % получающих медикаментозную терапию. Полезным может быть сочетание программы ступенчатой физической нагрузки с когнитивно-поведенческой терапией [11]. Хороший эффект дает гидротерапия (плавание, контрастные души, душ Шарко). Целесообразны лечебная гимнастика и массаж, физиотерапия, иглорефлексотерапия, комплексное лечение термо-, одоро-, музыка- и световоздействием, проводимым в специально сконструированной капсуле.

В случае коморбидных депрессивных расстройств хороший эффект дает фототерапия.

Психотерапевтические подходы в лечении астении условно можно разделить на 3 варианта: 1) симптоматическая психотерапия, 2) направленная на патогенетические механизмы; 3) личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия.

Симптоматическая психотерапия включает методики, целью которых является воздействие на отдельные невротические симптомы и общее состояние пациента. Это аутотренинг (в индивидуальном и групповом режимах), гипноз, внушение и самовнушение. С помощью подобных методик достигается снятие тревожного напряжения, появление оптимизма, уверенности в себе, усиливается мотивация больного на выздоровление.

Ко 2-й группе можно отнести когнитивно-поведенческую психотерапию, условно-рефлекторные техники, телесно-ориентированные методы, нейролингвистическое программирование. Основная цель когнитивно-поведенческой терапии — помочь больному изменить патологическую перцепцию и интерпретацию болезненных ощущений, поскольку эти факторы играют значительную роль в поддержании симптомов астении [13]. Когнитивная поведенческая терапия также может быть полезна для обучения больного более эффективным копинг-стратегиям, что, в свою очередь, может привести к повышению адаптивных возможностей.

Третью группу составляют методы, направленные непосредственно на этиологический фактор. Суть этих методик — личностно-ориентированная психотерапия с реконструкцией базовых мотиваций личности. Их целью является осознание больным взаимосвязи феномена астении с нарушением в «системах отношений личности» и искаженных паттернах поведения. Данные методики направлены на вскрытие ранних детских конфликтов или на актуальные проблемы личности; основной их целью является реконструкция личности. К этой группе методов можно отнести психодинамическую терапию, гештальттерапию, семейную психотерапию.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Если в отношении эффективности физической нагрузки и психотерапии в лечении астении мнения клиницистов единодушны, то вопрос о фармакотерапии остается пока неопределенным и вызывает множество дискуссий. Именно этим и определяется большое количество используемых препаратов. Так, анкетирование 277 врачей показало, что для лечения астении используется более 40 различных средств. Этот список включает самые различные группы препаратов: психотропные (преимущественно антидепрессанты), психостимуляторы, иммуностимулиру-

ющие и противоинфекционные, общеукрепляющие и витаминные препараты, пищевые добавки и т. д. В этом контексте ключевыми препаратами остаются **антидепрессанты**. Анализ литературы в отношении их применения при СХУ показывает противоречивость и неоднозначность данных, однако закономерно выявляемая связь астении с депрессией, хронической тревогой, фибромиалгией, при которых доказана эффективность антидепрессантов, ставят вопрос о целесообразности применения антидепрессантов и в случае сугубо астенических расстройств [12].

Механизм их действия направлен на увеличение метаболизма моноаминов в мозге (серотонина и норадреналина). Применяются следующие группы антидепрессантов: 1) производные лекарственных трав — зверобоя (гелариум); 2) обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (МАО); 3) трициклические антидепрессанты; 4) четырехциклические и атипичные; 5) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); 6) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

При назначении антидепрессантов у больных с астенией целесообразно ориентироваться на выраженность астении и коморбидные расстройства (депрессию, тревогу, болевой синдром). Степень выраженности астенодепрессивных расстройств определяет выбор препарата. При негрубо выраженных расстройствах целесообразно назначить более мягкие (гелариум, азафен, тразодон), в случае выраженной астении и выявляемой депрессии — с более сильным действием — трициклические антидепрессанты (имипрамин, кломипрамин, amitриптилин), препараты СИОЗС и СИОЗСН.

При астении с преобладанием сниженного настроения, с вялостью, безынициативностью, элементами апатии целесообразно назначать антидепрессанты активизирующего и стимулирующего действия, в частности имипрамин, кломипрамин, флуоксетин. В тех случаях, когда астения сочетается с симптомами тревоги, панических расстройств, целесообразен выбор препарата с анксиолитическими свойствами (амитриптилин, леривон, миртазапин, пароксетин, флувоксамин). Сочетание астении с фибромиалгией определяет выбор антидепрессантов из группы СИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин).

В исследовании М.А. Thomas et al. [15] 49 из 275 больных с СХУ лечили антидепрессантами (трициклическими или препаратами из группы СИОЗС) и наблюдали в течение 6 месяцев, полутора и 3 лет. Обнаружилось, что по сравнению с группой больных, не получавших антидепрессанты, пациенты, принимавшие препараты этой группы, восстанавливались значительно быстрее, и этот эффект сохранялся в течение всех 3 лет наблюдения. Особенно это касалось больных, принимавших СИОЗС.

Необходимо отметить, что выраженные побочные эффекты у ряда антидепрессантов, в частности трициклических (имипрамина, amitриптилина), существенно снижают возможности их применения, особенно в амбулаторной практике. Сегодня чаще используются препараты СИОЗС, коаксил либо обратимые ингибиторы МАО. Показано, что среди препаратов СИОЗС активирующим свойством обладает флуоксетин, седативный эффект отмечен у пароксетина (паксила) и флувоксамина (феварин) и сбалансированным действием характеризуются сертралин (золофт), циталопрам (ципрамил) и эсциталопрам (ципралекс).

Ципралекс — препарат, оказывающий наиболее сбалансированное действие, сочетающееся с минимальными побочными эффектами. Эти особенности позволяют рекомендовать его больным со вторичной астенией, не опасаясь неблагоприятного воздействия на соматические системы, вовлеченные в первичное заболевание, например, как в случае инфекционных гепатитов, гематологических заболеваний, сердечно-сосудистой патологии и пр.

В случае первичной астении ципралекс уже показал свою высокую эффективность. Так, в исследовании J.D. Amsterdam et al. [6], эсциталопрам в дозе от 10 до 20 мг в течение 12 недель давали 16 пациентам с СХУ, сочетавшимся с депрессией. Анализ показал, что не только депрессивные симптомы, но и сугубо астенические жалобы, оцененные соответствующими шкалами астении, существенно уменьшились (высокая степень достоверности).

Нередко приходится сочетать антидепрессанты с транквилизаторами, особенно если астения сопровождается симптомами внутренней напряженности, тревоги, панических расстройств, в случае выраженных нарушений сна. Спектр седативных и противотревожных препаратов действия включает: 1) мягкие седативные средства, преимущественно растительного происхождения (экстракт валерианы, ново-пассит, персен); 2) транквилизаторы небензодиазепинового и бензодиазепинового ряда (грандаксин, фенибут, атаракс, диазепам, мезепам, клоназепам, лоразепам, альпразолам).

При сочетании астении с очевидными истерическими, фобическими или сенсо-ипохондрическими проявлениями в качестве базовой фармакотерапии используют антидепрессанты, при этом дополнительно в схему лечения включают небольшие дозы нейролептиков — меллерил (сонапакс), терален, эглонил, сероквель.

Поскольку большинство пациентов с астенией плохо переносят медикаменты, особенно воздействующие на ЦНС, лечение психотропными препаратами следует начинать с низких доз и градуированно повышать дозу в процессе лечения.

При всех типах астении, независимо от этиологии существенное место в лечении занимает неспецифическая медикаментозная терапия [16]. Она включает препараты, дающие антистрессовый и адаптогенный эффекты, улучшающие энергетические процессы, оказывающие антиоксидантное действие. При иммунной недостаточности целесообразно включение в схему лечения веществ, повышающих резистентность организма и стимулирующих иммунные механизмы защиты. Наконец, к этой же группе следует отнести ряд препаратов, улучшающих и стимулирующих общий обмен веществ и метаболизм мозга.

В этом контексте абсолютно оправданным является назначение витаминов и макро- и микроминералов. В данном случае речь идет о назначении больших доз витамина С, комплекса витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂). Антиоксидантный эффект отмечен при приеме витаминов А и Е. Существенную роль в лечении астении играют Са и Mg. Сочетание этих минералов в препарате Берокка Са+Mg оказалось эффективным в лечении различных форм астенического синдрома.

В случае астенического синдрома положительный эффект отмечается при применении препаратов, улучшающих мозговой метаболизм. Это группа ноотропов: пирацетам, энцефабол, аминокислотная кислота (аминалон, гаммалон), глиатилин, инстенон, ципрогептадин (перитол), пикамилон, фенибут, пантогам, семакс, когитум, церебролизин, препараты липоевой кислоты (тиоктацид, эспа-липон), глицин, кортексин, препараты гинкго билоба.

При нарушениях (снижении) гуморального иммунитета рекомендуется лечение иммуноглобулинами, в первую очередь при снижении в организме содержания IgG. Немногочисленные плацебо-контролируемые исследования показали некоторое превосходство внутривенного введения иммуноглобулина G над плацебо, однако в других исследованиях его эффективность не была подтверждена. Другие иммунологические (кортикостероидные гормоны, интерфероны, экстракты лимфоцитов и др.) и противовирусные (ацикловир) препараты оказались неэффективны в отношении как собственно чувства утомляемости, так и в отношении других симптомов СХУ.

Таким образом, этиологические причины астении, т. е. лежащие в ее основе причины, клинические проявления, выраженность симптоматики, преобладание гипо- или гиперстенических симптомов, особенности коморбидных эмоциональных и психо-

патологических синдромов обуславливают предпочтение того или иного метода лечения, выбора препарата или их сочетаний.

Список литературы

1. Арцимович Н.Г., Галушина Т. С. Синдром хронической усталости. М.: Научный мир, 2002. С. 220.
2. Куликовский В. В. Клинико-патогенетические аспекты астенического синдрома психогенного и соматогенного генеза. М., 1994., Дис. ... докт. мед наук. С. 482.
3. МКБ-10/ICD-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Всемирная организация здравоохранения, Россия. СПб.: Оверлайд, 1994. С. 303.
4. Родштат И.В. Вопросы клиники и патогенеза астенических состояний (неврологический и психологический анализ). Дис. ... канд. мед. наук. М., 1967. С. 265.
5. Afari N, Buchwald D. Chronic Fatigue Syndrome: A Review. *Am J Psychiatry*. 2003, February 160: 221–236.
6. Amsterdam JD, Shults J, Rutherford N. Open-label study of s-citalopram therapy of chronic fatigue syndrome and co-morbid major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1; 32 (1): 100–6.
7. Bates D, Schmitt W, Buchwald D, Ware NC, Lee J, Thoyer E, Komish RJ, Komaroff AL: Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2759–2765.
8. Floris P. de Lange, Joke S. Kalkman, Gijs Bleijenberg, Peter Haagoort, Sieberen P. vd Werf, Jos W. M. van der Meer and Ivan Toni. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome—an fMRI study. *Brain*, September 2004, Vol. 127, No. 9, 1948–1957.
9. Fulcher K.Y., White P.D. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiatry* 2000; 69: 302–7.
10. Lucinda V. Scott, Timothy G Dinan. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Functional neurology*. 1999, v. 14 , N 1, pp. 3–11.
11. Moss-Morris et al. A Randomized Controlled Graded Exercise Trial for Chronic Fatigue Syndrome: Outcomes and Mechanisms of Change. *J Health Psychol* 2005; 10: 245–259.
12. Pae CU, Marks DM, Patkar AA, Masand PS, Luyten P, Serretti A. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Jul; 10 (10): 1561–70.
13. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 841–7.
14. Rimes KA, Chalder T. Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*, 55 (1): 32–9 2005.
15. Thomas MA, Smith AP. An investigation of the long-term benefits of antidepressant medication in the recovery of patients with chronic fatigue syndrome. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Dec; 21 (8): 503–9.
16. Van Houdenhove B, Pae CU, Luyten P. Chronic fatigue syndrome: is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy? *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Feb; 11 (2): 215–23.
17. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D: The prevalence and morbidity of chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997; 87: 1449–1455.

Демиелинизирующие заболевания

Ю.И. Стаднюк, Д.С. Лезина, проф. О.В. Воробьева

Демиелинизация представляет собой патологический процесс утраты миелина с относительной сохраненностью аксонов в результате повреждения миелиновых оболочек или формирующих их клеток. Процесс демиелинизации следует отличать от заболеваний, при которых нарушено формирование миелина (миелинопатии или дисмиелинизация) [1].

По этиологии повреждающего фактора выделяют следующие виды демиелинизации: 1) дизиммуновоспалительная демиелинизация; 2) вирусная демиелинизация; 3) демиелинизация вследствие приобретенных нарушений метаболизма; 4) гипоксически-ишемические формы демиелинизации; 5) демиелинизация вследствие местного сдавления [1].

1. Дизиммуновоспалительная демиелинизация

Дизиммуновоспалительная демиелинизация характерна для рассеянного склероза (РС) и родственных ему заболеваний, таких как концентрический склероз Бало (КСБ), болезнь Шильдера (БШ), болезнь Девика (БД). Отличительная черта этого типа демиелинизации — *избирательная очаговая* деструкция (гибель) миелина волокон белого вещества ЦНС при относительной сохраненности большинства аксонов. Исключением является оптиконевромиелит Девика, для которого характерна деструкция практически всех аксонов очага демиелинизации.

К общей характеристике патологических процессов, развивающихся при этих заболеваниях, относятся также появление гематогенных и глиогенных липоцитов (макрофагов, зернистых шаров), поглощающих продукты распада миелина (липиды), пролиферация микроглиоцитов (глиальных макрофагов) и астроцитов, продуцирующих глиальные волокна на месте распавшегося миелина.

1.1. Классический рассеянный склероз

РС — хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой вследствие разрушения нормально синтезированного миелина в головном и спинном мозге. История изучения РС начинается с 1830 г., когда французский патологоанатом Ж. Крювелье на секции в головном мозге выявил «пятнистый» или «островковый» склероз (*sclerosis en plaques*). Приоритет описания клинической картины РС и выделения заболевания в самостоятельную неврологическую форму принадлежит его соотечественнику Ж. Шарко (1868 г.) [9]. Заболеваемость РС достигает пика в возрасте 20–40 лет, однако может также начинаться в детском возрасте и крайне редко у лиц старше 60 лет. РС в 2 раза чаще заболевают женщины [10].

В настоящее время обсуждаются 4 типа демиелинизации при РС: 1) макрофагоассоциированная; 2) антителоиндуцированная; 3) дистальная олигодендроглиопатия; 4) первичная олигодендроглиотарная дегенерация. Общая черта всех типов демиелинизации — развитие воспалительной реакции различной степени выраженности с участием активированных Т-клеток, макрофагов и микроглии, что подтверждает ключевую роль иммунной реакции в развитии демиелинизирующего процесса [9]. Среди пула Т-клеток важное значение в патогенезе РС играют CD4⁺-Т-клетки. На модели экспериментального аутоиммунного/аллергического энцефаломиелита показаны преобладание CD4⁺-клеток и их участия как исполнительного элемента в развитии заболевания и разрушении миелина [10].

1.2. Концентрический склероз Бало (периаксиальный концентрический энцефалит)

КСБ назван по имени венгерского патоморфолога J. Baló, который в 1928 г. описал заболевание у студентки юридического факультета с необычным фатальным течением. На вскрытии J. Baló обнаружил множественное поражение белого вещества головного мозга, которое характеризовалось очагами размерами от «чечевицы» до «голубинояйца». Очаги были окружены концентрическими кольцами, состоящими из истончений и местами разрушенной миелиновой оболочки и неповрежденных осевых цилиндров. J. Baló предположил, что описанная им патология является вариантом острого РС.

КСБ поражает обычно лиц молодого возраста (20–30 лет). Отличается внезапным началом после перенесенной инфекции или общего недомогания, нередко на фоне подъема температуры. Неврологические нарушения при КСБ неспецифические и обычно характеризующиеся пирамидными, мозжечковыми симптомами, снижением зрения. В то же время могут наблюдаться эпилептиформные приступы, гиперкинезы, психические нарушения (изменение личности и поведения, апатия). В ликворе могут выявляться небольшой лимфоцитарный плеоцитоз, нормальный уровень белка, но отсутствуют характерные для РС олигоклональные IgG. В отличие от классического РС течение КСБ — неуклонно прогрессирующее и заканчивающееся летально через несколько месяцев или лет. Причина такого быстрого и неблагоприятного течения болезни пока остается недостаточно ясной.

Визитной карточкой КСБ являются концентрические зоны миелинизации и демиелинизации в очаге поражения белого вещества, определяе-

мые с помощью МРТ. Микроскопически бляшка характеризуется концентрическими чередованиями кольцевидных участков демиелинизованного и сохраненного белого вещества, что придает этому виду бляшек на поперечном срезе сходство с луковицей. В центре самого внутреннего кольца, как правило, обнаруживается сосуд. Самое внутреннее кольцо бляшки является наиболее старым очагом демиелинизации. Демиелинизация меньшей давности определяется в периферических кольцах. По мнению ряда авторов, образование колец демиелинизации отражает отличные от РС иммунологические механизмы, лежащие в основе формирования КСБ. По-видимому, ведущим механизмом демиелинизации при КСБ является повреждение олигодендроцитов, поскольку в кольцах обнаружено нарушение содержания протеинов митохондриальной цепи, в частности дефект цитохромоксидазы.

1.3. Болезнь Марбурга (злокачественный РС, катастрофический РС)

Австрийский невролог О. Marburg в 1906 г. описал острый периаксияльный склеротический энцефалит, в дальнейшем заболевание стало более известным под эпонимическим названием болезни Марбурга (БМ). БМ заболевают лица молодого возраста. Течение заболевания характеризуется внезапным, острым началом, быстрым прогрессированием и отсутствием ремиссий. Неврологические нарушения при БМ отличаются преимущественно поражением ствола мозга с выраженными двигательными расстройствами (тетраплегии, гемиплегии), бульбарным синдромом (дисфония, дисфагия, дизартрия), глазодвигательными нарушениями (диплопия, парез взора вверх). При прогрессировании заболевания наблюдается быстрое снижение когнитивных функций, развиваются различные виды афазий, страдает острота зрения. В последующем возникает нарушение сознания вплоть до комы, и заболевание заканчивается летально в течение года от появления первых симптомов. Прогноз в целом неблагоприятен, иногда, в редких случаях под влиянием иммуносупрессивной терапии возможно наступление ремиссии.

При БМ методом МРТ определяются обширные зоны демиелинизации, локализованные преимущественно в белом веществе полушарий мозга над мозолистым телом. Патоморфологически очаги демиелинизации носят множественный и массивный характер, сопровождаются выраженной инфильтрацией макрофагами, некрозом и быстрой дегенерацией аксонов [1]. Ведущим патогенетическим механизмом является синтез антител к аксональным антигенам, таким как нейрон-специфическая энолаза, или нейрофиламентам.

1.4. Болезнь Шильдера (диффузный миелинокластический склероз)

БШ описана американским невропатологом и психиатром Schilder в 1912 г. Schilder наблюдал девочку 14 лет с прогрессирующим нарушением высшей корковой деятельности, признаками повышенного внутричерепного давления, у которой летальный исход наступил спустя 19 дней после дебюта болезни. Патоморфологическое исследование выявило обширные отчетливо отграниченные области демиелинизации в белом веществе обоих полушарий и небольшие очаги демиелинизации, сходные с очагами, обнаруживаемыми при РС. В связи с тем, что у больной в нервной ткани наблюдалась воспалительная реакция при относительной сохранности аксонов, Schilder назвал это заболевание диффузным периаксональным энцефалитом.

БШ чаще всего страдают дети и подростки обоих полов, иногда заболевание может начаться и у взрослых в 30–40 лет. В большинстве случаев БШ начинается хронически или подостро [1]. Клиническая картина представлена в высшей степени необычной комбинацией симптомов. Заболевание манифестирует с психических нарушений по шизофреноподобному типу с изменением личности, поведения, расстройств высших корковых функций (афазия, аграфия, алексия, апраксия, пространственная дезориентация, расстройство схемы тела, корковая слепота с сохраненностью зрачковых реакций), галлюцинаций и психотических синдромов. Через 2–3 месяца от начала заболевания в неврологическом статусе появляются эпилептиформные и гиперкинезы (миоклонии, торсионный спазм, гемибализм). В дальнейшем по мере прогрессирования заболевания гиперкинезы ослабевают, однако начинают нарастать явления паркинсонизма и дистонических нарушений, вплоть до децеребральной ригидности. Неврологическим проявлениям могут сопутствовать вегетативные нарушения: сухость лица, слюнотечение, гипергидроз, тахикардия, тахипноэ. Течение заболевания у детей скоротечное, продолжительность жизни от начала заболевания составляет около года. При дебюте заболевания в более позднем возрасте чаще наблюдается хроническое течение, продолжительность жизни от начала заболевания достигает 10–15 лет. Несмотря на пессимистичность мнения о прогнозе болезни, описаны случаи с относительно благоприятным исходом после лечения кортикостероидами со значительным регрессом размеров очагов.

При МРТ в дебюте заболевания наблюдаются массивные гиподенсивные очаги демиелинизации с перифокальным отеком и небольшим масс-эффектом. При проведении МРТ в динамике — типично распространение очагов демиелинизации с одного полушария на другое через мозолистое тело, что напоминает течение злокачественной

опухоли головного мозга. Патоморфологически при БШ наблюдаются обширные асимметричные очаги демиелинизации, локализованные в сером и белом веществе головного мозга, стволе или мозжечке, которые сопровождаются лимфоцитарной периваскулярной инфильтрацией и пролиферацией микроглии [9].

1.5. Болезнь Девика (оптический нейромиелит)

БД описана французским врачом E. Devic в 1894 г. Долгие годы заболевание считалось одной из форм РС, однако открытие в 2004 г. специфических для данной патологии антител к аквапорино-4 позволило доказать его самостоятельность. Высокий титр антител к аквапорино-4, который входит в состав мембраны макромолекулярного комплекса астроцитов, является маркером нарушений гуморальных механизмов иммунитета при БД. Чувствительность определения антител к аквапорино-4 составляет 91%, а специфичность достигает 100%. Титр антител в крови коррелирует с размерами очагов в спинном мозге и частотой обострений [11, 12]. БД чаще встречается в странах Юго-Восточной Азии (особенно в Японии), преимущественно заболевают женщины среднего возраста.

Заболевание начинается подостро или имеет хроническое течение. В половине случаев развитию БД предшествует перенесенная инфекция или стресс. Неврологические нарушения связаны с поражением исключительно спинного мозга и зрительных нервов. Чаще страдают шейный и грудной отделы спинного мозга. Клинические признаки зависят от распространения процесса по поперечнику, уровня поражения. Обычно наблюдается комбинация пирамидной недостаточности, иногда достигающей параплегии или тетраплегии, с чувствительными нарушениями проводникового типа, тазовыми нарушениями, симптомом Лермитта и болезненными судорогами (крампи) в ногах. Невриты зрительных нервов чаще бывают двусторонние, реже односторонние. У 80% больных может быть сухость во рту вследствие сопутствующей воспалительной инфильтрации слюнных желез.

При МРТ выявляются 1 или несколько гиперинтенсивных очагов поражения серого и белого вещества спинного мозга, вытянутых в кранио-каудальном направлении, протяженностью не менее 3 сегментов. С помощью ретинальной папилярметрии у больных с БД выявляется истончение волокон зрительных нервов, выраженность которой коррелирует с остротой зрения, шкалами контрастного зрения и числом рецидивов. Ликвор в острой фазе заболевания характеризуется появлением незначительного (более 50 клеток/мм³) лимфоцитарного плейоцитоза. Характерные для РС олигоклональные антитела обнаруживаются только у 20% больных с БД [9].

При микроскопии обнаруживаются воспалительная инфильтрация, очаг (очаги) полного некроза с липофагами, аксональными шарами, зоной демиелинизации вокруг очага, лимфо- и плазмоцитарными периваскулярными инфильтратами в спинном мозге, полушариях большого мозга и его стволе, гипертрофия и пролиферация астроцитов, микроглиоцитов. В зрительном нерве также обнаруживаются очаги демиелинизации, лимфоцитарная инфильтрация и гипертрофированные астроциты.

1.6. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ)

В 1931 г. в журнале *The Lancet* D. McAlpine описал 3 варианта ОРЭМ: поствакцинальный (вакцинация против бешенства, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, гепатита В, полиомиелита), после инфекционных лихорадок, таких как корь, натуральная и ветряная оспа, краснуха, грипп, бешенство, и спонтанный [3]. Несмотря на достаточно четкую временную связь ОРЭМ с перенесенной инфекцией или иммунизацией, установлено, что он не является результатом прямого вирусного повреждения нервной ткани. Указанные причины служат триггерным фактором в запуске аутоиммунного процесса [7]. Чаще встречается у детей и подростков обоих полов. Для ОРЭМ характерна и зимне-весенняя сезонность возникновения (65–85% случаев отмечается в период с октября по март).

Заболевание развивается остро, через 4–21 день после провоцирующего фактора, имеет, как правило, монофазное течение. В начале заболевания часто имеется короткий (в течение нескольких дней) продромальный период, сопровождающийся лихорадкой, утомляемостью, миалгиями [2]. При ОРЭМ клиническая картина заболевания представляет сочетание общемозговой (головная боль, рвота, эпилептические припадки, делирий, ступор) и очаговой (атаксия, нарушение речи, поражение черепных нервов, двусторонний оптический неврит, тазовые расстройства, иногда афазии) неврологической симптоматики [1–4].

Выделяют 2 клинических варианта течения: тумороподобный (тяжелый) и легкий. При легком варианте заболевание проявляется головной болью, спутанностью сознания и легкими признаками раздражения мозговых оболочек и мягкими неврологическим дефицитом. Описаны некоторые особенности клинической картины ОРЭМ в зависимости от триггерного агента. Например, при ОРЭМ ассоциированном с антирабической вакциной часто регистрируются поперечные миелиты и миелорадикулиты. ОРЭМ, вызванный вирусом кори, краснухи, эпидемического паротита, а также их вакцинами, часто сопровождается гемиплегиями. При ОРЭМ на фоне бактериальной инфекции поражение нервной системы сочетается с поражением других органов

и систем (b-гемолитический стрептококк группы А вызывает одновременное поражение базальных ганглиев переднего мозга и клубочкового аппарата почек — острый гломерулонефрит) [7]. В острый период может наблюдаться легкое повышение давления ликвора, повышение лимфоцитов и концентрации белка в ликворе, но значения широко варьируют [2–4]. Независимо от варианта течения ОРЭМ имеет благоприятный прогноз: 50–80% пациентов полностью выздоравливают. Смертность варьирует от 10 до 30% [3]. У детей после регресса острой фазы заболевания иногда возникают расстройства поведения, замедленность мышления или эпилептические припадки. Парадоксально, но большинство взрослых хорошо восстанавливаются.

При МРТ уже на ранних стадиях заболевания выявляются двусторонние сливные очаги в белом веществе в обоих полушариях головного мозга [2]. Вовлечение мозжечка и ствола головного мозга отмечается чаще всего у детей. Хотя поражение белого вещества головного мозга более характерно, могут также выявляться очаги поражения серого вещества в области базальных ганглиев, таламуса и ствола головного мозга. Все очаги, как правило, имеют один возраст (накопление контраста во всех очагах), иногда они появляются лишь через несколько дней после начала заболевания [2]. Вокруг очагов может выявляться экстенсивный перифокальный отек.

При патоморфологическом исследовании наблюдается относительная сохраненность аксонов. В пораженном белом веществе малые вены и венулы окружены лимфоцитами, макрофагами и одиночными плазмочитами. Артерии и артериолы воспалены относительно. Могут выявляться небольшие периваскулярные геморрагии [1, 2]. При ОРЭМ выявляется многоочаговая инфильтрация оболочек мозга, редко тяжелой степени, что отличает это заболевание от РС.

1.7. Острый геморрагический лейкоэнцефалит

Этиология данного заболевания пока остается неизвестной. Обычно ему предшествует (за 2–3 недели) респираторная или герпетическая инфекция. В патогенезе существенное значение придается гиперергическим реакциям нервной системы на различные аллергены (вариант острого энцефаломиелита у лиц с повышенной реактивностью). Заболевают чаще лица молодого возраста. В начале заболевания возникают повышение температуры, интенсивная головная боль, спутанность сознания, в дальнейшем рвота, возбуждение, эпилептические припадки, нарастающая очаговая неврологическая симптоматика (парезы или параличи, вплоть до тетраплегии, псевдобульбарный паралич, афазия). Иногда могут выявляться менингеальные симптомы. Заболевание быстро прогрессирует в течение 1–2 недель вплоть до комы [1, 2]. В крови

определяется воспалительная реакция: выраженный лейкоцитоз (до 30 тыс.), повышенное СОЭ. Ликвор характеризуется повышенным давлением, нейтрофильным плеоцитозом, наличием эритроцитов, повышением концентрации белка, но уровень глюкозы остается в пределах нормы. Течение заболевания фатальное, большинство больных умирает. У выживших лиц сохраняется грубый органический дефект [2].

При МРТ определяются двусторонние, асимметричные, большие сливные отечные очаги в белом веществе головного мозга с большим количеством точечных геморрагий в сером и белом веществе головного мозга. В отличие от ОРЭМ очаги поражения расположены асимметрично и могут занимать одну долю или полушарие головного мозга [1, 2]. При патоморфологических исследованиях выявляется диффузный некротизирующий ангиит (поражение венул и капилляров) с множественными кровоизлияниями, в основном имеющими округлую или кольцевидную форму.

2. Вирусная демиелинизация

2.1. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

В основе заболевания лежат активация вируса полиомы (JC-вирус) и репликация вируса в мозге. Инфицирование вирусом полиомы происходит в детстве. Более 75% взрослых являются серологически позитивными в отношении вируса, что свидетельствует об инфицировании в прошлом [1]. Заболевание развивается у лиц со сниженным иммунитетом: при неопластических заболеваниях (в основном хроническая лимфоцитарная лейкемия, болезнь Ходжкина, лимфосаркома, миелопролиферативные заболевания), туберкулезе, саркоидозе, при иммунодефиците; может сочетаться со СПИДом, выявляться при лекарственной иммуносупрессии цитостатиками, иммуноклональными антителами. Решению вопроса о назначении пациенту иммуносупрессивных препаратов должно предшествовать проведение исследования концентрации антител к вирусу JC [1]. Проблема ПМЛ приобретает особую остроту, поскольку моноклональные препараты используются для лечения РС и ПМЛ может развиваться как осложнение этой терапии. В таблице представлен дифференциальный диагноз обострения РС и ПМЛ.

Клиническая картина характеризуется галопирующим нарастанием неврологического дефицита (гемипарез вплоть до тетрапареза, дефекты полей зрения, корковая слепота, афазия, атаксия) в сочетании с изменениями личности и нарушениями интеллекта. В 11% случаев встречаются эпилептические припадки. В дальнейшем может нарастать спутанность сознания вплоть до комы [1,2]. В большин-

стве случаев заболевание заканчивается летальным исходом в течение 3–6 месяцев после манифестации и еще быстрее у пациентов со СПИДом, если не проводится антиретровирусная терапия.

МРТ-картина характеризуется широко распространенными демиелинизирующими очагами, локализованными в полушариях головного мозга, но иногда в стволе головного мозга и мозжечке и редко в спинном мозге [2]. Очаги сильно варьируют по размеру: от микроскопических очажков демиелинизации до массивных мультифокальных зон деструкции миелиновых и аксоновых цилиндров, вовлекающих большую часть полушария головного мозга или мозжечка.

При патоморфологических исследованиях в белом веществе головного мозга выявляются множественные очаги демиелинизации. На границе между белым веществом головного мозга и корой выявляются маленькие округлые очаги демиелинизации с хорошей сохраненностью аксонов. Часто преобладают пенистые макрофаги, лимфоциты редко встречаются. При прогрессировании заболевания в белом веществе головного мозга наблюдаются большие сливные очаги, некоторые с образованием полостей в центре.[1] В глиальных клетках выявляются существенные аномалии. На периферии очагов ядра олигодендроцитов существенно увеличены и содержат аномальные гомогенные амфифильные включения, многие из этих клеток разрушены вследствие демиелинизации. В демиелинизированных очагах также могут выявляться большие астроциты с плеоморфными, гиперхромными ядрами неправильной формы с фигурами митоза, что чаще характерно для злокачественных глиальных опухолей [2].

**Клинические симптомы/знаки, характерные для РС и ПМЛ
(по L. Karpos et al. Lancet 2007; 6 (5): 431–441)**

Характеристика	РС (обострение)	ПМЛ
Начало	Острое	Подострое
Течение	— Прогрессирование часы, дни — Стабилизация — Спонтанное разрешение даже без терапии	— Прогрессирование, недели — Неуклонное прогрессирование
Клинические симптомы	— Диплопия — Парестезии — Парепарезы — Оптический неврит — Миелопатия	— Кортикальные симптомы/знаки — Поведенческие и нейropsychологические нарушения — Ретрохиазмальный визуальный дефект — Гемипарез — Мозжечковая симптоматика

2.2. Подострый склерозирующий панэнцефалит (узелковый панэнцефалит Петте — Деринга, лейкоэнцефалит Ван-Богарта, энцефалит с включениями Даусона)

Подострый склерозирующий панэнцефалит — медленная инфекция ЦНС с прогрессирующим течением. Возбудителем является особая измененная форма вируса кори или другой подобный ему вирус, способный постоянно пребывать и накапливаться в клетках и нейронах мозга, разрушая их [5]. В большинстве случаев подострый склерозирующий панэнцефалит развивается у детей, в возрасте до 2 лет перенесших корь, реже — краснуху. Но латентный период может длиться 6–8 лет, а иногда дольше. В настоящее время подострый склерозирующий панэнцефалит относится к числу крайне редких заболеваний.

На первой стадии заболевания возникает неуравновешенность, эмоциональная лабильность, потеря интереса к обычным действиям. Постепенно может возникать существенное прогрессирующее замедление интеллекта в сочетании с фокальными или генерализованными эпилептическими припадками, распространенным миоклонусом, атаксией, пирамидной недостаточностью и иногда нарушениями зрения вследствие прогрессирующего хореоретинита [2, 5]. При ЭЭГ могут наблюдаться характерные комплексы, состоящие из периодических (каждые 5–8 с) всплеск из высоковольтных волн частотой от 2 до 3 раз в секунду, за которыми следует довольно плоский паттерн. Заболевание обычно прогрессирует, смерть наступает в течение 1–3 лет. В 10% случаев течение более продолжительное с одной или более ремиссиями.

В 10% случаев развитие скоротечное и приводит к смерти в течение нескольких месяцев [5].

При МРТ в начале заболевания выявляют изменения в субкортикальных отделах белого вещества, распространяющиеся на перивентрикулярные области. Очаги находятся в коре, белом веществе обоих полушарий и стволе головного мозга. При патоморфологических исследованиях выявляются периваскулярное воспаление и глиоз как белого, так и серого вещества[1]. Потеря аксонов часто сочетается с потерей миелина, но обычно на краях пораженных очагов аксоны относительно сохранены. Редко выявляются внутриядерные включения вируса кори.

2.3. ВИЧ-энцефалопатия и миелопатия

Заболевание развивается на стадии глубокого иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. У пациентов со СПИДом вирус опоясывающего герпеса также может вызывать демиелинизацию [1]. ВИЧ-энцефалопатия (ВИЧ-деменция, комплексная ВИЧ-деменция, ВИЧ-энцефалит) наблюдается у 15–20% больных СПИДом [8].

Заболевание медленно прогрессирует в течение нескольких месяцев. Характерна клиническая триада симптомов: нарушение когнитивных функций, поведенческие расстройства и нарушение двигательных функций. Признаками когнитивных нарушений являются замедленность мышления, персеверации и гипомнезия с нарушением припоминания при относительной сохранности способности узнавания. Пациенты становятся апатичными, ограничивают социальную активность. Первоначально это напоминает картину депрессии. Изредка состояние дебютирует атипичным психозом. Кроме того, у больных ВИЧ-миелопатией отмечаются спастические парезы и сенсорная атаксия. Экстрапирамидные нарушения характеризуются брадикинезией, маскообразным лицом, нарушением постуральных рефлексов. Также могут наблюдаться тремор и признаки дисфункции лобных долей: появление хватательных рефлексов, рефлексов орального автоматизма [2, 8]. Кроме вышеперечисленных признаков, у больных нередко нарушаются функции тазовых органов (преимущественно мочеиспускание), а также отмечается выпадение глубокой чувствительности — вибрационного и суставного-мышечного чувства, что является признаком вовлечения задних канатиков спинного мозга. Примерно 60% больных ВИЧ-миелопатией страдают одновременно ВИЧ-энцефалопатией. ВИЧ-энцефалопатия неуклонно прогрессирует, и средняя продолжительность жизни после появления первых признаков заболевания составляет, как правило, не более 6 месяцев [8].

При МРТ может выявляться атрофия или симметричная лейкоэнцефалопатия. При патоморфологических исследованиях обнаруживаются также нарушения структуры белого вещества и вакуольная миелопатия [1].

3. Приобретенная демиелинизация вследствие нарушений метаболизма

3.1. Центральный понтинный миелинолиз

Central Pontine Myelinolysis (Центральный миелинолиз моста — ЦММ) — редкое поражение, которое обычно фатально. ЦММ впервые был описан в 1959 г. у плохо питающихся больных, страдающих алкоголизмом. В 1980 г. Leslie et al. показали, что ЦММ может возникнуть при быстрой коррекции

гипонатриемии [11, 12]. К настоящему времени описаны следующие этиологические факторы ЦММ: алкоголизм, пеллагра, печеночные нарушения, быстрая регидротация пациентов с гипонатриемией. По последним данным, ЦММ возникает, только когда у пациента с гипонатриемией, страдающего от гипоксии или имеющего тяжелое заболевание печени, проводят избыточную коррекцию (переход в гипернатриемию), в результате чего абсолютное повышение плазменной концентрации натрия превышает 25 мEq/L во время первых 24–48 ч терапии. Для профилактики развития ЦММ хроническая гипонатриемия должна корректироваться на уровне ниже 10 мEq/L во время 24-часового периода.

Клиническая картина соответствует зоне поражения и включает наружный окулярный паралич (вертикальные движения глаз и функция моргания интактны), речевые нарушения, затруднения глотания, ментальные изменения, терминально может развиваться синдром запертого человека (квадриплегия, афония) [12]. При алкоголизме в течение нескольких дней развивается вялый паралич всех четырех конечностей и псевдобульбарный паралич (неспособность жевать, глотать, говорить). В некоторых случаях могут наблюдаться ограничение содружественных движений глаз, нистагм. Если больной выживает в течение нескольких дней, сухожильные рефлексы становятся повышенными, затем развивается спастичность и патологические стопные рефлексы на болевые стимулы. Некоторые пациенты пребывают в состоянии мутизма и паралича с относительно сохраненным восприятием и пониманием происходящего, что соответствует картине «запертого человека».

Морфологически при ЦММ выявляется гибель миелина в центральной части моста мозга с распространением на все пути в его основании, за исключением латеральных отделов.

3.2. Экстрапонтинный миелинолиз

Миелинолиз может развиваться не только в мосту, но и в других областях мозга — как в сочетании с ЦММ, так и изолированно. Такие нарушения получили название экстрапонтинного миелинолиза (ЭПМ). Эти нарушения относятся к экзогенным спонгиозным дистрофиям и до внедрения визуализирующих методов исследования они диагностировались только при аутопсии. ЭПМ чаще всего развиваются у больных с хронической печеночной недостаточностью, в том числе после трансплантации печени, при алкоголизме, хронической почечной недостаточности, сахарном диабете. Имеются единичные описания миелинолиза, возникшего после удаления аденомы гипофиза и астроцитомы мозжечка, при полидипсии, булимии, синдроме Шихана, вирусной инфекции, системной красной

волчанке, при дефекте в цикле обмена мочевины и других формах соматической патологии. Разнообразие заболеваний, приводящих к развитию ЦММ и ЭПМ, предполагает наличие общих биохимических нарушений при перечисленных патологических состояниях, являющихся причиной возникновения острого демиелинизирующего процесса. При ЭПМ очаги демиелинизации обнаруживались в ножках мозга, зрительном бугре, мозолистом теле и других церебральных структурах.

Диагностика ЦММ и ЭПМ основывается на результатах нейровизуализации. При КТ и МРТ выявляются гиподенсивные изменения в мосту и других участках мозга, не сопровождающиеся контрастным усилением или эффектом объемного воздействия. Временные соотношения между клинической манифестацией ЦММ и началом визуализации зон поражения мозга при МРТ недостаточно определены. Есть данные об отсутствии изменений на томограммах при наличии неврологической симптоматики в первые дни после осмотических сдвигов. В качестве типичной формы поражения моста мозга описываются овальную зону на сагиттальных, треугольную на аксиальных и форму крыльев летучей мыши на коронарных срезах. Характерно отсутствие вовлечения в процесс покрывки моста и его вентролатеральных отделов. Иногда зона поражения распространяется на средний мозг и другие (экстрапонтинные) участки мозга: перивентрикулярное белое вещество, внутренняя и наружная капсулы, подкорковые узлы, таламус, коленчатые тела, а также белое вещество вблизи коры полушарий мозга и мозжечка. Следует иметь в виду, что томографические признаки поражения исчезают позже клинического выздоровления.

3.3. Болезнь Маркифава — Биньями (демиелинизация мозолистого тела при хроническом алкоголизме)

Еще один синдром, связанный с поражением белого вещества головного мозга, наиболее часто развивающийся на фоне алкоголизма и выраженной патологии печени [13]. Заболевание характеризуется симметричной демиелинизацией мозолистого тела, семиовального центра и других областей белого вещества мозга на фоне интенсивной хронической, не менее 20 лет, алкогольной интоксикации. Болезнь развивается постепенно. После делириозного эпизода обнаруживается массивная неврологическая симптоматика: дизартрия, «глазные симптомы», астазия-абазия, нарушения мышечного тонуса, спастические параличи, недержание мочи и кала. Психические нарушения очень глубокие: возникает псевдопаралитический синдром, грубые нарушения памяти с фиксационной амнезией и конфабуляциями. После появления манифестных симптомов в течение нескольких месяцев наступает смертельный исход. Обратного развития симптоматики не наблюдается.

При жизни диагноз практически не устанавливается, а диагностируется энцефалопатия Гайе — Вернике. До внедрения в неврологическую практику методов нейровизуализации данный синдром диагностировался исключительно при аутопсии [13].

При микроскопическом исследовании мозга больных обнаруживают центральный некроз мозолистого тела с отеком и демиелинизацией, а также нерезко выраженные геморрагии.

4. Гипоксически-ишемическая демиелинизация

4.1. Дисциркуляторная энцефалопатия гипертонического генеза

В результате хронической гипоперфузии или повторных преходящих эпизодов гипоперфузии в глубинных слоях белого вещества полушарий развиваются так называемые неполные инфаркты, характеризующиеся демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов, утратой аксонов, глиозом без формирования очагов некроза [15]. Помимо гипоперфузии и ишемии, в развитии этих изменений могут играть важную роль повторные эпизоды церебральных гипертензивных кризов, сопровождающиеся поражением сосудистого эндотелия, вазогенным отеком мозга, транссудацией плазменных белков и, возможно, токсических веществ, что ведет к периваскулярному энцефалолизу. Гибель структурных элементов белого вещества при недостаточном замещении образовавшихся дефектов астроцитами в тяжелых случаях приводит к формированию губчатой структуры белого вещества мозга (спонгиоз) [1].

4.2. Тотальная гипоксия головного мозга

Наступает вследствие нарушения сердечной деятельности сердца, асфиксии или подавления кардиореспираторных функций в результате передозировки лекарственных препаратов [1]. Гистологически обычно выявляется некроз, но может быть и демиелинизация [1].

4.3. Отравление угарным газом

Патоморфологическая картина характеризуется разрежением белого вещества глубоких отделов вследствие аксональной дегенерации и демиелинизации. Субкортикальные волокна сохранены. Демиелинизированное белое вещество может содержать пенистые макрофаги, но при этом снижено содержание олигодендроцитов в структурах, содержащих серое и белое вещество (бледный шар) [1].

5. Демиелинизация вследствие сдавления

Центральная демиелинизация вследствие сдавления встречается редко. Хорошо описана компрессионная демиелинизация как причина тригеминаль-

ной невралгии. Сдавление корешка тройничного нерва лежащей над ним артерией или веной близко к выходу корешка нерва из моста приводит к развитию местной невоспалительной демиелинизации. При этом часто возникают группы демиелинизированных нервных волокон, благодаря которым возникает несинаптическая прямая передача нервных импульсов с одного нервного волокна на другое [1].

Список литературы

1. Love S. Demyelinating diseases J. Clin. Pathol 2006, 59: 1151–1159.
2. Allan H. Ropper, M.D., Robert H. Brown, D.Phil., M.D. Adams and Vectors Principles of Neurology, McGraw-Hill Companies, 2005, Eighth Edition p. 790–793, p. 650–652.
3. Garg R K Acute disseminated encephalomyelitis. Postgrad Med J 2003; 79: 11–17.
4. Marchioni E, Tavazzi E, Minoli L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Curr Infect Dis Rep. 2008 July; 10(4): 307–314.
5. Бембеева Р. Ц., Петрухин А. С., Нажимов В. П. и др. Подострый склерозирующий панэнцефалит. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006; № 6: 11–14.
6. Тотолян Н.А. Вопросы систематизации воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Доклад на IV научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний». 2007.
7. http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=732
8. <http://meduniver.com/Medical/Neurology/558.html>
9. Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Минск, 2010. С. 12–44.
10. Wootla B, Eriquch M, Rodrigues M. Is multiple sclerosis an autoimmune disease? Autoimmune Dis, 2012 5: 16.
11. Mantiello M., Weinshenker B.G. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis optica. US Neurology 2009; 5 (1): 56–58.
12. Papadopoulos M, Verkman A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2012; 11 (6): 535–44.
13. Hurley R.A., Filley C.M., Taber K.H. Central Pontine Myelinolysis: A Metabolic Disorder of myelin. The Journal of neuropsychiatry and Clinical neuroscience 2011; 23: 369–374.
14. Мироненко Т.В., Чумак Е.В., Лозовой С.Ф. Неврологические синдромы хронического алкоголизма. Международный неврологический журнал 2010; № 6 (36): 32–37.
15. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения. Consilium medicum 2006, том 8 (№ 8): 72–79.

Статьи

Правила выбора анальгетика для наиболее эффективной и безопасной терапии боли

Проф. *Е.Г. Филатова*

Боль является самой частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Эпидемиологические исследования говорят о том, что ежегодно острую боль испытывает приблизительно 15–20% населения, а хроническая боль отмечается у 30%. В исследовании, проведенном в 2002 г. в США на 1500 пациентах, было показано, что болевые ощущения наиболее часто локализованы в области спины — 41%; головная боль была на 2 месте — 26%; боль в животе испытывает 17% пациентов, лицевую боль — 12%, боль в области грудной клетки — 12%. По данным ВОЗ, в развитых странах мира боль по масштабам своего распространения вполне сопоставима с пандемией. В то же время адекватное обезболивание получают от 30 до 80% пациентов. При отсутствии же эффективного обезболивания у пациентов возникают нарушения сна, депрессия и существенным образом снижается качество жизни.

Рациональная фармакотерапия болевых синдромов является одной из наиболее сложных задач практического здравоохранения. Было проведено анкетирование более 120 врачей 13 поликлиник раз-

личных городов России с целью выяснения проблем, с которыми они сталкиваются в повседневной практике при назначении обезболивающих средств. В исследовании участвовали врачи двух специальностей, которым наиболее часто приходится сталкиваться с лечением боли — неврологи и ревматологи. Опрос показал, что только 5% врачей не испытывают трудностей при назначении анальгетиков. Наибольшее число врачей указало на недостаточную эффективность назначаемых ими препаратов (37%), на 2 месте были вопросы безопасности лекарственных средств (31%), 14% врачей испытывали сложности при подборе терапии и 13% — организационные проблемы. Таким образом, определение основных правил или принципов, которыми следует руководствоваться врачу при проведении обезболивания, а также обсуждение вопросов эффективности и безопасности обезболивающих средств, являются крайне важной практической задачей.

В клинической практике существуют различные методы борьбы с болью: медикаментозные, немедикаментозные и хирургические (рис. 1).

Рис. 1. Методы обезболивания в неврологии

Медикаментозные методы	
<input type="checkbox"/>	Системная терапия
	- Простые анальгетики (парацетамол, метамизол)
	- Нестероидные противовоспалительные средства
	- Наркотические (опиоидные) анальгетики
	- Вспомогательные (адьювантные) средства
	- Миорелаксанты
	- Мембраностабилизирующие средства (антиконвульсанты, антиаритмики)
	- Антидепрессанты
	- Антиадренергические средства
<input type="checkbox"/>	Локальная терапия
	- лечебные блокады
	- мази/гели
	- аппликации димексида, капсаицина
	- пластины с лидокаином
Немедикаментозные методы	
<input type="checkbox"/>	Физиотерапия
<input type="checkbox"/>	Рефлексотерапия
<input type="checkbox"/>	Мануальная терапия
Хирургические методы	
<input type="checkbox"/>	Нейростимуляция

Среди медикаментов, обладающих системными анальгетическими свойствами, т. е. анальгетическое действие препарата оказывается после всасывания в кровь, выделяют основные: простые анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), наркотические (опиоидные) анальгетики, а также вспомогательные средства. К вспомогательным, или адьювантным, анальгетикам относят медикаменты, обладающие наряду с основным действием обезболивающими свойствами, которые могут использоваться как для усиления и дополнения анальгетического эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков, так и в отдельных случаях самостоятельно. К вспомогательным обезболивающим средствам относятся препараты различных химических групп: миорелаксанты, антиконвульсанты, антиаритмики, антидепрессанты, антиадренергические средства.

Локальное обезболивание часто применяют в клинической практике, что позволяет избежать множества нежелательных побочных явлений, с которыми связано назначение системной анальгезии. Локальное обезболивание используют как в качестве самостоятельного метода, так и в сочетании с системным обезболиванием для усиления эффективности последнего. К локальным методам относят лечебные блокады, мази и гели, аппликации различных препаратов, использование обезболивающих пластырей.

При лечении болевых синдромов также широко используются нелекарственные методы: физиотерапия, иглорефлексотерапия, мануальная терапия. Эти методы являются крайне популярными как среди пациентов, так и среди врачей, правда, доказательная база, подтверждающая их эффективность, очевидно недостаточна. В частности, при лечении болей в спине степень доказательности эффективности при использовании мануальной терапии и иглорефлексотерапии имеет низший уровень С, а физиотерапия ее не имеет вовсе.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии у ряда пациентов используют хирургические методы лечения, среди которых на первый план в последние годы вышел метод нейростимуляции. Используют как стимуляцию периферических нервов, так и различных структур ЦНС.

Таким образом, перед практическим врачом стоит очень сложный и ответственный вопрос выбора наиболее эффективного и безопасного препарата для конкретного больного. От правильности его решения зависит результат терапии. В клинической практике используются три основные стратегии при выборе анальгезирующего средства: 1) в зависимости от силы боли; 2) в зависимости от длительности болевого синдрома; 3) в зависимости от механизмов, участвующих в патогенезе боли.

ВЫБОР АНАЛЬГЕТИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СИЛЫ БОЛИ

Традиционная тактика, рекомендуемая ВОЗ (1986 г.), заключается в назначении при слабой боли неопиоидных анальгетиков (НПВП, парацетамол); при умеренной боли — слабого опиоида типа трамадола или кодеина или комбинации слабого опиоида с ненаркотическим анальгетиком; при сильной боли — мощного опиоидного анальгетика морфинового ряда. При этом для повышения эффективности и переносимости обезболивающей терапии анальгетики следует сочетать с адьювантными и/или симптоматическими средствами по индивидуальным показаниям.

Для того чтобы понять, как в клинической практике осуществляется этот принцип, необходимо сопоставить два факта: во-первых, с какой интенсивностью болевого синдрома наиболее часто сталкиваются практические врачи; во-вторых, какие препараты они назначают. На эти вопросы ответил опрос, уже упоминавшийся нами ранее. Неврологи и ревматологи ответили приблизительно одинаково: почти половина пациентов предъявляет жалобы на сильную и очень сильную боль. Таким образом, почти половина пациентов требуют назначения слабых опиоидов или комбинированной терапии, а в некоторых случаях и морфина. Однако на практике этого не происходит. Привычным способом лечения болевого синдрома в амбулаторных условиях является назначение НПВП, при этом половина пациентов в России с умеренным и сильным болевым синдромом не получает адекватного обезболивания.

НПВП — наиболее популярная группа медикаментов для лечения болевого синдрома.

Основной механизм действия НПВП связан с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ)

и торможением образования из арахидоновой кислоты простагландинов (ПГ), простациклина и тромбосана. Избыточная продукция простагландинов происходит при нарушении целостности мембран в результате травмы, воспалительных и опухолевых заболеваний. ПГ являются основным медиатором, возбуждающим периферические нервные окончания и центральные сенсорные нейроны, пусковым фактором воспаления и боли. НПВП оказывают выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие за счет угнетения продукции ПГ. Идентифицированы две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая в различном количестве постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, участвующих в регуляции гомеостаза, гастропротекции, усилении перфузии почек, регуляции образования тромбоцитов. Вторая, напротив, в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается при развитии тканевого повреждения и воспаления. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, ингибция ЦОГ-1 вызывает развитие побочных реакций.

НПВП представлены более чем 25 различными по химической структуре препаратами, а торговых названий имеется около тысячи. Это наиболее часто используемые лекарственные препараты: более 30 миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40% этих пациентов старше 60 лет.

Все НПВП классифицируются по способности селективно ингибировать ЦОГ. Большую селективность в отношении ЦОГ-1 имеют: аспирин, индометацин, кетопрофен, пироксикам, диклофенак, ибупрофен. Приблизительно равной селективностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обладает лорноксикам. Большая селективность в отношении ЦОГ-2 имеется у мелоксикама, нимесулида, цефекоксиба. На популяционном уровне все НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной эффективностью, однако клинический опыт свидетельствует о существенных отличиях в ответе на НПВП у отдельных пациентов. С учетом сходных анальгетических свойств при выборе того или иного препарата основным критерием должна быть безопасность,

так как препараты этой группы оказывают серьезные нежелательные побочные действия, которые также во многом зависят от селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Все нежелательные побочные эффекты можно разделить на две основные группы: гастропатия и кардиоваскулярные нежелательные эффекты. В многочисленных исследованиях показано, что желудочно-кишечные осложнения преимущественно связаны с блокадой ЦОГ-1. Препараты, селективно ингибирующие фермент ЦОГ-2, также не лишены недостатков: риск желудочно-кишечных осложнений не устраняется полностью; частота поражения почек та же, что у неселективных ингибиторов ЦОГ; относительно высокий риск кардиоваскулярных осложнений; кроме того, противоболовой эффект может быть ниже, чем у неселективных ингибиторов ЦОГ (для получения максимальной анальгезии необходима блокада обоих типов ЦОГ).

Таким образом, НПВП следует назначать при слабой боли, и врач должен не только руководствоваться анальгетической эффективностью препарата, но и оценивать степень риска для каждого конкретного больного (рис. 2).

Рис. 2. Практическая оценка степени риска осложнений при использовании НПВП со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные катастрофы
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст старше 65 лет при отсутствии иных факторов риска • Язвенный анамнез (редкие рецидивы язв) • Прием глюкокортикоидов • Курение и прием алкоголя • Инфицированность <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Компенсированная лечением АГ • Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии клинических или инструментальных признаков ИБС
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Язвенный анамнез • Прием ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов и иных препаратов, влияющих на свертываемость крови 	<ul style="list-style-type: none"> • Некомпенсированная АГ и признаки сердечной недостаточности, стабильная и неосложненная ИБС
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> • ЖКТ-кровотечение, перфорация язвы, часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) • Комбинация 2 и более факторов риска 	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабильная ИБС + перенесенный инфаркт миокарда или операции (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), а также ишемический инсульт

ВАЖНЕЙШИЙ КРИТЕРИЙ ВЫБОРА НПВП – БЕЗОПАСНОСТЬ

При боли умеренной интенсивности назначают слабый опиоид. Предпочтителен трамадол как наиболее безопасный и универсальный для острой и хронической боли ввиду наличия разных лекарственных форм (инъекционной, оральной, ректальной). Его можно сочетать с ненаркотическими анальгетиками и адьювантными средствами в целях повышения качества обезболивания, уменьшения необходимой для обезболивания дозы, уменьшения его побочных свойств и повышения толерантности.

С целью облегчения проведения комбинированного обезболивания синтезированы комбинированные анальгетики, они превосходят по эффективности НПВП в чистом виде и не относятся к наркотическим средствам. Залдиар — комбинированный препарат в таблетках для приема внутрь, содержащий 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола. Эта комбинация имеет взаимодополняющий фармакологический профиль: быстрое начало действия за счет парацетамола, длительный эффект обеспечен трамадолом. Препарат имеет три взаимодополняющих механизма действия. Трамадол обладает как опиоидным, так и неопиоидным анальгетическим свойством. Он является слабым агонистом опиоидных м-рецепторов (в 6000 раз слабее морфина и в 10 раз слабее кодеина), также блокирует обратный захват медиаторов боли — серотонина и норадреналина. Анальгетическое действие парацетамола основано на блокаде центрального синтеза простагландинов. Синергизм механизмов действия трамадола и парацетамола повышает обезболивание в 1,5–3 раза по сравнению с применением каждого из компонентов в соответствующих дозах. Разовая доза Залдиара составляет 1–2 таблетки, максимальная (650 мг парацетамола и 75 мг трамадола) суточная доза — 8 таблеток. У пациентов старше

75 лет интервал между приемами разовых доз анальгетика должен быть не менее 6 ч. Фармакоэпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности применения препарата Залдиар в терапии острого и хронического болевого синдрома различной этиологии была проведена на кафедре клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ РГМУ [2, 3]. В ходе исследования было показано, что препарат эффективен при острых и хронических болевых синдромах средней интенсивности. Лишь у 7% пациентов были выявлены нежелательные побочные эффекты в виде слабости, сонливости, головокружения и тошноты. Препарат выписывается на бланке формы №148-1/у-88.

Таким образом, Залдиар целесообразно назначать при слабом болевом синдроме в случаях высокого и максимального риска нежелательных побочных явлений в результате использования НПВП и простых анальгетиков. Препарат показан при умеренной боли (II ступень), когда эффективность обезболивания с помощью НПВП недостаточна.

При неэффективности неопиоидных анальгетиков, в том числе комбинированных препаратов, показано назначение опиоидного анальгетика (III ступень).



Низкодозовая комбинация трамадола и парацетамола обеспечивает ^{2, 3}

- Быстрое наступление эффекта
- Пролонгированность анальгезии
- Минимизация побочных эффектов

ЗАЛДИАР®

Рациональное лечение умеренной боли

Регистрационное удостоверение: П №015588/01 от 25.03.2009
Полная информация о препарате в инструкции по медицинскому применению.

Произведено "Грюненталь ГмбХ"
Маркетинг и дистрибуция в РФ:
ООО "ШТАДА Маркетинг"



1. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Progr. 2001; 48 (3): 79-81; 2. Perrot S, Krause D, Crozes P et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. Clin Ther 2006; 28: 1592-606; 3. Белоусов Ю.Б., ГОУ ВПО РГМУ «Фармакоэпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности применения препарата Залдиар в терапии острого (не менее 7 дней) и хронического болевого синдрома различной этиологии», 2005

ВЫБОР АНАЛЬГЕТИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Большое значение как в понимании патофизиологических механизмов, так и при выборе наиболее эффективного анальгетика имеет подразделение боли на острую и хроническую. Острой болью согласно определению Международной ассоциации по изучению боли считается боль длительностью менее 3 месяцев, что соответствует периоду заживления тканей после повреждения. Хроническая боль сохраняется длительное время (более 3–6 месяцев), даже после устранения причины, первоначально ее вызвавшей.

Острая боль, как правило, выполняет сигнальную функцию, предупреждая о возникающем в организме неблагополучии. Хроническая боль теряет сигнальное значение и определяется преимущественно психосоциальными факторами. Однако не все хронические боли у пациентов обусловлены психическими нарушениями. Во многом клиническое своеобразие проявлений боли связано с причиной, ее вызвавшей, или анатомической областью, в которой возникает ноцицептивный импульс. Поражения, обусловленные хроническим воспалительным (ревматоидный артрит, остеоартрит) или онкологическим процессами, сопровождаются хроническими локализованными болями. Однако при этих заболеваниях нередко возникают социальные проблемы, которые вызывают депрессивные, тревожно-депрессивные, ипохондрические и другие психические расстройства, усиливающие и поддерживающие боль в хроническом состоянии.

Для лечения острой и хронической боли используются различные лекарственные препараты, что обусловлено прежде всего различными механизмами патогенеза. Основной причиной острой боли является возбуждение периферических ноцицепторов (А-дельта и С-афферентов) в результате травмы, хирургического вмешательства или воспаления. Поэтому наиболее эффективными являются местные анестетики, НПВП, при сильной боли — опиоиды.

В патогенезе хронической боли выделяют три основных звена ее патогенеза: периферическую сенситизацию, центральную сенситизацию и нарушение модуляции боли. На фоне повреждения или воспаления, интенсивные и продолжительные болевые стимулы приводят к снижению порога активации ноцицепторов, включение «молчащих» ноцицепторов. Этот процесс обозначают, как периферическую сенситизацию (ПС). При продолжающейся ПС в ЦНС происходят нейропластические изменения — центральная сенситизация (ЦС). В результате ЦС нейроны ЦНС становятся гипервозбудимыми, начинают самостоятельно генерировать болевые импульсы, что поддерживает боль в хроническом состоянии даже при отсутствии

причины ее вызвавшей. Функциональная недостаточность антиноцицептивных систем (опиатной, серотонинергической, норадренергической) может определять окончательный характер болевого синдрома (длительность, интенсивность и др.) вне зависимости от его причины. Дефицит модулирующих боль антиноцицептивных влияний является важнейшим звеном патогенеза хронической боли, наряду с ПС и ЦС. При лечении хронической боли используются преимущественно препараты центрального действия, способные повлиять на выраженность сенситизации центральных ноцицептивных нейронов: антиконвульсанты, блокаторы NMDA-рецепторов, центральные миорелаксанты и антидепрессанты, оказывающее влияние на модуляцию боли через антиноцицептивные серотонинергические и норадренергические системы.

При хронической боли возможно также использование Залдиара, обладающего тремя механизмами действия, дополняющими друг друга. Препарат ингибирует действие ПГ в ЦНС, что способствует уменьшению ЦС, моноаминергическое действие и агонизм к опиатным м-рецепторам усиливает активность антиноцицептивных систем, улучшая модуляцию боли. Таким образом, эффект Залдиара гарантирован как при острой, так и хронической боли. При лечении хронической неспецифической боли в спине и при остеоартрозе в течение 23 месяцев было показано отсутствие привыкания к препарату и его хорошая терапевтическая эффективность [6]. Трамадол, входящий в состав Залдиара относится к опиоидам ненаркотического ряда. В терапевтических дозах не вызывает угнетения дыхания и кровообращения, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей; при длительном применении рекомендуемых клинических доз не приводит к развитию психической и физической зависимости, свойственной истинным наркотикам. В исследовании зависимости E.H. Adams et al., 2006 [5], проведенном более чем на 11 тысячах пациентов с хронической неонкологической болью, получавших различные анальгетики в течение 12 месяцев, было показано, что зависимость к трамадолу сходна с зависимостью к НПВП и в 2 раза меньше, чем при приеме наркотического анальгетика гидрокодона.

ВЫБОР АНАЛЬГЕТИКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕВОГО СИНДРОМА

В настоящее время стало очевидным, что при лечении боли необходимо учитывать механизмы ее патогенеза. Выделяют ноцицептивную, нейропатическую, психогенную и смешанную боль. Ноцицептивной называют боль, вызванную возбуждением периферических болевых рецепторов. Эта боль связана с раздражением периферических нервных окончаний

при наличии очага повреждения или патологического процесса в тканях или органах, сопровождающегося нарушением клеточных мембран и выделением периферических медиаторов боли и воспаления. Ноцицептивный характер носит боль при артралгии, мышечном спазме, ожогах, воспалении. Наибольшую эффективность имеют НПВП, простые анальгетики, при их противопоказании или при сильной боли назначают комбинированный препарат Залдиар. Нейропатическая боль обусловлена изменением состояния периферических и/или центральных отделов соматосенсорной нервной системы. Она характеризуется особо тяжелыми болевыми ощущениями и расстройствами разных видов чувствительности. Нейропатический характер носит боль при постгерпетической невралгии тройничного нерва, диабетической полиневропатии, постинсультная боль и др. При нейропатическом хроническом болевом синдроме традиционные неопиоидные анальгетики и даже опиоидные анальгетики малоэффективны, требуются сложная комплексная терапия с использованием специальных патогенетических средств, а также применение инвазивных методов (регионарные симпатические блокады, нейростимуляция). Психогенная боль возникает при наличии самых разнообразных психических нарушений при отсутствии поражения, которое объясняло бы выраженность и связанные с ним нарушения функции. При лечении психогенной боли эффективна психотерапия, антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы. Принято также выделять смешанную боль, в патогенезе которой участвуют различные сочетания выше перечисленных механизмов болевых синдромов. Классическим примером смешанной боли является корешковый синдром, при котором в патогенезе болевого синдрома наряду с воспалением в области межпозвонкового диска участвует корешок, а в некоторых случаях — и тревожно-депрессивные аффективные нарушения. Терапия смешанной боли является комплексной (рис 3.).



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ЗАЛДИАР ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

Многочисленные клинические исследования показали высокую эффективность Залдиара при боли слабой и умеренной интенсивности, при острых и хронических болевых синдромах, в патогенезе которых играют роль различные патогенетические механизмы: постоперационной и зубной боли, остеоартрозе, ревматоидном артрите, фибромиалгии, болях в спине, мигрени, диабетической полиневропатии.

В исследовании G.E. Ruoff et al., 2003 [7], при хронических болях в спине была показана более высокая эффективность Залдиара в сравнении с плацебо. 60% пациентов, получавшие Залдиар, оценили его анальгетическое действие как хорошее и очень хорошее, среди получавших плацебо только 35% дали аналогичную оценку.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном J.C. Silverfield et al., 2002 [9], при болях в спине было показано, что добавление Залдиара к НПВП, селективному ингибитору ЦОГ-2, по сравнению с сочетанием Залдиара с плацебо имело больше выраженный клинический эффект и статистически достоверные отличия. Пациенты, получавшие Залдиар + НПВП, в 81% случаев оценили эффективность терапии хорошо и очень хорошо, в отличие от пациентов, получавших НПВП + плацебо, давших сходную оценку только в 51,6%.

Мигренозная головная боль, как правило, носит умеренный или сильный характер и плохо поддается купированию анальгетиками. Для лечения приступов мигрени используются как неспецифические анальгетики, так специфические препараты — триптаны, обладающие сродством к серотониновым и рецепторам 5-ТН 1а и 5-ТН 1b, обладающие сосудосуживающими свойствами. Однако этот класс препаратов, ввиду наличия сосудосуживающего действия, плохо переносится некоторыми пациентами и имеет серьезные противопоказания: ИБС, лабильная артериальная гипертензия, заболевания периферических сосудов и другие. Рандомизированное и плацебоконтролируемое исследование, проведенное в США и описанное в журнале Headache, 2005, показало, что Залдиар позволяет добиться быстрого и выраженного снижения интенсивности мигренозной боли у подавляющего большинства пациентов [8]. Открытое постмаркетинговое исследование эффективности Залдиара при купировании приступов мигрени с аурой и без нее, проведенное на кафедре нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им И.М. Сеченова в 2009 г. [4], показало, что статистически достоверное уменьшение интенсивности приступа

боли наступает уже через 1 ч после приема препарата, 2 таблетки (75 мг трамадола и 650 мг парацетамола) оказывают более выраженное противоболевое действие по сравнению с 1 таблеткой. Залдиар имеет не только анальгетический эффект, но и хорошо купирует сопутствующие боли при мигрени симптомы: фоно- и фотофобию. Снижение тошноты происходит в меньшей степени, что может быть связано с побочным действием самого препарата. Суммируя данные исследования эффективности Залдиара при мигрени, можно заключить, что препарат оказывает терапевтическое действие при приступах с умеренной и сильной болью как при мигрени без ауры, так и при мигрени с аурой. Препарат может быть средством выбора при мигрени у пациентов, имеющих противопоказания к назначению триптанов.

Болевой синдром при диабетической полиневропатии относится к одним из наиболее мучительных и трудно поддающихся терапии. Пациенты предъявляют жалобы на чувство онемения, парестезии, жжения, прострелы, аллодинию, характерные для нейропатической боли. А.Б. Даниловым и Т.Р. Жарковой в 2007 г. [1] проведено открытое исследование эффективности Залдиара при лечении боли у пациентов с диабетической полиневропатией. Была показана эффективность препарата, анальгетическое действие сохранялось в течение 10 дней после прекращения лечения.

Несомненно, важным аспектом применения Залдиара в клинической практике является стоимость лечения. Показатель затраты — эффективность (СЕР) при лечении Залдиаром приблизительно равен таковому при лечении кетоналом и несколько ниже, чем у таких препаратов, как мелоксикам и нимесил. А если при подсчете этого коэффициента учитывать использование омепразола с целью гастропротекции, то коэффициент затраты — эффективность при лечении НПВП увеличится в 3–7,6 раза.

В заключение необходимо подчеркнуть, что боль — это не только возбуждение, вызываемое в ноцицепторах и ноцицептивных путях повреждаю-

щими стимулами, она всегда представляет собой психологическое состояние, даже несмотря на то, что в большинстве случаев имеет непосредственную физическую причину. Индивидуальные особенности пациента имеют важное значение в выборе средств обезболивания, которые должны быть не только эффективными, но и безопасными для больного. При выборе обезболивающего средства или метода врач прежде всего должен руководствоваться тремя стратегиями: в зависимости от силы, длительности и патогенетических механизмов боли. Комбинированная терапия, в частности препарат Залдиар, благодаря трем взаимодополняющим механизмам действия, является эффективным и безопасным средством при лечении различных болевых синдромов.

Список литературы

1. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Фармакотерапия препаратом Залдиар болевого синдрома при диабетической полиневропатии. — Журнал неврологии и психиатрии 2007, № 9.
2. Зырянов С.К., Нельга О.Н., Белоусов Ю.Б. Терапия острой и хронической неонкологической боли: применение комбинированного анальгетика Залдиар. — Справочник поликлинического врача 2007, № 3.
3. Зырянов С.К., Нельга О.Н., Белоусов Ю.Б. Опыт применения Залдиара в терапии острой и хронической неонкологической боли. Consilium Medicum 2006, № 7.
4. Филатова Е.Г., Екушева Е.В., Голубев В.Л. Залдиар в лечении приступов мигрени. Фарматека 2007, № 12 (146), с. 72–77.
5. Adams E.H. et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and Hydrocodone in patients with chronic pain. Journal of Pain and Symptom Management. 2006; 31 (5): 465–476.
6. Alwine L.K. Long-term (2-year) analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen tablets. Ann Rheum Dis. 2000; 59 (July suppl 1): 136.
7. Ruoff G.E., Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet™) for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther. 2003; 25 (4): 1123–1141.
8. Silberstein S.D., Freitag F.G., Rozen T.D. et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. Headache. 2005; 45: 1317–27.
9. Silverfield J.C., Kamin M., Wu S-C, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. Clin Ther. 2002; 24 (2): 282–297.

Сравнение эффективности Катадолона форте и трамадола в лечении пациентов с умеренной и выраженной хронической болью в нижней части спины

Наиболее частая причина обращений к неврологам и врачам общей практики — боль в нижней части спины (БНС). Такая боль знакома 85% взрослого населения промышленно развитых стран [1]. Более половины случаев она хронизируется и беспокоит человека в течение длительного времени. При БНС велики потери трудоспособности и затраты на лечение [2–4].

Точный патогенез большинства случаев больных с БНС остается неясным.

Тем не менее считается, что только 10% пациентов страдают от таких обычно идентифицируемых заболеваний, как дискогенная боль в спине, спондилолистез, перелом, опухоль, инфекция или ревматологические заболевания (например, болезнь Бехтерева), тогда как остальные 90% случаев часто обозначаются как неспецифические (т. е. без определенной анатомической основы).

Пациенты данной группы страдают от повреждения, нарушения или заболевания мышечно-сухожильного аппарата [6–10], которые нередко сопровождаются психосоциальными заболеваниями [12].

В настоящее время существует ряд терапевтических методов, используемых для лечения хронической БНС. Однако свидетельств, полученных в результате рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в отношении эффективности этих методов лечения, недостаточно. Это создает в медицинском сообществе разногласия в отношении выбора лечебной тактики.

Действующие национальные и международные принципы лечения рекомендуют кратковременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), слабых опиоидов (в частности, трамадола), миорелаксантов, стероидов и антидепрессантов для симптоматического лечения болевого синдрома у пациентов с хронической БНС [13–15]. Однако не получено достаточных данных в отношении их эффективности при лечении хронической БНС или улучшения повседневного функционирования пациента.

При этом повод для беспокойства в отношении долгосрочной безопасности и переносимости НПВП и слабых опиоидов все еще остается [16–23].

Проф. *Е.Г. Филатова*, д.м.н. *М.В. Наприенко*

В связи с этим представляет интерес механизм современного препарата флупиртина (Катадолон®), который во многих РКИ продемонстрировал высокую эффективность в лечении острых и хронических мышечно-скелетных болей при отсутствии побочных эффектов, свойственных НПВП (не оказывает ulcerогенного действия, не повышает артериального давления, не влияет на свертываемость крови) и опиоидам (не вызывает угнетения дыхания, формирования зависимости и привыкания). Поскольку по механизму своего действия он является селективным активатором нейрональных калиевых каналов, частичным блокатором NMDA-рецепторов и активатором ГАМКергических процессов, препарат обладает анальгетическим и нейропротективным действием, а также нормализует повышенный мышечный тонус.

До сих пор терапевтический эффект Катадолона был показан в 8 РКИ, 4 из которых включали 749 пациентов, страдающих от БНС [24].

В декабре 2011 г. в Германии было закончено исследование эффективности и безопасности новой формы флупиртина замедленного высвобождения (ЗВ), зарегистрированного в России под торговым названием Катадолон® форте, таблетки пролонгированного действия по 400 мг. Новая форма обладает следующими преимуществами:

- содержит среднетерапевтическую суточную дозу флупиртина, позволяющую сократить частоту приема препарата до 1 раза в сутки, что удобно в применении;
- обеспечивает более стабильную концентрацию препарата в крови в течение 24-часового интервала;
- сводит к минимуму раздражающее действие препарата на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ);
- повышает комплаентность пациентов благодаря однократному суточному приему препарата.

Целью проводимого плацебоконтролируемого РКИ была оценка анальгетической эффективности, переносимости и безопасности фиксированной дозы лекарственной формы флупиртина (400 мг ОД) ЗВ — Катадолона форте в сравнении с трамадолом (200 мг ОД) пролонгированного высвобождения (ПВ) — «слабого» опиоида с относительно низким потенциалом возникновения зави-

симости, у пациентов с умеренной и выраженной хронической БНС.

Исследование, длившееся 6 недель, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, проводимое в параллельных группах, активно- и плацебоконтролируемое, многоцентровое, состояло из 3 отдельных фаз: 1-недельный период вымывания, после которого следовали 4-недельный период лечения и 1-недельная фаза последующего наблюдения. Было предусмотрено 5 проверочных визитов: 1-й — скрининг; за 7 дней; 2-й — исходный, 1-й день; 3-й — 8-й день; 4-й — 29-й день, окончательный/завершающий визит и 5-й — 35-й день, посещение для последующего наблюдения. Кроме того, был промежуточный телефонный звонок (через 14 дней после первого приема исследуемого препарата).

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 18–75 лет, с неспецифическими БНС в анамнезе в течение ≥ 3 месяцев.

Критерии включения пациентов: а) прием соответствующих анальгетиков при БНС (в соответствии с национальными принципами лечения БНС), б) неудовлетворенность пациентов своим текущим лечением, в) пациенты оценивали интенсивность болевого синдрома в спине выше 4 по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (NRS₁₁: 0 = «отсутствие боли» и 10 = «наихудшая возможная боль») или не ниже умеренной по 5-балльной вербальной рейтинговой шкале (VRS₅: «отсутствие боли», «слабая», «умеренная», «сильная», «невыносимая»). Допущенные к исследованию участники исследования затем проходили фазу вымывания длительностью 4–7 дней, в течение которых был отменен прием всех обезболивающих препаратов, принимавшихся до исследования. Для рандомизации подходили только те, кто сообщил о значительном ухудшении средней интенсивности БНС (определяется, как ухудшение не менее чем на 1 балл, как по шкале NRS₁₁, так и по шкале VRS₅) на начало исследования.

Критерии исключения из исследования:

- наличие у пациентов хронической БНС, которая являлась неврологической по этиологии в связи с недавней серьезной травмой либо связанной с висцеральным расстройством;
- наличие психиатрических заболеваний;
- наличие в анамнезе любого заболевания из следующих: ревматоидный артрит, псориаз, спондилоартропатия или любое другое хроническое воспалительное заболевание с возможным вовлечением позвоночника; метаболические заболевания костей; стеноз позвоночного канала (связанный с неврологическим дефицитом); переломы позвоночника; анатомические деформации; злокачественные опухоли; фибромиалгия, инфекции головного мозга, спинного мозга или периферических нервов; грыжа

межпозвоночного диска, связанная с неврологическим дефицитом; эпилепсия; алкоголизм/наркомания/злоупотребление обезболивающими препаратами или иное злоупотребление психоактивными веществами в течение последних 2 лет.

Соответствующими критериями исключения также являлись:

- спинальные хирургические вмешательства в анамнезе;
- кормящие матери или женщины детородного возраста, не пользующиеся адекватной контрацепцией;
- почечная или печеночная недостаточность;
- атипичные показатели исходных лабораторных анализов, которые могут повлиять на безопасность пациента;
- противопоказания и/или повышенная чувствительность к флупиртину, трамадолу, диклофенаку или вспомогательным веществам в их фармацевтических препаратах.

В начале исследования пациенты, подходящие для участия в исследовании, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 по методологии двойной имитации для получения фиксированной дозы лекарственной формы 3В флупиртина малеата (400 мг Катадолона), лекарственной формы ПВ, 24 ч, трамадола гидрохлорида (200 мг), или подобранного плацебо для перорального приема, каждый препарат принимался 1 раз в сутки в вечернее время. Рандомизация пациентов для лечения была основана на сформированном с помощью компьютера списке распределения и с разбивкой по исследуемым объектам. Всем пациентам также был выдан диклофенак натрия (50 мг; АТС: M01AB05; Реводина) в таблетках и разрешено использовать до 150 мг/сут в качестве резервного варианта лечения. Однако было настоятельно рекомендовано использовать его как можно реже и прекратить прием резервного лекарственного средства не менее чем за 24 ч до любого «клинического» визита. Прием диклофенака фиксировали путем подсчета таблеток. Кроме того, в ходе данного исследования не допускались ни фармакологические, ни нефармакологические меры для облегчения боли. Поэтому пациенты и их врачи были соответственно проинформированы о том, что на протяжении всего исследования любые изменения в обезболивающем лечении недопустимы или — в случае их неизбежности — о них следует немедленно сообщить ответственному врачу-исследователю (изменения могли привести к исключению конкретного пациента из исследования).

Оценки эффективности проводились при скрининге, первом и последующих визитах в период приема препарата (конец 1, 4 и 5-й недель). Кроме

того, пациенты использовали стандартизированные дневники боли для ведения подробных записей о связанных с лечением изменениях.

Изменения качества жизни (КЖ) фиксировались при помощи Краткой формы-12 для обследования здоровья (КФ₁₂), состоящей из 12 вопросов для измерения функционального здоровья и благополучия. Это позволило количественно оценить КЖ в отношении физического и психического состояния пациентов в период исследования [28].

Кроме того, использовалась анкета (QLIP), позволяющая оценить изменения КЖ, вызванных болью. Это документ из 7 вопросов, по которым оцениваются связанные с болью ограничения КЖ и связанные с БНС нарушения трудоспособности в повседневной жизни, оцениваемые с помощью модифицированного варианта индекса нетрудоспособности, вызванной болью (mPDI), который фиксирует степень ассоциированных с БНС ограничений и измеряется по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале в отношении 7 различных областей (виды деятельности, связанные с домом и семьей, отдых, социальная, профессиональная деятельность, уход за собой/самообслуживание, сон и общее КЖ) [29].

Индивидуальные цели лечения определялись отдельно по каждому пациенту, исходя из результата NRS₁₁ при скрининге, как завершение расчетов индивидуальных показателей эффективности и облегчения боли.

Целью анализа эффективности в данном исследовании было показать: а) не меньшую эффективность флупиртина 3В в сравнении с трамаолом ПВ и б) превосходство флупиртина 3В в сравнении с плацебо. Основными критериями эффективности являлись противопоставления по приему препаратов: «флупиртин в сравнении с трамаолом» и «флупиртин в сравнении с плацебо» для абсолютных различий по индексу интенсивности БНС (ИИБНС).

РЕЗУЛЬТАТЫ

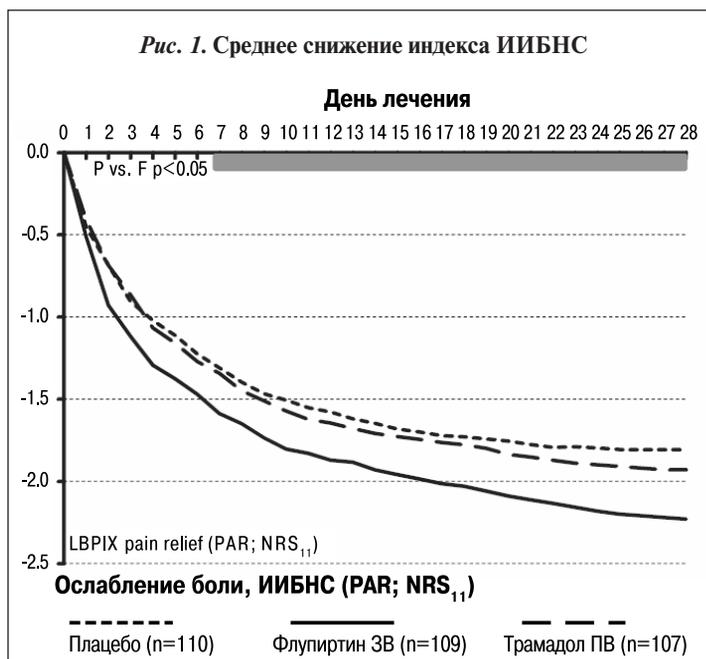
В общей сложности было обследовано 524 пациента, из которых 363 имели право на рандомизацию по плацебо (n = 122), флупиртину 3В (n = 123) или трамадолу ПВ (n = 118). Процент пациентов, завершивших исследование в группах плацебо, флупиртина 3В и трамадола ПВ, равен 87,3% (96/110), 87,2% (95/109) и 79,4% (85/107) соответственно.

В целом, терапевтические группы были хорошо сбалансированы с учетом их демографических и исходных характеристик.

Изменение индекса интенсивности боли в нижней части спины (ИИБНС) для всех 3 групп исследу-

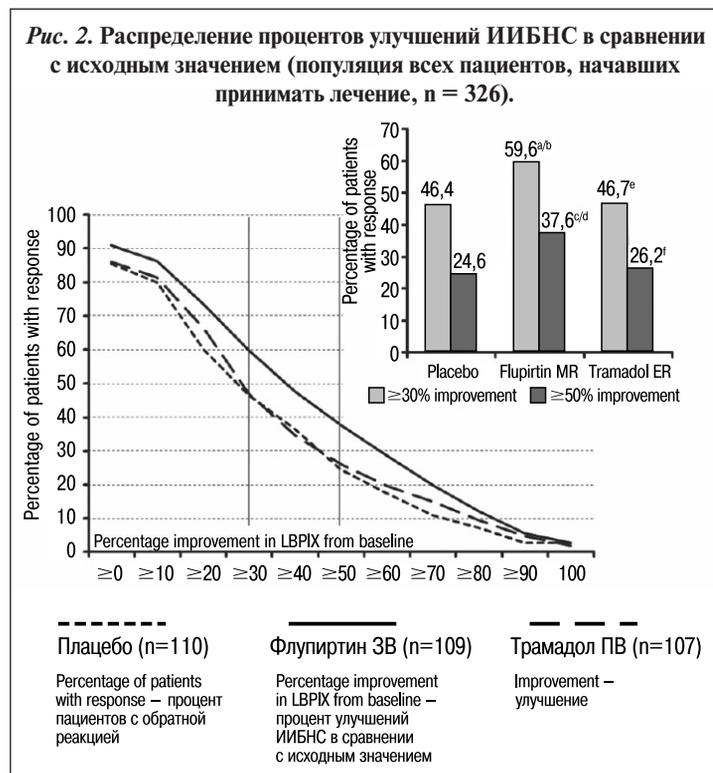
емых показано на рис. 1, на рис. 2 показано соответствующее распределение улучшений ИИБНС в процентах от исходного уровня. Процент больных, отметивших снижение интенсивности БНС, равное или даже ниже их индивидуально определенных целей лечения, существенно различается между группами плацебо (П), флупиртина 3В (Ф) и трамадола ПВ (Т) и составил по LPI 67,3/82,6/71,0% (Ф — П: p = 0,009; Ф — Т: p = 0,044; Т — П: p = ns, по API: 38,2/54,1/43,0% (Ф — П: p = 0,018; Ф — Т и Т — П: p = ns для каждого), а по NPI: 25,5/39,4/25,2% соответственно (Ф — П: p = 0,027; Ф — Т: p = 0,026; Т — П: p = ns).

Таким образом, можно сделать вывод о сравнимой эффективности флупиртина 3В в сравнении с трамаолом ПВ (так как верхняя граница доверительного интервала (ДИ) для терапевтических контрастов ИТТ/РР не выходит за критическое пороговое значение не меньшей эффективности, равное 1 баллу по NRS₁₁), а также о превосходстве флупиртина 3В в сравнении с плацебо (так как верхнее пороговое значение ДИ ИТТ/РР < 0).



Снижение (см. рис. 1)) было достигнуто за 28-дневный курс лечения для всех трех групп исследования популяции пациентов, начавших принимать лечение (n = 326), выраженное как изменение интенсивности боли в сравнении с исходным значением (каждое измерено по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале, где 0 — «отсутствие боли», 10 — «наихудшая возможная боль»). Наблюдаемые темпы ослабления боли были значительно выше для

флупиртина ЗВ в сравнении с плацебо с 7-го дня до окончания терапии; другие сравнения не показали существенных различий между группами.



a: флупиртин ЗВ в сравнении с плацебо, $p = 0,049$; b: флупиртин ЗВ в сравнении с трамадолом ПВ: $p = ns$; c: флупиртин ЗВ в сравнении с плацебо: $p = 0,037$; d: флупиртин ЗВ в сравнении с трамадолом ПВ: $p = ns$; e: трамадол ПВ в сравнении с плацебо: $p = ns$; f: трамадол ПВ в сравнении с плацебо: $p = ns$.

Вторичный анализ эффективности показал значительное улучшение в сравнении с исходным значением по всем трем группам ($p < 0,001$ по каждой). Процент пациентов, которые сообщили об уменьшении интенсивности боли не менее чем на 2 балла по шкале VRS₅ в отношении наименьшего, среднего и наивысшего ИИБНС за сутки, колебался между 11,8/30,9/29,1% в группе плацебо, 21,1/42,2/42,2% в группе флупиртина ЗВ и 9,3/37,5/33,6% в группе трамадола ПВ. Эффект от флупиртина ЗВ был четко обозначенным, существенным и численно выше, чем наблюдался в группе трамадола ПВ, но значительно превосходящим эффект, о котором сообщили в группе плацебо ($p = 0,027$).

В целом переносимость исследуемого препарата была оценена пациентами и исследователями следующим образом: хорошая — 69,1/68,2% пациентов, получавших плацебо, 58,8/58,8% получавших трамадол ПВ и 73,0/73,9% получавших лечение флупиртином ЗВ. Межгрупповые сравнения на основе

глобальных оценок переносимости, данных пациентами/исследователями, показали превосходящие оценки переносимости флупиртина ЗВ в сравнении с трамадолом ПВ ($p = 0,002 / < 0,001$) и сопоставимые оценки в сравнении с плацебо ($p = 0,282 / 0,250$).

Никаких клинически значимых связанных с лечением изменений не наблюдалось ни во время медицинских осмотров, ни при регулярном наблюдении за показателями жизнедеятельности в ходе исследования. Процент пациентов с изменениями в печеночных ферментах при текущем контроле значительно различается между терапевтическими группами вследствие неожиданно высокой доли пациентов, получавших трамадол ПВ, которые показали более низкий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ; $p = 0,045$ в сравнении с плацебо, $p = 0,002$ в сравнении с флупиртином ЗВ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ; $p < 0,0001$ в сравнении как с плацебо, так и с флупиртином ЗВ) в конце 4-недельного периода лечения в сравнении с исходным. В сравнении с плацебо, но не с трамадолом ПВ, сопоставимый процент пациентов, рандомизированных в группу флупиртина ЗВ, показали повышенные баллы по аспартатаминотрансферазе (Ф: 51,0% в сравнении с П: 47,6% в сравнении с Т: 39,6%), АЛТ (Ф: 58,6% в сравнении с П: 49,5% в сравнении с Т: 33,0%), и ГГТ (Ф: 69,0% в сравнении с П: 52,9% в сравнении с Т: 21,1%) в конце исследования. Распространенность пациентов, у которых

заметно увеличились печеночные ферменты в ходе исследования (т. е. те, у кого в 2 раза превышена верхняя граница диапазона нормальных значений хотя бы по одному параметру), составила 5,0% (6/119) в группе флупиртина ЗВ, 4,2% (5/120) — в группе плацебо и 0,9% (1/116) — в группе трамадола ПВ ($p = ns$ для каждого сравнения). Ни один из этих случаев не рассматривался, как серьезный. Ни у одного из пациентов, у которых такие лабораторные результаты были искусственно выявлены в ходе текущего контроля, не отмечено клинических коррелятов, которые дали бы повод предположить о повреждении печени, и ни одно из них не привело к досрочному прекращению участия в исследовании. Последующие оценки зафиксировали полную нормализацию после окончания лечения. Не были обнаружены клинически значимые различия в отношении любых других оцениваемых лабораторных параметров.

Ни одного случая смерти не произошло в ходе исследования. В целом в ходе данного исследования

было зарегистрировано 302 побочных эффекта, из которых 187 (61,9%) были классифицированы как связанные с лечением. Время появления возникающих лекарственных побочных эффектов (ВЛПЭ) было значительно более поздним у пациентов в группе флупиртина ЗВ (среднее значение \pm СО: $10,1 \pm 11,6$, медиана: 4 дня) и в группе плацебо (среднее значение \pm СО: $9,9 \pm 10,7$, медиана: 6 дней), чем у тех, кто получал трамадол ПВ (среднее значение \pm СО: $4,1 \pm 10,7$, медиана: 1 день) ($p < 0,001$ для каждого сравнения). Распространенность этих возникающих в ходе лечения побочных эффектов различалась между исследовательскими группами и была в 2 раза выше в группе трамадола ПВ ($n = 98$) в сравнении с группой плацебо ($n = 44$) или флупиртина ЗВ ($n = 45$). Об 1 ВЛПЭ сообщили 15,8% (19/120), 21,0% (25/119) и 34,5% (40/116) больных в популяциях для оценки безопасности, получавших плацебо, флупиртин ЗВ и трамадол ПВ соответственно. Пропорциональные доли пострадавших пациентов, которые перенесли 2 и даже более ВЛПЭ, были значительно больше среди принимавших трамадол ПВ (25,9%), чем в группе плацебо (8,3%, $p < 0,001$), или флупиртина ЗВ.

часто встречающимся классом органов (затронуто 44,0% [51/116] пациентов в группе трамадола ПВ против 14,2% [17/120] в группе плацебо и 7,6% [9/119] в группе флупиртина ЗВ), далее следовала нервная система (затронуто 16,4% [19/116] в группе трамадола ПВ, 5,8% [7/120] в группе плацебо и 7,6 [9/119] в группе флупиртина ЗВ). Вероятность возникновения совокупности любых ВЛПЭ со стороны ЖКТ и/или нервной системы была значительно выше в группе трамадола ЗВ, чем в группе флупиртина ЗВ или плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений).

Большинство ВЛПЭ носили преходящий характер, и ни одно не было классифицировано как серьезное.

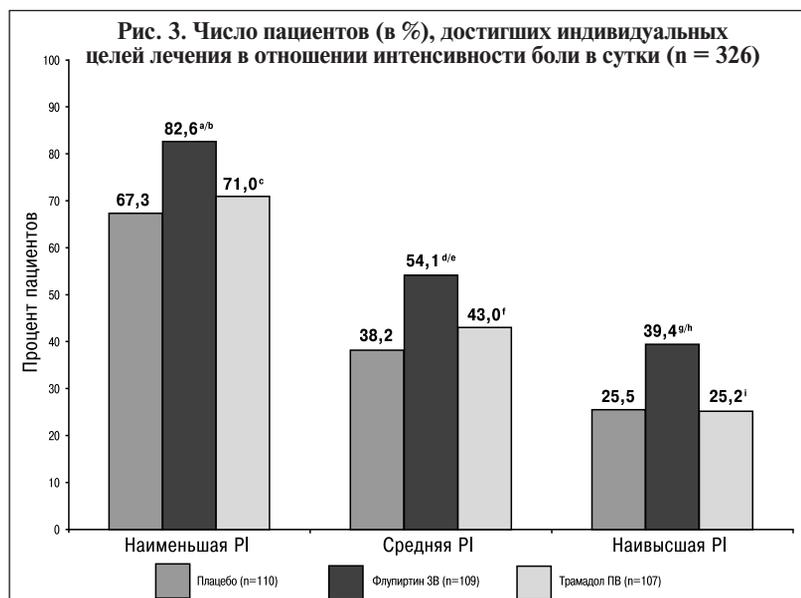
В группах плацебо, флупиртина ЗВ и трамадола ПВ, 5, 8 и 31 ВЛПЭ соответственно привели к прекращению участия в исследовании. Частота случаев прекращения участия в связи с ВЛПЭ была существенно выше в группе трамадола ПВ (14/116; 12,1%), чем в группе флупиртина ЗВ (4/119; 3,4%; $p = 0,017$) или плацебо (4/120; 3,3%; $p = 0,014$). ВЛПЭ со стороны ЖКТ и нервной системы были самыми распространенными, ведущими к прекращению участия в исследовании, и значительно меньше

пациентов в группах плацебо и флупиртина ЗВ, чем в группе трамадола ПВ, сообщили о ВЛПЭ со стороны ЖКТ (плацебо: 1,6% [2/120]; флупиртин ЗВ: 0,8% [1/119]; трамадол ЗВ: 18,1% [21/116]) и нервной системы (плацебо: 0,0% [0/120]; флупиртин ЗВ: 0,8% [1/119]; трамадол ЗВ: 6,9% [8/116]), которые привели к прекращению участия в исследовании.

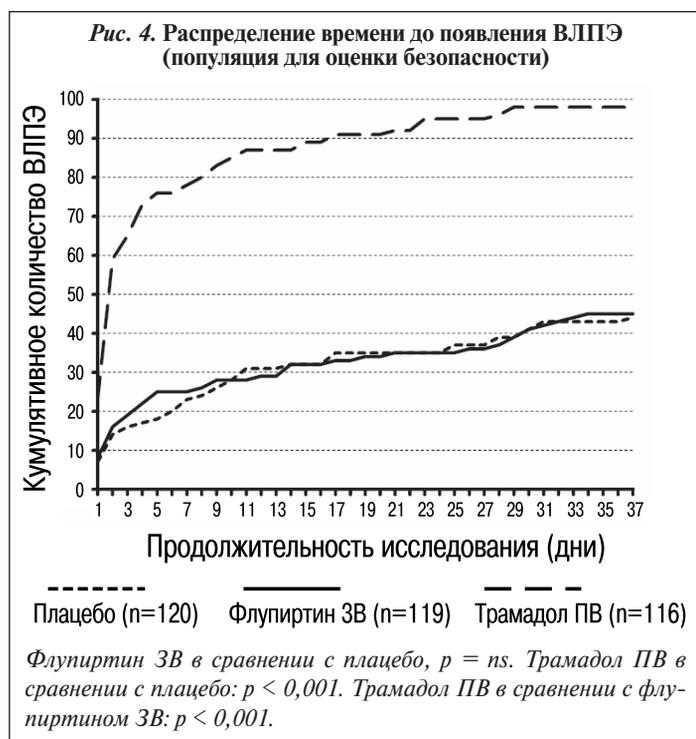
ОБСУЖДЕНИЕ

В целом результаты данного исследования подтвердили первоначальную гипотезу о том, что флупиртин ЗВ 400 мг ОД обеспечивает анальгетическую эффективность не хуже, чем трамадол ПВ 200 мг, для устранения умеренной и сильной хронической боли

в нижней части спины. Полученные результаты согласуются с результатами ранее опубликованных данных исследований по анальгетической эффективности препаратов флупиртина 100 мг и трамадола 50 мг немедленного высвобождения (НВ) TID (3 раза в день), которые также показали сопоставимую эффективность препаратов НВ у пациентов с умеренной и сильной подострой БНС [25]. Основным преимуществом флупиртина НВ в сравнении с трамаолом НВ в упомянутом исследовании яви-



Наиболее распространенными ВЛПЭ (по общению $> 5\%$ пациентов в любых терапевтических группах) были тошнота, головокружение, рвота и усталость. В группе трамадола ПВ число пациентов, страдавших от тошноты и рвоты (15,5%), примерно в 10 раз превышало число, указанное по флупиртину ЗВ или плацебо (1,7% в каждой, $p < 0,001$), а о головокружении сообщалось примерно в 2 и 4 раза чаще, чем по флупиртину ЗВ и плацебо соответственно ($p = ns/0,008$). ЖКТ был наиболее



лась значительно лучшая переносимость, выраженная меньшим количеством ВЛПЭ и низким процентом пострадавших пациентов, — результат, также продемонстрированный в настоящем исследовании препаратами 3В/ПВ обоих лекарственных средств. В текущем исследовании профиль безопасности трамадола ПВ согласуется с профилем, который ожидается от μ -опиоидных анальгетиков центрального действия, в то время как флупиртин 3В представил общее улучшение переносимости и профиля безопасности, которое сравнимо с группой плацебо. Флупиртин 3В был связан со значительно более низкой частотой ВЛПЭ, ведущих к прекращению участия в исследовании, чем трамадол ПВ.

Полученные результаты выгодно сопоставимы с другими исследованиями с активным препаратом сравнения и плацебоконтролируемыми исследованиями, в которых исключалось большое число пациентов в результате ВЛПЭ, связанных с лечением трамаолом НВ/ПВ [30-32], и также согласуются с результатами последнего систематического обзора РКИ трамадола, по данным которого 1 из 8 пациентов с остеоартритом прекратил лечение в результате ВЛПЭ [21]. Контрастные данные по переносимости флупиртина 3В, однако, сравнимы с опубликованными данными по этому соединению в недавнем метаанализе 8 рандомизированных активно-контролируемых/плацебоконтролируемых исследований среди пациентов, страдающих от различных болезненных состояний, возникающих в

опорно-двигательном аппарате: процент больных с ВЛПЭ, а также тех, кто был вынужден прекратить исследуемое лечение в связи с ВЛПЭ, был сравним с плацебо и значительно меньше, чем пациентов с активным контролем [24].

Значительно более низкие уровни ВЛПЭ (особенно со стороны желудочно-кишечного тракта), а также значительно более низкие показатели прекращения лечения, которые наблюдаются в связи с приемом флупиртина 3В, способствовали повышению степени приверженности к лечению и более стабильному и эффективному облегчению боли в сравнении с трамаолом ПВ.

С этой точки зрения улучшенный профиль переносимости флупиртина 3В квалифицирует это соединение, как рекомендуемое для ежедневного применения в повседневной практике для лечения боли в спине.

Преимущества, которые продемонстрировал флупиртин 3В в сравнении с трамаолом ПВ в этом 4-недельном исследовании, наряду с лучшей переносимостью со стороны ЖКТ и ЦНС, более удобным режимом его дозирования и его механизмом действия — одновременное устранение боли и мышечного спазма.

Анальгезирующее действие флупиртина обусловлено преимущественно его непрямым антагонизмом с NMDA-рецепторами. Препарат вызывает открытие потенциалнезависимых калиевых каналов, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки. Установлено, что влияние на ток ионов калия опосредовано воздействием препарата на систему регуляторного G-белка [9]. Это вызывает угнетение активности NMDA-рецепторов и, как следствие, блокаду нейрональных ионных каналов кальция, снижение внутриклеточного тока ионов кальция, угнетение возбуждения нейрона в ответ на ноцицептивные стимулы (анальгезия). В результате нарушается формирование ноцицептивной сенситизации и феномена wind-up — увеличения нейронального ответа на повторные болевые стимулы. Установлено также модулирующее влияние флупиртина на перцепцию боли через нисходящую норадренергическую систему. Снижение центральной сенситизации укрепляет обоснование его применения в качестве базовой терапии пациентов, страдающих от хронической БНС. Таким образом, уникальные фармакодинамические эффекты флупиртина, реализующие анальгетическое действие на уровне как ноцицептивной, так и антиноцицептивной системы, позволяют использовать препарат в лечении болевых синдромов с разными патофизиологическими механизмами.

Широкое внедрение флупиртина (Катадолона) в клиническую практику открывает новые возможности терапии болевых синдромов, позволяет сократить потребление НПВП, опиоидных анальгетиков и повысить безопасность терапии.

Список литературы

1. Андерссон Г.Б. Эпидемиологические особенности хронической боли в нижней части спины. *Lancet* 1999; 354: 581–5.
2. Фраймайер Дж.В. Боль в спине и радикулит. *N Engl J Med* 1988; 318: 291–300.
3. Лоуренс В.А., Тагвелл П., Гэфни А. и др. Острая боль в нижней части спины и экономика терапии: метод итерационного цикла. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 301–11.
4. ван Тулдер М.У., Коэс Б.У., Боутер Л.М., Тулдер ван М.У. Исследование стоимости болезни при боли в спине в Нидерландах. *Pain* 1995; 62: 233–40.
5. Вениг К.М., Шмидт К.О., Кольманн Т, Швайкерт Б. Стоймость боли в спине в Германии. *Eur J Pain* 2009; 13: 280–6.
6. ван Тулдер М, Коэс Б.У. Боль в нижней части спины. *Am Fam Physician* 2002; 65: 925–8.
7. Кэссиди Дж.Д., Котэ П., Кэрролл Л.Дж. и др. Заболеваемость и течение эпизодов боли в нижней части спины в общей численности населения. *Spine* 2005; 30: 2817–23.
8. Манек Н.Дж., Макгрегор А.Дж. Эпидемиология болезней спины: распространенность, факторы риска и прогноз. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 134–40.
9. Дейо Р.А., Вайнштейн Дж.Н. Боль в нижней части спины. *N Engl J Med* 2001; 344: 363–70.
10. Боренштейн Д. Хроническая боль в нижней части спины. *Musculoskeletal Med* 1996; 22: 439–56.
11. Пинкус Т., Бэртон А.К., Фогель С. и др. Систематический обзор психологических факторов, как предикторов хронического характера заболевания / инвалидности, в перспективных когортах по боли в нижней части спины. *Spine* 2002; 27: E133–8.
12. Кент П.М., Китинг Дж.Л., Бухбиндер Р. Поиск концептуальной основы для неспецифической боли в нижней части спины. *Man Ther* 2009; 14: 387–96.
13. Айраксинен О., Брокс Дж.И., Седраши К. и др.; Рабочая группа COST B13 по принципам лечения хронической боли в нижней части спины. Европейские принципы лечения для устранения хронической неспецифической боли в нижней части спины. *Eur Spine J* 2006; 15 (Suppl 2): S192–300.
14. Чоу Р., Хуффман Л.Х.; Американское общество боли; Американский колледж врачей. Лекарства для лечения острой и хронической боли в нижней части спины: обзор фактических данных для клинических рекомендаций Американского общества боли / Американского колледжа врачей. *Ann Intern Med* 2007; 147: 505–14.
15. Федеральная ассоциация врачей, Федеральная ассоциация врачей больничных касс, Ассоциация научных медицинских обществ. Национальные принципы лечения боли в спине — Полная версия. Версия 1.2, 2010. Имеется по адресу: <http://www.versorgungsleit.li-nien.de/themen/kreuzschmerz/> [Последний просмотр 26 июня 2012 года].
16. Дешпанде А., Фэрлан А., Майлис-Гэньон А. и др. Опиоиды для хронической боли в нижней части спины. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3, CD004959 (дата выхода: 10.1002/14651858.CD004959.pub3).
17. Рёлефс П.Д., Дейо Р.А., Коэс Б.У. и др. Нестероидные противовоспалительные препараты при боли в нижней части спины. *Spine* 2008; 33: 1766–74.
18. Шнитцер Т.Дж., Ферраро А., Хунше Э. и др. Всеобъемлющий обзор клинических исследований на эффективность и безопасность препаратов для лечения боли в нижней части спины. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 72–95.
19. Мартелл Б.А., О’Коннор П.Г., Кернс Р.Д. и др. Систематический обзор: опиоидная терапия при хронической боли в спине: распространенность, эффективность и связь с зависимостью. *Ann Intern Med* 2007; 146: 116–27.
20. Коэс Б.У., Шолтен Р.Дж., Менс Дж.М. и др. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при боли в нижней части спины: систематический обзор рандомизированных клинических исследований. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 214–23.
21. Сепеда М.С., Камарго Ф., Зеа К. и др. Трамадол при остеоартрите: систематический обзор и мета-анализ. *J Rheumatol* 2007; 34: 543–55.
22. Аллисон М.К., Ховатсон А.Г., Торранс К.Дж. и др. Повреждение желудочно-кишечного тракта, связанное с применением нестероидных противовоспалительных препаратов. *N Engl J Med* 1992; 327: 749–54.
23. Вольфе М.М., Лихтенштейн Д.Р., Сингх Г. Токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов для желудочно-кишечного тракта. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–99.
24. Юбералль М.А., Мюллер-Швефе Г.Х.Х., Терхаг Б. Эффективность и переносимость флупиртина при подострой / хронической скелетно-мышечной боли — результат объединенного повторного, проведенного на уровне пациента анализа рандомизированных, двойных слепых, контролируемых исследований. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 2011; 49: 637–47.
25. Ли К., Ни Дж., Ван З. и др. Анальгетическая эффективность и переносимость флупиртина в сравнении с трамаолом у пациентов с подострой болью в нижней части спины: двойное слепое многоцентровое исследование. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3523–30.
26. Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека. Руководство для промышленности. Надлежащая клиническая практика Е6: Консолидированная рекомендация. Имеется по адресу: <http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidance/ucm129515.pdf> [Последний просмотр 23 июля 2012 года].
27. Мюллер-Швефе Г., Зенц М. (eds). Немецкий вопросник по боли. Немецкая ассоциация боли, 2006. ISBN: 3-00-017-440-0.
28. Варс мл. Дж.Э., Косински М., Келлер К.О. Краткая форма медицинского осмотра из 12 пунктов: Построение шкал и предварительные исследования надежности и валидности. *Med Care* 1996; 34: 220–33.
29. Юбералль М.А., Мюллер-Швефе Г.Х.Х. Восприятия пациентов, ассоциированные с медицинским пластырем с 5% лидокаина в повседневной практике. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1–9.
30. Бабул Н., Новек Р., Чипман Х. и др. Эффективность и безопасность трамадола пролонгированного высвобождения с приемом один раз в день при хронической боли: рандомизированное 12-недельное клиническое исследование остеоартрита коленного сустава. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 59–71.
31. Шнитцер Т.Дж., Грэй У.Л., Пастер Р.З. и др. Эффективность трамадола при лечении хронической боли в нижней части спины. *J Rheumatol* 2000; 27: 772–8.
32. Малонне Х., Коффиер М., Сонет Б. и др. Эффективность и переносимость трамадола с замедленным высвобождением в лечении симптоматического остеоартрита тазобедренного или коленного суставов: многоцентровое, рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование. *Clin Ther* 2004; 26: 1774–82.
33. Арнольд Р. Почему пациенты не принимают назначенные им опиоиды. *J Palliat Med* 2004; 7: 716–17.
34. Бхамб Б., Браун Д., Хэрихерен Дж. и др. Обзор избранных поведенческих практик врачей первичного звена по вопросам применения опиоидов при хронической боли. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1859–65.
35. Гуреже О., Фон К.М., Саймон Г.Э., Гэйтер Р. Стойкие боли и благополучие: исследование Всемирной организации здравоохранения в первичном звене здравоохранения. *JAMA* 1998; 280: 147–51.
36. Беккер Н., Бондегаард Томсен А., Ольсен А.К. и др. Эпидемиология боли и связанное со здоровьем качество жизни у пациентов

с хронической доброкачественной болью, приписанных к Датскому междисциплинарному центру боли. *Pain* 1997; 73: 393–400.

37. Ашбурн М.А., Стаатс П.С. Лечение хронической боли. *Lancet* 1999; 353: 1865–9.

38. Фаррар Дж.Т., Янг мл. Дж.П., ЛяМоро Л. и др. Клиническое значение изменений в интенсивности хронической боли, измеренной по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале. *Pain* 2001; 94: 149–58.

39. Хале М.Э., Двергстен К., Джимбел Дж. Эффективность и безопасность оксиморфона пролонгированного высвобождения при хронической боли в нижней части спины: результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо- и активно-контролируемого исследования III фазы. *J Pain* 2005; 6: 21–8.

40. Хале М.Э., Ахдие Х., Ма Т., Райк Р. Эффективность и безопасность ОПАНА ПВ (оксиморфона пролонгированного высвобождения) для облегчения умеренной и сильной хронической боли в нижней части спины у пациентов, принимающих опиоиды: 12-недельное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. *J Pain* 2007; 8: 175–84.

41. Мацумото А.К., Бабул Н., Ахдие Х. Оксиморфон пролонгированного высвобождения в таблетках снимает умеренную или сильную боль и улучшает физическую функцию при остеоартрозе: результаты рандомизированного, двойного слепого, плацебо- и активно-контролируемого исследования III фазы. *Pain Med* 2005; 6: 357–66.

42. Минами К., Уэзоно Й., Уэта Й. Фармакологические аспекты влияния трамадола на G-белок сопряженные рецепторы. *J Pharmacol Sci* 2007; 103: 253–60.

43. Шеленый И., Никель Б. Предполагаемое (-ые) место (-а) и механизм (-ы) действия флупиртина, новейшего обезболивающего соединения. *Postgrad Med J* 1987; 63 (Supp 13): 57–60.

44. Джейкоб Р., Криглштейн Дж. Влияние флупиртина на G-белок сопряженный калиевый ток внутреннего выпрямления в нейронах гиппокампа. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 1333–8.

45. Корнхубер Дж., Блейх С., Вилтфанг Дж. и др. Флупиртин показывает функциональный антагонизм рецепторов NMDA путем повышения блока Mg²⁺ через активацию напряжения независимых калиевых каналов. Быстрая связь. *J Neural Transm* 1999; 106: 857–67.

46. Корнхубер Дж., Малер М., Вилтфанг Дж. и др. Открытие нейрональных калиевых каналов флупиртином. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999; 67: 466–75.

47. Метлинг К., Решка П., Лалк М. и др. Исследование метаболизма обезболивающего флупиртина in vitro. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 479–93.

48. Мисели Ф., Сольдовьеры М.В., Мартире М., Таглиалателла М. Молекулярная фармакология и терапевтический потенциал нейрональных Kv7-модулирующих лекарственных средств. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 65–74.

49. Ворц Р., Болтен У., Хеллер Б. и др. Флупиртин в сравнении с хлормезаном при хронической скелетно-мышечной боли в спине. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования. *Fortschr Med* 1996; 114: 500–4.

50. Мюллер-Швеве Г.Х.Х., Юбералль М.А. Болеутоляющий

и нормализующий мышечный тонус эффект флупиртина ретард при хронической боли в спине. Результаты стандартизированной терапевтической оценки с применением объективных методов для измерения порога болевой нагрузки, терпимости к болевой нагрузке и напряжения мышц. *MMW Fortschr Med* 2008; 149 (Supp 14): 153–61.

51. Радбрух Л., Гронд С., Леманн К.А. Оценка риска/пользы трамадола при лечении боли. *Drug Saf* 1996; 15: 8–29.

52. Т-лонг. Краткая характеристика лекарственного средства. AWD.pharma GmbH & Co. KG; Dec 2008.

53. Катадолон С лонг. Краткая характеристика лекарственного средства. AWD.pharma/CT Arzneimittel GmbH; May 2012.

54. Маккарберг Б. Трамадол пролонгированного высвобождения при лечении хронической боли. *Theor Clin Risk Manag* 2007; 3: 401–10.

55. Форсангер Г.Дж., Сиан Дж., Гана Т.Дж. и др. Трамадол пролонгированного высвобождения (трамадол ПВ) при лечении хронической боли в нижней части спины. *J Opioid Manag* 2008; 4: 87–97.

56. Дворкин Р.Х., Турк Д.К., Пейрс-Санднер С. и др. Рекомендации по дизайну исследования для подтверждающих клинических исследований хронической боли: Рекомендации IMMPACT. *Pain* 2010; 149: 177–93.

57. Маттиа К., Колуцци Ф. Трамадол. Внимание к скелетно-мышечной и нейропатической боли. *Minerva Anestesiol* 2005; 71: 565–84.

58. Чой К.Б., Сонг Дж.С., Канг Й.М. и др. Двухнедельное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, двойной маскировки, дополнительное исследование влияния подбора дозы на переносимость комбинации трамадола / ацетаминофена в таблетках на корейских взрослых пациентах с коленным остеоартритом с болевым синдромом. *Clin Ther* 2007; 29: 1381–9.

59. Тарраго И., Эррера Дж., Барутелл К. и др. Влияние простого графика увеличения дозы на переносимость трамадола: оценка в клинических условиях. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 23–31.

60. Руофф Г.Э. Замедление начальной скорости увеличения дозы трамадола улучшает переносимость. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 88–93.

61. Петроне Д., Кэмин М., Ольсон У. Замедление начальной скорости увеличения дозы трамадола HCl снижает частоту прекращения участия в исследовании из-за тошноты и / или рвоты: двойное слепое рандомизированное исследование. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 115–23.

62. О’Доннел Дж.Б., Экман Э.Ф., Сполдинг У.М. и др. Эффективность слабых опиоидных лекарственных средств в сравнении с селективным нестероидным противовоспалительным препаратом циклооксигеназы-2 (COX-2) в лечении внезапного обострения хронической боли в нижней части спины: результаты двух рандомизированных, двойных слепых, 6-недельных исследований. *J Int Med Res* 2009; 37: 1789–802.

63. Дворкин Р.Х., Турк Д.К., Вирвич К.У. и др. Интерпретация клинического значения результатов лечения в клинических исследованиях хронической боли: Рекомендации IMMPACT. *J Pain* 2008; 9: 105–21.

Постаноксический миоклонус (Синдром Лэнса – Эдамса)

Проф. *В.Л. Голубев*, проф. *Д.М. Меркулова*, *А.С. Зенкевич*

Пациент С., 59 лет, обратился с жалобами на произвольные вздрагивания конечностей и туловища, которые легко провоцируются движениями, а также внезапными звуками или неожиданными прикосновениями других людей. Вздрагивания уменьшаются и могут прекратиться в покое.

Из анамнеза болезни известно, что 2 июля 2008 г. имела место попытка суицида через повешение. Пациента удалось спасти с большими усилиями: в течение 7 дней он находился в коматозном состоянии в отделении реанимации на искусственной вентиляции легких. Уже в ранний восстановительный период появились вышеуказанные насильственные движения, которые в дальнейшем приобрели крайнюю степень выраженности и лишали больного возможности самообслуживания. В течение последующего года на фоне продолжающихся гиперкинезов были зарегистрированы 3 эпизода генерализованных судорожных приступов, в связи с чем пациенту был назначен карбамазепин по 200 мг 3 раза в день, после чего подобных приступов больше не отмечалось.

Известно также, что за полгода до попытки суицида пациенту сообщили о том, что у него рак предстательной железы. Как выяснилось впоследствии, этот диагноз оказался ошибочным, но он стал поводом для злоупотребления алкоголем, а затем и суицида.

При поступлении в *неврологическом статусе*: эпизоды генерализованного миоклонического гиперкинеза, больше выраженного в конечностях (S > D), чем в туловище. Гиперкинез отсутствует в состоянии покоя и появляется сразу при любых попытках произвольных движений в конечностях, вызывая хаотичные движения в суставах, не подвластных волевому контролю. Гиперкинез всегда проявляется эпизодами коротких отрывистых разбросанных движений, асинхронных и аритмичных, лишаящих больного возможности самостоятельно стоять, ходить, совершать необходимые манипуляции в процессе самообслуживания. Больной передвигается только с посторонней помощью на коляске. Эпизоды гиперкинеза обнаруживают яркую зависимость от провоцирующих факторов. К последним относятся попытки произвольных движений, прикосновения, громкие звуки. В покое гиперкинезов нет. Со слов жены больного: пациент во время сна стал двигаться больше обычного.

Выраженность когнитивных нарушений по шкале MMSE – 24 балла (из 30), по шкале лобной дис-

функции FAB 13 баллов (из 18). Эти данные свидетельствуют о наличии у пациента деменции легкой степени выраженности. Кроме вышеописанного гиперкинеза, другой очаговой неврологической симптоматики нет.

В *соматическом статусе*: компенсированная артериальная гипертензия, по поводу которой принимает энап по 10 мг 2 раза в день. Аденома предстательной железы (принимает омник 1 капс. в день).

При *параклиническом обследовании*: общий и биохимический анализ крови, а также общий анализ мочи – без отклонений от нормы.

МРТ головного мозга: мелкие очаги сосудистого характера, признаки дисциркуляторных изменений головного мозга.

Вызванные потенциалы: при исследовании ССВП грубых изменений соматосенсорной афферентации не выявлено.

Больному были назначены клоназепам в небольшой дозе (2 мг/сут), и большие дозы парацетама (до 10 г/сут) которые быстро дали положительный результат в виде уменьшения выраженности гиперкинеза. Пациент впервые начал без посторонней помощи вставать, стоять и делать первые самостоятельные шаги. Рекомендовано дальнейшее постепенное повышение дозы клоназепама до достижения оптимального лечебного эффекта.

Таким образом, ведущий синдром в клинической картине данного заболевания проявляется выраженным гиперкинезом с целым рядом типичных особенностей его проявлений и течения. Прежде всего, гиперкинез носит миоклонический двигательный рисунок; имеет генерализованный характер, проявляется строго эпизодически и имеет характерные триггеры в виде произвольных движения (так называемый акционный миоклонус) и соматосенсорных стимулов разной модальности (тактильная и звуковая стимуляция). Таким образом, имеет место рефлекторный («стимул-чувствительный») миоклонус.

С учетом характерного анамнеза, есть все основания думать, что в данном случае мы имеем дело с так называемой болезнью оживленного мозга, т. е. постгипоксической энцефалопатией с типичным синдромом Лэнса – Эдамса (Lance – Adams syndrome). В анамнезе пациента есть также указания на эпилептический синдром с благоприятным течением, что также не противоречит данному диагнозу.

Синдром Лэнса – Эдамса нередко описывают также под названием «постаноксический миокло-

нус». Его подробное описание впервые было сделано Лэнсом и Адамсом в 1963 г., которые наблюдали 4 пациентов, выживших после гипоксической комы (остановка сердца, обструкция дыхательных путей). У пациентов преобладал акционный и интенционный миоклонус, который провоцировался произвольными движениями. Дотрагивания до пациента и неожиданные звуки также провоцировали гиперкинез. В 1971 г. Лермит проанализировал эффект различных фармакологических препаратов и пришел к выводу, что 5-гидрокситриптофан (предшественник серотонина) хорошо устранял этот гиперкинез.

Патоморфологические исследования при postanоксическом миоклонусе, неоднократно описанные в литературе, довольно противоречивы и чаще обнаруживают билатеральный некроз мамиллярных тел, гибель клеток Пуркинье, зубчатого ядра, медиальных ядер таламуса. Но аналогичные изменения были неоднократно описаны у пациентов после гипоксических повреждений мозга без миоклонуса.

Биохимические исследования при postanоксическом миоклонусе свидетельствуют также о вовлечении в патологический процесс ГАМКергических и глутаматергических систем мозга.

Результаты нейрофизиологических работ позволяют говорить о «корковом акционном миоклонусе» и «корковом рефлекторном миоклонусе» при данном синдроме (Hallet et al., 1979). Показано, что некоторые больные с этим синдромом могут проявлять признаки стволового ретикулярного миоклонуса и усиленный стартл-ответ или комбинацию коркового и стволового ретикулярного миоклонуса. Чаще всего обсуждается вовлеченность коры и ствола мозга (ретикулярная формация, треугольник Моллара: нижняя олива — зубчатое ядро — красное ядро).

У большинства пациентов в первый период заболевания развиваются эпилептические припадки, что наблюдалось и у нашего больного. Выраженный гиперкинез иногда не только исключает возможность стояния, ходьбы и самообслуживания, но и нарушает речь и глотание. Довольно типичны нарушения когнитивных функций, которые со временем могут полностью восстановиться, хотя мнестический дефект в той или иной степени может персистировать. Редко встречается стойкая деменция. Может наблюдаться мозжечковая атаксия, хотя

дифференцировать ее с интенционным миоклонусом не всегда легко.

В лечении postanоксического миоклонуса в настоящее время используют вальпроаты и бензодиазепины, особенно клоназепам. Возможно применение комбинация клоназепама и вальпроата. Описан хороший эффект больших доз пираретама (до 10 грамм в сутки и выше) при postanоксическом миоклонусе. Наилучший лечебный эффект по некоторым данным достигается одновременным назначением вальпроата, клоназепама и пираретама. Применяется также леветирацетам (кепра).

Лекарственные формы, содержащие L-триптофан, на российском рынке пока отсутствуют, хотя за рубежом они входят в лечебные рекомендации по лечению postanоксического миоклонуса. Побочные эффекты в виде анорексии, тошноты и рвоты, а также диареи несколько ограничивают их широкое использование. Нейролептики для лечения миоклонуса в настоящее время практически не используются.

Предпринимаются попытки хирургического лечения postanоксического миоклонуса, но пока не получено доказательного подтверждения его эффективности.

Синдром Лэнса — Адамса в целом имеет относительно благоприятный прогноз, если лечение начато рано (Werhahn et al., 1997). Обратное развитие миоклонического гиперкинеза, правда выраженное в разной степени, наблюдается часто.

Список литературы

1. Голубев В.Л. Миоклонус. В кн.: Избранные лекции по неврологии. М., МЕДпресс, 2012, 413–439.
2. Frucht S, Fahn S. The clinical spectrum of posthypoxic myoclonus. / *Mov Disord.* 2000;15(Suppl. 1):2–7.
3. Frucht SJ, Louis ED, Chuang C, Fahn S. / A pilot tolerability and efficacy study of levetiracetam in patients with chronic myoclonus. *Neurology.* 2001;57(6):1112–1114.
4. Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. / *Brain.* 1963;86:111–136.
5. Werhahn K.J., Brown P, Thompson P, Marsden C.D. The clinical features and prognosis of chronic posthypoxic myoclonus. / *Movement Disorders*, v. 12, 2, 1997, 216–220.
6. Zhang YX, Liu JR, Jiang B, Liu HQ, Ding MP, Song SJ, Zhang BR, Zhang H, Xu B, Chen HH, et al. Lance — Adams syndrome : a report of two cases. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007;8:715–720.
7. Lee HL, Lee JK. Lance — Adams syndrome. Source: Department of Rehabilitation Medicine, Gachon University of Medicine and Science, Incheon 405–760, Korea. 2011.

Тезисы 3-й Междисциплинарной международной конференции «Manage pain» (9–10 ноября 2012 г.)

Лечение люмбалгии атипичными антипсихотическими средствами. Описание двух клинических случаев

N. Zorko, P. Miklavcic, M. Bozic

Вступление

Лечение люмбалгии часто представляет сложность для врачей. От боли в пояснице страдает более 90% людей в популяции. В Словении боль в пояснице является одной из самых частых жалоб на приеме у врачей общей практики.

Описание случаев

Два ранее здоровых пациента в возрасте до 45 лет поступили в стационар с остро возникшей интенсивной некупируемой люмбалгией. При проведении клинического интервью пациенты отрицали наличие психиатрических заболеваний в анамнезе, а также воздействие какого-либо эмоционального стрессового фактора. При осмотре зафиксировано лишь незначительное снижение ахиллова рефлекса на пораженной стороне. При проведении электромиографии не было выявлено острого или хронического нейрогенного поражения. Однако в обоих случаях на магнитно-резонансной томограмме пояснично-крестцового отдела позвоночника определялись грыжи дисков на уровне L5 — S1 с легкой компрессией корешков.

Пациентам проводилось лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, параце-

тамолом, трамадолом, малыми дозами диазепама и метилморфина. Также они прошли курс физиотерапии, однако без существенного положительного эффекта. После назначения малых доз атипичных антипсихотических средств (аАП) — кветиапина — выраженность симптомов снизилась. Лечение кветиапином проводилось в течение 2 недель с последующей постепенной отменой. Наблюдался стойкий положительный эффект.

Заключение

В некоторых случаях люмбалгия трудно поддается лечению. Снижение выраженности боли сразу после назначения аАП позволяет считать их ключевым компонентом в лечении. По данным некоторых исследований, аАП обладают анальгетическим эффектом, однако эти данные недостаточны из-за малого количества двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Также было показано, что аАП эффективны в лечении фибромиалгии за счет опосредованного анальгетического действия. Для оценки эффективности аАП в лечении некупируемой люмбалгии требуется проведение дополнительных исследований.

Нейрофизиологические и психометрические характеристики больных с психогенной головной болью

Г.И. Гаврилейко, Г.М. Дюкова, Г.Г. Торопина, М.О. Ковальчук

Предпосылки

Поскольку не существует достоверных методов диагностики головных болей, в МКГБ (Международной классификации головных болей) предлагается считать психогенные головные боли (ПГБ) проявлением психических расстройств (в том числе и соматизированных). В то же время отсутствуют характерные отличия ПГБ от первичных, в частности от головных болей напряжения (ГБН). В связи с этим необходимы исследования для уточнения характерных особенностей ПГБ, их отличий от первичных головных болей и выработка критериев диагностики психогенных болей.

Цель — исследовать количественные нейрофизиологические и психометрические показатели пациентов с ПГБ в сравнении со здоровыми испытуемыми.

Материалы и методы

Проводилось сравнение 6 пациентов с вторичными хроническими головными болями, связанными с соматизированными расстройствами (согласно МКГБ 2003 г.), с 11 здоровыми добровольцами по *нейрофизиологическим показателям*: порог чувствительности и боли, стабильный R3 (ноцицептивный флексорный рефлекс — НФР), индекс НФР (НФРИ = порог боли / стабильный R3); и *психометрическим показателям*: визуальная аналоговая шкала (ВАШ), ММИЛ, уровень актуальной и личностной тревоги (тест Спилбергера), уровень депрессии (опросник Бека).

Результаты

У больных с ПГБ отмечали высокую интенсивность головной боли (средний результат по ВАШ составил 8 баллов), более высокие показатели по

тревоге (тенденция к достоверности) и депрессии (достоверно) при сравнении со здоровыми добровольцами. Большинство больных с ПГБ имели недостоверные тесты ММИЛ по шкале F, чего не наблюдалось в контрольной группе здоровых, поэтому сравнительный анализ этих групп был невозможен. Все нейрофизиологические показатели и в частности НФРИ достоверно не отличались от контроля.

Заключение

В предыдущих исследованиях показано снижение коэффициента боли (НФРИ) у пациентов

с ГБН (Г.Г. Торопина, 2004; Е.Г. Филатова и Н.В. Латышева, 2008). В нашем исследовании мы не выявили различий по этому показателю, при том что интенсивность боли была высокая и показатели эмоционального статуса (депрессия и тревога) были также высокими. Это позволяет предположить, что у больных с ПГБ выраженный болевой синдром обеспечивают иные нейрофизиологические механизмы. Возможно, дальнейшие исследования на большем материале сделают эти данные более очевидными.

Последствия боевого стресса и хроническая боль у ветеранов

М.Н. Торгашов, А.И. Пальцев

Введение. Многие исследования показали, что боль — одна из физических проблем, о которой наиболее часто сообщают люди с посттравматическими стрессовыми расстройствами (ПТСР). Доминирующими механизмами формирования хронической боли (ХБ) является дезинтеграция процессов проведения и контроля боли на уровне церебральных структур. Целью нашего исследования являлось изучение особенностей ХБ у ветеранов боевых действий с ПТСР.

Материалы и методы. Исследование проведено среди ветеранов боевых действий, поступивших на лечение в медико-психологический центр госпиталя. В нашем исследовании принял участие 161 ветеран. Всем пациентам проводилось клинико-неврологическое обследование с применением дополнительных методов исследования: опросник боли Mc’Gill, оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), опросник депрессивности А.Бека, опросник травматического стресса И.О. Котенёва.

Результаты. ХБ присутствовали у 60,3% ветеранов. Интенсивность ХБ по ВАШ в баллах была от $55,6 \pm 3,2$ до $60,7 \pm 4,7$. Проведенный подсчет в баллах показал, что показатель ПТСР составил $65,5 \pm$

0,95 баллов. У ветеранов ПТСР чаще было с умеренной (29,2%) и выраженной симптоматикой (36%). В 57,1% случаев были диагностированы оба патологических состояния: ХБ и ПТСР. Полученные ранения и травмы утяжеляли течение ХБ и ПТСР. Тяжесть полученных травм коррелировала с хроническим головными болями ($r = 0,22$) и болями в нижней части спины ($r = 0,21$), ухудшая психологический компонент качества жизни ($p < 0,05$).

Заключение. Нарушение интегративного контроля ЦНС приводит к формированию нейросоматической патологии. В результате складывается замкнутая многоуровневая патологическая система с первичным звеном в ЦНС. ХБ у ветеранов боевых действий имеют неоднозначную природу. Если вначале включается первичный невропатический механизм возникновения боли, чаще как следствие полученных травм и ранений, в последующем большую роль играет психогенный фактор. Перенесенный боевой стресс способствует развитию психических нарушений, которые формируются или усиливаются на фоне ХБ в виде ПТСР, депрессии, тревожности, психовегетативных нарушений, усугубляя течение патологического состояния.

Диагностика спонтанной внутричерепной гипотензии

Сехвейл Салах

Спонтанная внутричерепная гипотензия (СВЧГ) характеризуется диффузной, давящей, ортостатической головной болью. Диагностика СВЧГ трудна и чаще поздняя из-за отсутствия непосредственной причины возникновения внутричерепной гипотензии, что приводит к хроническому течению заболевания. **Цель работы** — улучшение ранней диагностики СВЧГ.

Материал и методы. Нами проанализировано 18 клинических наблюдений пациентов с СВЧГ в возрасте от 26 до 55 лет. Всем больным выполнены

нейроофтальмологическое обследование, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, в том числе с контрастным усилением; 5 пациентам — ликворологическое обследование с измерением ликворного давления.

Результаты. Основной и постоянной жалобой пациентов была ортостатическая головная боль. Отмечался резко положительный симптом «встряхивания» головы (резкое встряхивание головы вправо и влево вызывает приступ головной боли или ее усиление). Данный симптом отмечал-

ся у всех пациентов анализируемой группы, имел постоянный характер. Возникновение данного симптома объясняется раздражением твердой мозговой оболочки, в том числе серповидного отростка, богатых ноцицептивными рецепторами. Кроме головной боли, имели место и другие жалобы (головокружение, тошнота, напряжение заднешейных мышц, иногда — рвота). Данный диагноз подтвержден результатами офтальмологического исследования, выявившего расширение вен сетчатки и сужение артерий, МРТ с контрастным усилением, выявившей утолщение пахименинге-

альных структур, склероз сосудистых сплетений у 12 пациентов, признаки атрофии головного мозга. Ликворологическое обследование выявило снижение ликворного давления менее 70 мм вод.ст., что объективно подтвердило наличие СВЧГ.

Заключение. Основным симптомом СВЧГ является головная боль ортостатического характера. Симптом встряхивания головы служит патогномичным признаком данного синдрома. Для подтверждения СВЧГ требуется комплексное сопоставление данных параклинического исследования, при необходимости — выполнение люмбальной пункции.

Комплексная гирудотерапия лицевых и головных болей

В.А. Савинов, М.Л. Дмитриев

Введение и цель

Лишь 25% болей лица вызваны соматическими причинами, более 75% обусловлены заболеваниями вегетативных узлов головы — ганглионитами, которые проявляются чувствительными (боль), секреторными (слезотечение, саливация, ринорея) и трофическими расстройствами, что объясняется анатомо-функциональными связями вегетативных ганглиев с соматическими нервами. Несмотря на высокие достижения современной медицины, строящей лечебную тактику на воздействии на locus morbi, в частности, с помощью новокаиновой (ультракаиновой) блокады или проведении деструкции пораженного вегетативного ганглия, прогрессирование патологического процесса происходит более чем у половины больных. Более эффективным и рациональным в этиопатогенетическом плане является воздействие на ганглиониты медицинской пиявкой и с помощью восстановления местной иммунной защиты в очаге заболевания (интранодулярная гирудотерапия).

Методы

Проанализированы результаты гирудотерапии у 132 пациентов с множественными лицевыми и головными болями. Длительность заболевания — от 6 месяцев до 20 лет. У всех больных зафиксированы выраженные признаки ганглионитов.

Как правило, пациенты получали от 5 до 10 сеансов комплексной гирудотерапии, которые проводили 1–2 раза в неделю.

У всех без исключения пациентов терапевтический комплекс включал мануальную терапию живота, вакуумную терапию. Постановка пиявок осуществлялась с учетом локализации хронической боли, привязанной к поражению соответствующих вегетативных ганглиев лица и головы. Также пиявки приставлялись над проекциями региональных лимфатических узлов, дренирующих патологический

очаг, с введением подкожно вблизи от пиявки 0,1–0,2 мл тактивина (интранодулярная гирудотерапия). Одновременно пиявки накладывались над проекциями артерий, питающих ствол головного мозга: в синокаротидной и вертебро-базилярной зонах, на соседние отростки, кончик языка и др.

В полном объеме проводилось лечение сопутствующих заболеваний (тиреоидных дисфункций, панкреатитов, генитальных расстройств и др.), которые вносят значительный вклад в нарушение продукции нейромедиаторов, участвующих в формировании патологической алгической системы.

Результаты

Отдаленные результаты прослежены от 6 месяцев до 2 лет. У всех без исключения пациентов достигнут положительный результат: у 70% — полное исчезновение боли, у 30% — уменьшение болевых ощущений. В подавляющем большинстве случаев уменьшение интенсивности боли возникало уже на первом сеансе, т. е. под пиявкой. Параллельно с купированием хронической боли исчезала симптоматика сопутствующих заболеваний.

Заключение

Достигнутый успех, по всей видимости, объясняется тем, что в примененной методике комплексной гирудотерапии удалось добиться общей (резорбтивной) реабилитации вегетативных реакций. При этом существенная роль в устранении болевых ощущений принадлежит ликвидации местного иммунодефицита вокруг ганглионитов с помощью интранодулярной гирудотерапии. Восстановлены капиллярное кровообращение и лимфатическое дренирование, улучшению интерстициального транспорта при одновременном улучшении реологии крови в патологическом очаге. Таким образом, можно зафиксировать эффективность включения комплексной гирудотерапии в терапевтический комплекс у больных с лицевыми и головными болями.

Микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва

В.А. Балязин, В.А. Балязина, Сехвейл Салах

Микроваскулярная декомпрессия (МВД) является операцией первого выбора для хирургического лечения невралгии тройничного нерва (НТН). МВД направлена на устранение нейроваскулярного конфликта, который лежит в основе патогенеза классической НТН. Отличный результат от МВД в ближайшем послеоперационном периоде достигается у 100% больных. Несмотря на многочисленные публикации об использовании МВД как наиболее эффективного, функционального метода хирургического лечения классической НТН, продолжается широкое использование деструктивных вмешательств. При этом общеизвестен высокий процент рецидивов заболевания и не менее высокий процент ятрогенной, деафферентационной невропатии, обусловленной деструктивным вмешательством.

Цель исследования: сравнительный анализ результатов МВД у больных классической НТН и больных с той же патологией, но после деструктивных вмешательств.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения более 190 больных в возрасте от 30 до 84 лет, оперированных первично

по поводу классической НТН (1-я группа). Изучены результаты МВД у 37 пациентов в возрасте от 37 до 76 лет, ранее подвергшихся различным деструктивным операциям (ретрогассериальная радикотомия, гидротермическая деструкция узла, спиртовые блокады) (2-я группа).

Результаты. При поступлении в стационар у всех выявлена характерная клиника классической НТН. Во 2-й группе пациентов кроме этих симптомов были боли постоянного жгучего, острого характера, онемение, дизестезия и гиперпатия в зоне разрушенных тригеминальных структур. У 100% больных 1-й группы боли исчезли сразу после пробуждения от наркоза с последующей частотой рецидива ~ 1% в год. У больных 2-й группы после МВД исчезли приступы классической НТН, однако у всех сохранились имевшие место симптомы деафферентационной невропатии.

Заключение. МВД — эффективная, функциональная операция, должна быть методом первого выбора в хирургическом лечении НТН. Деструктивные операции допустимы в случаях неэффективности МВД или невозможности ее выполнения.

Особенности цефалгического синдрома у больных пожилого возраста с умеренными когнитивными нарушениями

С. Г. Бугрова, Т.В. Добролюбова

Головные боли (ГБ) — одна из наиболее частых жалоб, предъявляемых больными пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), наряду с нарушениями памяти и внимания.

Целью исследования явилась оценка ГБ у больных с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) при ДЭ.

Материалы и методы. Исследовались 538 пациентов с ДЭ. Первую группу составили 244 пациента с I стадией заболевания ($66,5 \pm 24,7$ года), 2-ю группу — 294 пациента со II стадией ($68,4 \pm 25,9$ года). Контрольную группу составили практически здоровые лица в возрасте $64,3 \pm 19,2$ года ($n = 76$). Для оценки когнитивного статуса использовалась краткая шкала оценки психических функций (MMSE) и лобная батарея тестов. По результатам нейропсихологического тестирования были выделены подгруппы с отсутствием когнитивных нарушений и с УКН. Распространенность ГБ изучалась на основании критериев диагностики Международной классификации головной боли. Тяжесть головных болей оценивалась по шкале Migrain Disability Assessment (MIDAS).

Результаты. Исследование показало, что у больных ДЭ 1-й группы наиболее распространены цервикогенные (48%) и ГБ мышечного напряжения (28%). Среди сосудистых ГБ преобладали венозные. Во 2-й группе у пациентов без когнитивных нарушений отмечался рост распространенности ГБ напряжения, сосудистых (преимущественно венозных—14,6%) и абзусных (19%) в сочетании с уменьшением цервикогенных ГБ. В подгруппе с УКН наблюдалось увеличение распространенности смешанных (15%), абзусных ГБ (31%) и психалгий (19%), уменьшение сосудистых и ГБ напряжения. При ДЭ I стадии у больных преобладали ГБ I—II степени тяжести, при ДЭ II стадии у пациентов без когнитивных нарушений — ГБ II—III степени, с УКН — ГБ II степени тяжести.

Обсуждение и выводы. Проведенное исследование показало, что при ДЭ I стадии больных беспокоили ГБ преимущественно цервикогенные и мышечного напряжения низкой или умеренной интенсивности с минимальными ограничениями повседневной активности. В группе ДЭ II стадии распространенность ГБ уменьшалась (наиболее

распространенными были смешанные ГБ, психалгии и абзусные ГБ), однако при наличии цефалгий интенсивность их была более выраженной. Снижение интенсивности ГБ в группе больных с УКН свидетельствует, по всей видимости, о влиянии когнитивной деятельности на восприятие боли и большей фиксации больных на отрицательных телесных ощущениях. Когнитивный дефицит сопровождается также в ряде случаев неадекватным приемом

анальгетиков, что ведет к росту абзусных ГБ у лиц пожилого возраста.

Таким образом, распространенность и интенсивность ГБ при ДЭ взаимосвязана с уровнем когнитивных нарушений. При усугублении когнитивных расстройств нарушается оценка восприятия болевых ощущений, растет число психалгий и абзусных ГБ. Это ведет к необходимости изменения тактики ведения больных с цефалгиями при ДЭ и УКН.

Использование зеркальной терапии для лечения фантомной боли у пациента с травматической ампутацией верхней конечности. Описание клинического случая

М.С. Выгонская, С.Е. Гак, К.Ю. Пономарева, А.Б. Данилов

Вступление

Около 50–80% людей с ампутированными конечностями страдают от фантомных болей. По данным исследований, зеркальная терапия (ЗТ) может снизить выраженность фантомных болей у таких пациентов. Однако считается, что эти данные имеют низкую доказательную базу.

Описание случая

Женщина 38 лет поступила в отделение неврологии с жалобами на стреляющие и сжимающие боли, ощущение по типу сдавления кольцом среднего пальца кисти в ампутированной конечности, а также боли в культе. Пациентка стала испытывать вышеуказанные симптомы после того, как около 1,5 лет назад перенесла травматическую ампутацию левой верхней конечности в результате дорожно-транспортного происшествия. Проводилось лечение карбамазепином, флуоксетином, прегабалином и габапентином, однако существенного улучшения состояния не отмечалось. При поступлении интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) достигала 4–5 из 10 баллов. Пациентка испытывала до 8–10 приступов фантомной боли в день, иногда эти приступы длились без перерыва и беспокоили ее в течение всего дня. Пациентке был назначен габапентин в дозе 1800 мг,

а также проводились сеансы ЗТ (по 4 сеанса в день в течение 1 недели, причем 2 сеанса выполнялись в присутствии врача и 2 самостоятельно). На фоне лечения отмечалось снижение как количества приступов (у пациентки больше не было приступов, длящихся целый день), так и интенсивности боли (3 из 10 баллов по шкале ВАШ). При выписке ей было рекомендовано продолжить лечение. Однако по некоторым причинам пациентка не проводила ЗТ в течение следующих 2 недель. После телефонного разговора с пациенткой выяснилось, что выраженность ее симптомов вновь выросла до исходного уровня.

Заключение

Так как пациентка получала комплексное лечение (лекарственное и нелекарственное), оценить эффективность ЗТ в данном случае не представляется возможным. Однако тот факт, что выраженность симптомов значительно снизилась после проведенного лечения, а после отмены ЗТ вновь выросла, позволяет предположить положительный эффект этого нелекарственного компонента у пациентки. Для оценки эффективности ЗТ в лечении больных с фантомными болями требуется проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований.

Применение методов регионарной анестезии в терапии болевых синдромов

А.В. Гнездилов, О.И. Загоруйко, Л.А. Медведева, Н.В. Самойлова

Эффективность лечебной помощи терапии болевых синдромов определяется рядом факторов.

1. Максимально быстрое начало лечения, позволяющее не только облегчить страдания больного, но также обеспечить профилактику формирования хронического болевого синдрома.

2. Терапия боли должна включать в себя не только купирование боли, но обязательное воздей-

ствие на причину ее возникновения и патогенез болевого синдрома.

3. Использование принципов интегративной медицины — фармакологических и нефармакологических способов лечебного воздействия.

4. Квалификация специалиста-альголога, включающая владение методами диагностики и терапии не только в рамках одной медицинской

специальности, но и предполагающая знания и навыки работы в области фармакологии, анестезиологии, неврологии, восточной медицины, реабилитации и др.

5. Умение наладить доверительный контакт с пациентом. Лечащий боль специалист должен владеть навыками психологической работы с больным, что особенно важно при терапии хронических болевых синдромов. Больной должен испытывать облегчение боли уже после самого первого визита к врачу.

Следуя этим принципам, мы в максимальные сжатые сроки стараемся обеспечить облегчение страданий пациента. При анализе обращений пациентов в отделение терапии болевых синдромов РНЦХ отмечено, что самую значительную часть составляют больные с болевыми синдромами опорно-двигательного аппарата, включая корешковый болевой синдром. Наиболее эффективным для купирования боли в данных условиях являются регионарные лечебные блокады, основными принципами применения которых являются:

1. Низкие концентрации местных анестетиков,

позволяющие достигать сенсорной блокады без развития моторного блока.

2. Использование в составе лечебных блокад кортикостероидных препаратов и витаминов группы В.

3. Этапность проведения лечебных блокад — переход от центральных лечебных блокад к периферическим.

4. Применение принципов восточной медицины — введение препаратов в биологически активные зоны.

Рассматривается использование блокад при различных патологических состояниях различной степени тяжести с помощью различных техник.

Доказывается необходимость сочетания лечебных блокад с направленной медикаментозной терапией и немедикаментозными лечебными воздействиями.

Таким образом, лечебные блокады рассматриваются не только как методы облегчения боли, но также как средство воздействия на механизмы ее формирования.

Выбор методов центральных сегментарных блокад при остром корешковом болевом синдроме нижних отделов спины

Д.И. Гончаров, О.И. Загоруйко, А.В. Гнездилов, Л. А. Медведева Е.Л. Долбнева

По данным экспертов ВОЗ, в развитых странах распространенность болей в нижней части спины, достигает размеров пандемии и является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. В США и странах Западной Европы она достигает 40–80%, а ежегодная заболеваемость — 5%. У некоторых пациентов боль сопровождается иррадиацией в нижние конечности, что обусловлено воспалением спинальных нервов, с формированием корешкового болевого синдрома (КБС).

Цель: определить целесообразность применения центральных сегментарных блокад при остром КБС поясничной локализации в комплексной патогенетической терапии.

Материалы и методы. Проанализированы 100 случаев лечения пациентов с острым КБС, обусловленным протрузиями или грыжами межпозвонковых дисков на уровне поясничного отдела позвоночника, подтвержденными данными МР-томографии или КТ. Пациенты разделены на 2 группы: основную и контрольную по 50 больных в каждой. Средний возраст составил $36,4 \pm 5,7$ и $38,2 \pm 5,5$ года в контрольной и основной группах соответственно. Клиническая симптоматика пациентов основной группы в 57% случаев определялась изменениями на уровне L5–S1, в 43% — L4–L5, в 32% — полисегментарное пора-

жение (L4–L5, L5–S1). В контрольной группе: 55% — L5–S1, 45% — L4–L5, полисегментарное поражение (L4–L5; L5–S1) — 35% больных. Для лечения больных контрольной группы применяли стандартную медикаментозную терапию (лорноксикам и тизанидин, витамины группы В в течении 14 дней), ношение жесткого пояса. В основной группе дополнительно выполняли эпидуральные блокады центральным и каудальным доступами. Каудальную блокаду выполняли по стандартной методике, в положении пациента лежа на животе с введением 20 мл 0,5% раствора лидокаина в сочетании с 2 мл + 5 мл (суспензия) бетаметазона. Эпидуральную блокаду центральным доступом выполняли на уровнях L3 — L4 — L5 с введением 8 мл 1% раствора лидокаина в сочетании 2 мл + 5 мл (суспензия) бетаметазона. Первую блокаду выполняли в день первичного обращения с последующим интервалом в 3–7 дней. Проводили от 1 до 4 блокад. После купиро-

1. Параметры гемодинамики при применении каудальной блокады

АД сист. мм рт.ст.	АД диаст. мм рт.ст.	АД ср. мм рт.ст.	СИ л\мин\м ²	СВ л\мин	ОПСС	ЧСС в мин	Время
120±3,1	70±1,1	77±2,1	3,4±0,1	7,4±0,31	1150±188	83±5	исход
114±2,9	64±2,8	77±2,7	3,0±0,2	6,5±0,29	1200±179	88±7	пункция
114±4,2	67±3,2	78±3,1	2,9±0,1	6,0±0,25	900±178	73±9	7-я мин
113±3,7	69±2,4	81±2,6	3,0±0,1	6,0±0,24	930±165	78±4	15-я мин
113±3,7	72±3,1	82±3,2	3,3±0,2	6,4±0,26	950±193	77±6	30-я мин

2. Параметры гемодинамики при применении эпидуральной блокады центральным доступом

АД сист. мм рт.ст.	АД диаст. мм рт.ст.	АД ср. мм рт.ст.	СИ л\мин\м ²	СВ л\мин	ОПСС	ЧСС в мин	Время
135±5,1	75±2,5	78±2,5	3,3±0,2	7,6±0,35	1225±205	81±3	исход
125±4,9	65±3,0	78±2,7	3,1±0,1	6,7±0,30	1250±189	85±6	пункция
114±4,5	65±3,2	70±3,2	2,8±0,2	6,0±0,29	950±184	73±9	7-я мин
113±3,5	60±2,5	80±2,5	3,1±0,1	6,5±0,25	925 ±171	75±4	15-я мин
118±3,7	74±3,3	82±3,3	3,0±0,2	6,4±0,26	950 ±195	77±7	30-я мин

3. Динамика параметров газообмена при применении каудальной блокады

РН	рСО ₂ мм рт.ст.	НСО ₃ - ммоль/л	ВЕ ммоль/л	Нt %	Na ммоль/л	K ммоль/л	Glu ммоль/л	Время
7,39±0,03	39,3±2,1	24,3±0,1	0,3±0,2	40,0±1,1	140,5±1,5	4,1±0,2	4,3±0,3	исход
7,41±0,01	40,5±0,5	24,3±0,1	-0,2±0,2	39,7±1,3	140,5±1,5	4,0±0,2	4,1±0,4	30-мин

4. Динамика параметров газообмена при применении эпидуральной блокады центральным доступом

РН	рСО ₂ мм рт.ст.	НСО ₃ - ммоль/л	ВЕ ммоль/л	Нt %	Na ммоль/л	K ммоль/л	Glu ммоль/л	Время
7,37±0,04	39,7±2,3	24,7±0,3	0,3±0,2	40,5±1,5	135±3,4	3,9±0,3	3,9±0,3	исход
7,43±0,02	40,5±0,5	24,1±0,1	-0,2±0,2	39,7±1,3	139,3±2,0	4,0±0,4	4,1±0,5	30-мин

вания острого КБС пациентам обеих групп проводили активную реабилитацию: иглорефлексотерапию, лечебную физкультуру, массаж. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), в соответствии с которой пациенту предлагалось отразить субъективное ощущение боли от 0 (нет боли) до

10 баллов (максимально выраженная боль). Оценку эффективности лечения проводили на 5-й и 14-й день лечения. С целью определения безопасности применения центральных сегментарных блокад нами были определены и проанализированы параметры гемодинамики (АД-диаст., АД сист., АД ср., ЧСС, СИ, СВ, ОПСС) и газообмена (РН, рСО₂, НСО₃-, ВЕ, Нt) (табл. 1, 2). Параметры гемодинамики были определены до выполнения пункции, в момент пункции, а также на 7, 15 и 30-й минуте после проведения манипуляции; параметры газообмена – до выполнения пункции и на 30-й минуте после нее (табл. 3, 4).

Результаты. На момент обращения интенсивность боли по ВАШ в контрольной группе составила 8,4±1,5 балла, в основной – 8,7±1,8 балла. К 5-му дню лечения интенсивность боли составила 4,8±0,9 и 5,7±1,2 баллов в основной и контрольной группах соответственно. К 14-му дню у пациентов основной группы сохранялись болевые ощущения низкой или умеренной интенсивности и составляли 1,5±0,5 балла по ВАШ, тогда как в контрольной группе это показатель составил 3,1±0,7 балла.

Заключение. Включение в состав комплексной терапии острого КБС пояснично-крестцовой локализации центральных сегментарных блокад позволяет редуцировать как ноцицептивный, так и нейропатический компонент боли в более сжатые сроки, а также является безопасным методом лечения.

Принципы организации клиники боли: интегративные методы диагностики и лечения

О.И. Загоруйко, А.В. Гнездилов, Л.А. Медведева, С.С. Картавенко

В 1973 г. министр здравоохранения СССР акад. Б.В. Петровский поставил перед анестезиологами Всесоюзного научного центра хирургии АМН задачу изучения возможности применения древневосточных концепций и методов врачевания, в частности акупунктуры, для обезболивания и лечения функциональных расстройств в хирургической клинике. В отделе анестезиологии для решения этой задачи была вначале выделена научная группа, которая в 1976 г. была преобразована в отделение терапии болевых синдромов под руководством проф. В.Н. Цибуляка.

Основным направлением (1976–1990 гг.), как и планировалось, было исследование возможности и целесообразности применения акупунктуры и других немедикаментозных рефлекторных методов, а также комбинированных электромедикаментозных методик в обезболивании при хирургических опера-

циях и в послеоперационном периоде. Параллельно различные варианты рефлексотерапии использовали для лечения разного рода функциональных нарушений (парез кишечника, нарушение дренажной функции бронхов и др.) и сопутствующих болевых синдромов.

Отделение быстро оправдало целесообразность своего существования благодаря четкой практической направленности в научных исследованиях. Была установлена достаточно высокая эффективность использования методов акупунктуры и электроимпульсного рефлекторного обезболивания в комбинированной анестезии при хирургических вмешательствах, а также в послеоперационном периоде. Эти методы, создавая значительную степень гипоалгезии, позволяли существенно сокращать потребность в наркотических анальгетиках без ущерба для адекватности обезболивания и, таким образом,

обеспечивали снижение медикаментозной нагрузки на организм больных. Это позволяло заметно уменьшать посленаркозную и послеоперационную депрессию у пациентов, способствовало их более ранней активизации и сокращало выраженность нарушений.

В наших работах (1990–2000 гг.) нашли отражение результаты исследований гемодинамических, нейрофизиологических, иммунологических и других показателей при использовании, как классической акупунктуры, так и интегративных методов терапии. А клинический опыт показал, что принципы подхода к лечению хронической боли значимо отличаются от терапии острой и требуют интегративного подхода с участием коллектива специалистов различных медицинских специальностей. Уже в те годы мы убедились, что хроническая боль — это самостоятельная крупномасштабная медицинская и социальная проблема.

Более чем тридцатипятилетний опыт успешного применения диагностических и комбинированных методов терапии острой и хронической боли дал основание руководству Российского научного центра хирургии РАМН образовать Научно-консультативный отдел (Клинику боли), в состав которого в качестве одного из основных структурных подразделений входит отделение терапии болевых синдромов. Важнейшим направлением деятельности отдела является помощь пациентам, страдающим хроническими болевыми синдромами. А наиболее адекватным подходом в лечении хронической боли является рациональное сочетание лекарственного лечения и немедикаментозных методов воздействия. Подобный подход позволяет добиться существенно лучших результатов при значительно меньшей фармакологической нагрузке на организм пациента за счет заметного уменьшения потребности в фармакологических анальгетиках, противовоспалительных и других лекарственных средствах.

Анализ обращаемости пациентов с головными болями в специализированную клинику боли. Возможности обезболивания

Л.А. Медведева, О.И. Загоруйко, А.В. Гнездилов, Н.В. Самойлова

Целью нашего исследования было изучение распространенности головных болей среди пациентов, обратившихся в специализированную Клинику боли ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН.

Эпидемиология головной боли. Эпидемиологическое исследование проводилось методом опроса всех пациентов, обратившихся в период с сентября 2011 по октябрь 2012 г., с жалобами на боль в специализированное отделение терапии боли при многопрофильной клинике. Исследование носило стандартизованный характер, что было достигнуто применением специально разработанного в отделении опросника боли. Диагноз устанавливался согласно критериям Международной классификации головных и лицевых болей и подтверждался клиническим осмотром и параклиническими исследованиями. За период наблюдения в клинику обратилось 2354 пациента с жалобами на боли различной локализации. Среди них пациентов с головными болями — 798, что составило 33,9% среди всех болевых синдромов.

Среди всех цефалгий доминировали первичные головные боли: больных с головными болями напряжения было 369 (46,2%), из них 114 (14,3%) с эпизодическими головными болями напряжения и 255 (31,9%) — с хроническими; мигрень имела место у 133 (16,7%), а кластерная головная боль у 3 (0,4%) пациентов. Вторичные головные боли были диагностированы у 293 (36,7%) больных. Наиболее часто среди вторичных головных болей (в

17,3% случаев, у 138 человек) встречались боли, обусловленные патологией на уровне шейного отдела позвоночника, а также головные боли, обусловленные сосудистыми заболеваниями (в 11,5%, у 92 пациентов). У 34 (4,3%) пациентов боль была обусловлена дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов, а у 29 (3,6%) — патологией периферических нервов червикокрышной области: у 11 (1,4%) — поражением затылочного, а у 18 (2,3%) — тригеминального нервов); 179 (22,4%) обследованных имели абзусный фактор головной боли. Основные социодемографические показатели исследуемых больных представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов с головными болями

Показатель	Возраст, лет							Всего, n (%)
	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	Старше 70	
Женщин, n (%)	25 (3,1%)	57 (7,1%)	156 (19,6%)	179 (22,4%)	107 (13,4%)	39 (4,9%)	60 (7,5%)	623 (78%)
Мужчин, n (%)	9 (1,1%)	15 (1,9%)	41 (5,1%)	22 (2,8%)	46 (5,8%)	28 (3,5%)	14 (1,8%)	175 (22%)

Интенсивность головной боли варьировала от 4 до 10 баллов по визуальной аналоговой шкале и была достоверно выше у женщин ($6,7 \pm 1,7$ у женщин и $4,8 \pm 1,5$ у мужчин, $p=0,04$). Длительность заболевания также была большей среди женщин ($5,8 \pm 2,7$ года), по сравнению с мужчинами ($2,9 \pm 1,3$ года), $p=0,03$. До-

Таблица 2. Уровень образования пациентов с головными болями

Показатель	Образование			
	Начальное	Среднее	Незаконченное высшее	Высшее
Женщин, n (%)	6 (0,7%)	184 (23%)	23 (2,9%)	410 (51,4%)
Мужчин, n (%)	—	98 (12,3%)	14 (1,8%)	63 (7,9%)
Всего, n (%)	6 (0,7%)	282 (35,3%)	37 (4,7%)	473 (59,3%)

стоверных различий в длительности отдельных пароксизмов головной боли не установлено.

Распределение факторов, уменьшающих интенсивность головной боли, в исследуемой группе было следующим: прием простых или комбинированных анальгетиков — у 82,4%, массаж — у 43,1%, мануальная терапия — у 24,8%, покой и сон — у 17,3%, прием гипотензивных препаратов — у 12,5%, седативных лекарственных средств — у 8,7%, лечебная физкультура — у 6,4%.

Возможности терапии головной боли в условиях специализированного отделения. Развитие фармако-

логической индустрии и новых медицинских технологий определяют в настоящее время основные направления научной и практической деятельности современной медицины. Однако увеличение продолжительности жизни человека отнюдь не всегда сопровождается улучшением ее качества. Нередко пациенты вынуждены пожизненно применять медикаменты, поскольку болезнь может принимать хронический характер, а попытка отказа от их использования резко обостряет течение заболевания. В полной мере это относится к хроническим болевым синдромам. Однако длительный прием анальгетиков и других фармакологических препаратов, используемых для их лечения, нередко сопровождается различными осложнениями, побочными эффектами, возникновением лекарственной аллергии. Кроме того, фармакологическое обезболивание нередко бывает малоэффективным. Поэтому наряду с совершенствованием медицинских технологий и фармакотерапии, второе рождение переживают методы традиционной медицины. Именно в разумном сочетании этих составляющих может быть найден путь к терапии хронических болевых синдромов.

История неврологии

Джеймс Рамсей Хант (1874–1937)

Джеймс Рамсей Хант (1874–1937) был известным американским неврологом начала XX века. Он работал в эпоху, когда неврология только выделялась в отдельную дисциплину. Его имя сегодня носят несколько неврологических заболеваний, включая герпетическое поражение узла колена и заболевание, характеризующееся миоклонической атаксией.

Хант родился в 1874 г. в Филадельфии. Большую часть своего детства он провел на ферме в Пенсильвании. После получения медицинского диплома в 1893 г. в Университете Пенсильвании Хант использовал возможность сопровождать богатого пациента в качестве его личного врача в поездках по всему миру. Затем Хант изучал медицину и патологию в Европе в течение 3 лет. После возвращения в США в 1900 г. он начал работать в Корнуоллском университете под руководством профессора Чарльза Дана, с которым они стали хорошими друзьями. Вскоре после этого Хант написал ставшую классической работу о герпетическом поражении узла ко-

Поготовила к.м.н. *Н.В. Латышева*

ленца. В этот период Хант также активно занимался частной практикой.

В 1909 г. Рамсей Хант был избран президентом Нью-Йоркского неврологического общества. Через год он перешел в Нью-Йоркский Институт неврологии и Колумбийский университет, где и проработал все оставшиеся годы. С 1910 по 1924 г. Хант руководил поликлиникой и работал в должности доцента. В 1920 г. он был избран президентом Американской неврологической ассоциации. Через 4 года Рамсей Хант стал профессором неврологии, а в 1930 г. получил звание профессора. За период с 1903 по 1937 г. он опубликовал 110 статей и выступал в качестве консультанта по неврологии во многих больницах Нью-Йорка. На протяжении этих 34 лет он также вел записи обо всех частных пациентах, которые приходили к нему на прием. В этих книгах собраны записи о 5019 пациентах и рисунки, сделанные Хантом. На многих своих рисунках Хант изображал распространение чувствительных нарушений при повреждении различных периферических нервов.

В 1907 г. Хант опубликовал свою работу о поражении узла коленца, которое позже было названо синдромом Рамсея Ханта. Первая пациентка с этим заболеванием, 66-летняя женщина, обратилась к Ханту в 1904 г. В своей публикации Хант описал двух своих пациентов и привел обзор 56 опубликованных в литературе случаев. В этой публикации Хант впервые объединил разные виды таких поражений. Кроме того, в этой публикации было показано, что лицевой нерв, аналогично тройничному, является смешанным и содержит двигательные и чувствительные волокна.

Хант также внес свой вклад в изучение области двигательных расстройств и паркинсонизма. Он показал, что подтип паркинсонизма, который он наблюдал у детей, был ассоциирован с патологическими изменениями в базальных ганглиях. Хант впервые описал и некоторые другие двигательные

расстройства. В 1921 г. к нему обратилась 15-летняя девочка, которая страдала судорожными приступами в ночное время. Кроме этого, у девочки выявлялись подергивания в мышцах и нарушение координации. В 1922 г. Хант опубликовал описание этого и трех аналогичных случаев и назвал это расстройство «миоклоническая мозжечковая диссинергия», которая в настоящее время называется синдромом Рамсея Ханта.

В личном общении Рамсей Хант был спокойным и ненавязчивым, при этом интересным собеседником и рассказчиком, обладающим замечательным чувством юмора. Он любил проводить время на воздухе и с удовольствием посвящал свое свободное время прогулкам в лесу со своими собаками.

После смерти Ханта (1937) было признано, что «его клинические работы сделали его наиболее выдающимся классическим неврологом Америки».

Новости из Интернета

Подготовила к.м.н. *Н.В. Латышева*

FDA одобрила применение перампанеля при парциальных припадках

FDA объявила об одобрении использования перампанеля в таблетированной форме (Фикомпа) для лечения парциальных припадков у пациентов с эпилепсией старше 12 лет. Одобрение было получено после завершения 3 клинических испытаний в рамках программы EXPLORE, в которых было продемонстрировано улучшение контроля над судорогами в группе перампанеля. Первый в своем классе препарат является высокоселективным неконкурентным антагонистом AMPA-рецептора глутамата.

Наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, сонливость, утомляемость, раздражительность, падения, повышение массы тела, нарушения походки, тревога, дизартрия, агрессия и гиперсомния. В инструкции по применению будет содержаться предупреждение о возможности развития раздражительности, агрессии, гнева, эйфории и других симптомов.

<http://www.medscape.com/viewarticle/773039>

Высокий риск возврата симптомов после отмены рисперидона при болезни Альцгеймера

По данным нового исследования, у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) симптомы психоза и агрессии, уменьшающиеся на фоне приема рисперидона, могут возвратиться после отмены препарата.

180 пациентов с БА и симптомами психоза или агрессии получали рисперидон в средней дозе 0,97 мг/кг в сутки в течение 16 недель. У 112 пациентов отмечался ответ на терапию рисперидоном. 110 таких пациентов были рандомизированы в 3 группы: продолжение приема рисперидона в течение 32 недель (группа 1), прием рисперидона в течение 16 недель,

затем прием плацебо в течение 16 недель (группа 2) или прием плацебо в течение 32 недель (группа 3). В течение первых 16 недель после рандомизации частота возврата психотических симптомов была выше в группе плацебо. На протяжении последующих 16 недель частота возврата была выше в группе 2 по сравнению с группой 1. Результаты показали значительный риск возврата симптоматики после отмены препарата, но этот риск нужно соотносить с риском побочных эффектов в случае продолжения приема нейрореплетика.

<http://www.bioportfolio.com/news/article/1205164>

Экулизумаб значительно снижает частоту обострений оптикомиелита

Прием экулизумаба, препарата моноклональных антител, ингибирующего расщепление C5-компонента комплемента, приводит к значительному снижению частоты обострений оптикомиелита (ОМ) у пациентов с агрессивным течением заболевания.

Пациенты получали экулизумаб в дозе 600 мг в неделю в течение 4 недель, 900 мг в неделю на 5-й неделе и затем 900 мг каждые 2 недели на протяжении 48 недель. До начала исследования у пациентов произошло в среднем 3 обострения ОМ. Во время терапии у 12 из 14 пациентов обострения не возобновлялись, а уровень инвалидизации по шкале EDSS снизился с 4,3 до 3,5 балла. После отмены экулизумаба обострения возобновились.

Была отмечена хорошая переносимость препарата. Кроме 1 случая менингококкового сепсиса, остальные побочные эффекты были мягкими и включали головную боль, тошноту, головокружение, кашель, диарею, боли в животе и сыпь.

<http://eyewiretoday.com/view.asp?20121017>

Лечение от бесплодия повышает активность рассеянного склероза

Результаты небольшого проспективного исследования показывают, что в случае использования методов искусственного оплодотворения у пациенток с рассеянным склерозом (РС) наблюдается значительное повышение активности заболевания.

В ходе исследования был проведен анализ клинических, радиологических и иммунологических данных у 16 пациенток с ремитирующей формой РС, которым было проведено 26 попыток искусственного оплодотворения. Пациентки не получили иммуномодуляторы на момент начала исследования.

У 75% пациенток наблюдалось обострение заболевания после лечения. Обострения РС в течение 3 месяцев были отмечены после 58% циклов лечения. Кроме того, применение вспомогательных репродуктивных технологий приводило к 7-кратному повышению риска обострения РС и 9-кратному повышению активности РС по данным МРТ.

Иммунологические механизмы, лежащие в основе обострения РС, могут включать повышение синтеза провоспалительных цитокинов, гамма-интерферона и трансформацию фактора роста бета-CD4+Т-клетками под воздействием гонадотропин-рилизинг-гормона, повышение продукции антител к миелину и другие факторы.

Пациенток, планирующих искусственное оплодотворение, необходимо предупреждать о возможности повышения активности РС.

http://www.eurekalert.org/pub_releases/2012-10/w-itm092812.php

Использование вагинального кольца при мигрени с аурой

Многим женщинам запрещается использование комбинированных гормональных контрацептивов в случае наличия мигрени с аурой вследствие повышения риска ишемического инсульта. В процессе эволюции низкодозированных комбинированных гормональных контрацептивов появились препараты, которые приводят к более низкому уровню эстрогенов, чем уровни, достигаемые во время естественного менструального цикла. Кроме того, постоянное применение таких препаратов позволит избежать снижения уровня эстрогена во время менструации, что приведет к исчезновению менструальных приступов мигрени.

В исследовании приняли участие женщины, страдающие мигренью с аурой и менструально-ассоциированной мигренью, которые использовали вагинальное кольцо с содержанием 0,120 мг этоногестрела/15 мкг этинилэстрадиола. На протяжении 8 месяцев наблюдения было продемонстрировано 13-кратное снижение среднего числа возникновения аур в группе. Ни у одной из женщин не было отмечено учащения аур. У 91,3% женщин прекратились менструальные приступы мигрени.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1526-4610.2012.02211.x/abstract>

TOWER: прием терифлуномида приводит к уменьшению числа обострений и уровня инвалидизации при рассеянном склерозе

Окончательные результаты испытания III фазы по сравнению двух доз терифлуномида, 14 мг/сут и 7 мг/сут, с плацебо у пациентов с ремитирующей формой рассеянного склероза (РС) подтвердили значительное снижение ежегодного числа обострений в случае приема препарата в дозе 14 мг/сут. Терифлуноמיד для перорального приема снижает пролиферацию Т- и В-клеток при сохранении функций гематопоэтических клеток и Т-клеток памяти.

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом испытании TOWER приняли участие 1169 пациентов с ремитирующей формой РС. Наблюдение за пациентами проводилось на протяжении от 48 до 173 недель. В среднем длительность приема терифлуномида составила 18 месяцев. В группе терифлуномида наблюдалось уменьшение ежегодного числа обострений на 36,3%. Общее число побочных эффектов было равномерно распределено в 3 группах исследования.

<http://emednews.org/tower-teriflunomide-reduces-relapse-and-disability-in-ms-6270>

Диета, богатая ликопином, может снизить риск инсульта

По данным финского популяционного исследования, диета, богатая ликопином, содержащимся в томатах, может снижать риск инсульта у мужчин.

Было показано, что у мужчин с более высоким содержанием ликопина в плазме снижается риск инсульта на ближайшие 10 лет.

Ликопин является мощным антиоксидантом, предотвращающим модификацию липидов низкой плотности (ЛНП).

В исследовании принял участие 1031 мужчина в возрасте от 46 до 65 лет. После коррекции на возраст, индекс массы тела, уровень артериального давления, курение, уровень ЛНП, наличие сахарного диабета и инсульта в анамнезе было показано, что у мужчин, у которых концентрация ликопина в крови находилась в верхнем quartile (> 0,22 мкмоль/л), риск инсульта был значительно ниже по сравнению с мужчинами, уровень ликопина у которых не достигал 0,03 мкмоль/л. Результаты подтверждают рекомендации по употреблению более 5 порций фруктов и овощей в день.

<http://www.medscape.com/viewarticle/772310>

Дулоксетин превосходит прегабалин в лечении диабетической невропатии

В ходе самого крупного исследования в области лечения диабетической полиневропатии (ДПНП) было показано, что применение дулоксетина обеспечивает более стабильный уровень анальгезии по сравнению с прегабалином у пациентов, резистентных к терапии. Комбинированная терапия 2 препаратами не обладает более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией, однако безопасна, эффективна и хорошо переносится.

В начале испытания пациенты были разделены на 2 группы: 401 пациент получал половину дозы дулоксетина в течение 1 недели, затем полную дозу дулоксетина (60 мг) в течение 8 недель, и 403 пациента получали половину дозу прегабалина в течение 1 недели, а затем полную дозу (300 мг) прегабалина на протяжении 7 недель.

339 пациентам, не ответившим на терапию, доза препарата была увеличена вдвое либо был добавлен второй препарат в полной дозе на 7 недель.

В начальной фазе испытания в группе дулоксетина было достигнуто достоверно более выраженное облегчение боли. В начальном периоде исследования в группе дулоксетина достоверное облегчение боли как минимум на 30% было достигнуто у большего числа пациентов по сравнению с группой прегабалина (52% и 36,9% соответственно), на 50% — у 40,3% и 27,8% пациентов соответственно.

Было также показано, что нет разницы в эффективности комбинированной терапии 2 препаратами и приемом одного из препаратов в высокой дозе через 8 недель у пациентов, не ответивших на первоначальную терапию. Препараты обладают сходным профилем безопасности и переносимости.

<http://www.reviewofendo.com>