

как синдромы компрессионного поражения пояснично-крестцовых корешков и рефлекторные: миофасциальные, мышечно-тонические, поражение связочно-го и суставного аппарата позвоночника. Наиболее часто в клинической практике встречаются рефлекторные болевые синдромы. Особенностью болевых синдромов при изменениях поясничного отдела позвоночника является сочетание рефлекторных мышечно-тонических и миофасциальных синдромов с изменениями в эмоциональной сфере, способствующих хронизации состояния. С этой точки зрения типология болей в спине с подразделением их на специфические (когда боли в спине являются следствием серьезной патологии), неспецифические (суставно-мышечные) и радикулопатии крайне целесообразна, поскольку позволяет определять диагностическую концепцию болевого синдрома даже врачу общей практики.

Подходы к лечению неспецифических болей в спине включают перечень препаратов от простых или комбинированных анальгетиков до оперативного вмешательства. Препаратами первого ряда в этом перечне являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), представляющие собой гетерогенную группу, в которую входит не менее ста веществ, относящихся к нескольким основным химическим группам (производные салициловой, индоловой, пропиононовой, гетероарилуксусной, эноликовой кислот). К сожалению, «химическая» классификация мало полезна для прогнозирования как клинической эффективности, так и выраженности различных побочных эффектов препаратов.

Непрекращающиеся исследования в области синтеза новых НПВС связаны именно с неудовлетворенностью критерием отношения риск/польза при их использовании. В целом число пациентов, у которых отмечаются побочные эффекты, достигает 25%, в то время как у 5% пациентов могут развиваться опасные для жизни осложнения. Закономерность их появления обусловлена механизмом действия НПВС. Механизм действия НПВС состоит в ингибировании ЦОГ — ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов. В настоящее время выделено два изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 является структурным ферментом, постоянно присутствующим в большинстве тканей, участвуя в регуляции множества физиологических процессов. ЦОГ-2

в норме в большинстве тканей не присутствует, ее экспрессия увеличивается на фоне воспаления, приводя к повышению уровня провоспалительных субстанций (простагландины групп P и I). Именно ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной, анальгетической активности, а ингибирование ЦОГ-1 — как механизм развития большинства побочных эффектов. Кроме того, имеются экспериментальные исследования, показавшие, что ЦОГ-2-ингибиторы обладают центральным действием, проявляющимся подавлением развития центральной сенситизации.

На сегодняшний день наиболее известным селективным ЦОГ-2-ингибитором в инъекционной форме является мелоксикам (Мовалис). Результаты клинического применения этого препарата свидетельствуют о достаточной низкой частоте развития побочных гастроэнтерологических осложнений и достаточной эффективности в лечении люмбагоишиалгического синдрома.

Исходя из известных данных, нами было проведено двухэтапное исследование эффективности Мовалиса при хронических рецидивирующих болях в спине. Первый этап включал анализ результатов ступенчатого курсового лечения (инъекции и последующий пероральный прием 15 мг мелоксикама), второй — анализ интенсивности, частоты и длительности болевого синдрома в течение последующих двух лет.

Материал и методы

Исследование проводилось в пяти российских регионах. Обследованы 767 пациентов в возрасте $49,0 \pm 13,5$ лет, среди которых было 57,4% женщин и 42,6% мужчин. В исследование не включались пациенты, имеющие повышенную чувствительность к препаратам группы НПВС, язвенную болезнь в стадии обострения, почечную или печеночную недостаточность, нарушения гемостаза или применяющие антикоагулянты, беременные или кормящие грудью.

В результате обследования у 571 (74,4%) пациента выявлена клиническая картина люмбагоишиалгического синдрома (доминирование мышечно-суставного синдрома), у 193 (25,2%) пациентов — признаки радикулопатии (чувствительные расстройства корешкового типа, мышечная слабость, изменение рефлексов), с другой патологией, в картине которой наблюдался люмбагоишиалгический синдром — 3 (0,4%) пациента. Средняя длительность заболевания — $45,2 \pm 75,3$ месяца, средняя длительность обострения — $1,0 \pm 1,5$ месяца.

Структура исследования включала оценку исходного состояния пациентов по показателям: спонтанная боль, боль при движении, степень ограничения двигательной функции (каждый показатель по 10-балльной шкале). В соответствии с протоколом исследования оценка тех же показателей производилась через час после 1-й внутримышечной инъекции 15 мг мелоксикама (1-й визит) и 3-й инъекции препарата (2-й визит), которые делались в течение 3 дней. Те же показатели оценивались в конце второй или третьей-четвертой недели перорального применения препарата в дозе 15 мг (3-й визит). Конкретный срок лечения при пероральном применении препарата определялся на основании клинических критериев, исходя из желания достичь максимального эффекта у каждого конкретного пациента. Полученные изменения показателей регистрировались в протоколе, в котором отражались также анамнестические данные, характеристики физического обследования и затем обрабатывались статистически. Больным проводили и постизометрическую релаксацию, вакуумный и ручной массаж, лечебную физкультуру, блокаду местными

анестетиками триггерных зон, вовлеченных в болевой процесс мышц.

Целесообразность формирования контрольной группы нивелировалась предшествующим опытом применения НПВС. Из 767 обследованных 361 (47%) пациент принимал ранее какой-либо из НПВС, применение которых было прекращено по одной из следующих причин: 8,3% отмечали наличие побочных эффектов, 35,5% — отсутствие ожидаемого эффекта, 5,7% указывали другие причины, в том числе финансовые.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице.

На фоне курсового лечения хотя бы одно из побочных явлений отмечено у 36 (4,7%) пациентов, однако их появление в ряде случаев носило характер субъективных ощущений и прямым образом связать его с проводимой терапией не представлялось возможным.

Результаты эффективности лечения подвергались оценке со стороны как исследователей, так и пациентов. Исследовательской группой эффективность лечения Мовалисом оценена следующим образом: очень хорошая — 41%; хорошая — 50,6%; удовлетворительная — 6,7%; плохая — 1,7%. В оценке эффективности лечения пациентом рубрика «очень хорошая» не использовалась. Как хороший эффект лечения отметили 78,0% пациентов; удовлетворительный — 20,5%; неудовлетворительный — 1,5%.

Во втором этапе исследования приняли участие 362 пациента, ранее наблюдавшихся по описанному выше протоколу, средний возраст которых был $51,5 \pm 14,3$ года, сопоставимые по половому составу. С диагнозом люмбагоишиалгии — 88,4%, радикулопатии — 11,6%.

Результаты опроса пациентов показали, что частота, длительность и интенсивность болевого синдрома в последующие два года после курса лечения Мовалисом (повторный курс провели 31 пациенту) снизились в среднем на 50% независимо от клинического доминирования люмбагоишиалгического синдрома или радикулопатии (рис.).

Подобный отдаленный результат можно было бы объяснить возможностью проникновения ингибиторов ЦОГ-2 через гематоэнцефалический барьер и воздействием на центральные системы обеспечения болевого синдрома, способностью снижать уровень депрессии либо влиять на центральные системы «болевого» памяти, что подтверждено пока только в экспериментальных работах. Реализация такого воздействия представляется связанной с системой так называемого нейроматрикса, то есть с церебральной пространственной нейрональной организацией, содержащей сенсорный образ тела. Клиническими моделями такой системы являются фантомные боли в ампутированной конечности и боли в ногах у пациентов с параличом при полном травматическом разрыве спинного мозга.

Таким образом, представленные результаты исследования показали достаточную эффективность инъекционной формы ингибитора ЦОГ-2 — Мовалиса, закрепленную последующим пероральным применением препарата, который оказался эффективным и безопасным в комплексной терапии болей в спине, обусловленных мышечно-тоническим, миофасциальным синдромом или компрессионной радикулопатией. Причем эффективность курсового лечения пролонгировалась в последующие годы, что подчеркивает вероятное воздействие Мовалиса на центральные механизмы болевого синдрома, определяющее устойчивость положительного результата лечения.

Статья напечатана в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

«Фарматека», № 6, 2012 г.

Неврология • Новости

Новый нейропротектор снижает риск инсульта при закрытии аневризмы

Экспериментальный препарат NA-1 (NoNO Inc., Канада) за последние 20 лет стал первым нейропротектором, продемонстрировавшим способность улучшать исходы ишемического инсульта, — в исследовании II фазы он уменьшал частоту ятрогенных эмболических инсультов у пациентов, подвергающихся эндоваскулярному закрытию разорвавшейся или неразорвавшейся внутричерепной аневризмы. Безопасность препарата была расценена как хорошая.

NA-1, также известный как Tai-NR2B9c, является ингибитором PSD-5 — постсинаптического скаффолдингового белка, связывающего глутаматные рецепторы NMDA (N-метил-D-аспартата) с нейротоксическими сигнальными путями. NA-1 прерывает эту связь и уменьшает повреждение при инсульте.

В исследовании ENACT (Evaluating Neuroprotection in Aneurysm Coiling Therapy) приняли участие 197 пациентов в возрасте 18 лет и старше, получавших эндоваскулярное лечение аневризмы в одной из 14 клиник Канады и США. Больных рандомизировали для внутривенного введения NA-1 или физиологического раствора (плацебо) в конце процедуры закрытия аневризмы. Первичными исходами были безопасность, а также количество и объем новых ишемических инсультов, верифицированных с помощью магнитно-резонансной томографии через 12-95 ч после вмешательства.

По сравнению с плацебо у пациентов, получавших NA-1, было меньше новых мозговых инфарктов по данным как диффузионно-взвешенной MPT (отношение шансов — 0,53), так и FLAIR-MPT (ОШ 0,59).

По объему ишемического повреждения группы в целом не различались. Однако анализ отдельных подгрупп показал, что у пациентов с разорвавшейся аневризмой, получавших NA-1, объем новых инфарктов был меньше, а 30-дневная оценка по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) — лучше, чем у больных с разорвавшейся аневризмой, которым вводили плацебо. Кроме того, в группе NA-1 наблюдалась тенденция к лучшему функциональному исходу через 30 дней после вмешательства (оценка по модифицированной шкале Rankin 0-2).

Умерли три пациента: 1 больной в группе NA-1 на 3-й день от геморрагического шока, вызванного ретроперитонеальной гематомой, осложнившей пункцию паховой артерии, и 2 больных в группе плацебо (1 на 11-й день и 1 — на 13-й день) вследствие неврологических осложнений разрыва аневризмы во время процедуры закрытия.

Введение NA-1 не ассоциировалось с тяжелыми побочными эффектами; 2 случая незначительных побочных эффектов представляли собой транзиторную гипотензию, разрешившуюся в пределах нескольких минут.

Учитывая положительные результаты ENACT, планируется инициировать новое исследование, в которое будут включаться пациенты с острым ишемическим инсультом из общей популяции. Кроме того, препарат NA-1 будет изучаться у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам на сонных артериях, открытым операциям на сердце и другим инвазивным процедурам, связанным с высоким риском повреждения головного мозга.

Авторы отмечают, что хорошие результаты для NA-1 подтверждают целесообразность продолжения изучения двух других нейропротекторов со схожим механизмом действия — поглителя свободных радикалов эдравона и антагониста рецептороперируемых кальциевых каналов гинсенозида-Rd. В небольших плацебо-контролируемых исследованиях оба препарата продемонстрировали эффективность при назначении в пределах 72 ч от появления симптомов ишемического инсульта. Все три новых нейропротектора относятся к группе так называемых черновых препаратов (англ. dirty drugs), на разных уровнях прерывающих ишемический каскад клеточной смерти.

Hill M.D. et al. Safety and efficacy of NA-1 in patients with iatrogenic stroke after endovascular aneurysm repair (ENACT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet Neurology*. Опубликовано онлайн 8 октября 2012 г.

Подготовил Алексей Терещенко

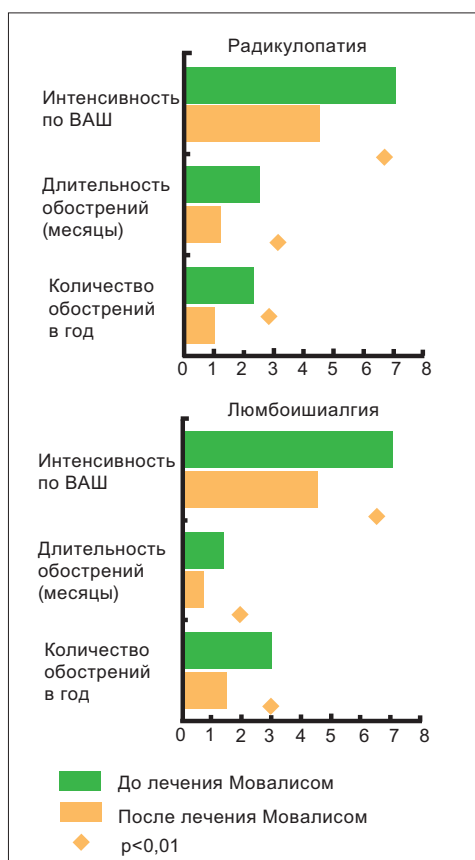


Рис. Результаты катamnестического опроса