

Новые возможности метаболической терапии

По материалам XIII Международной конференции «Актуальные

Патология периферической нервной системы составляет около 50% в структуре нервных болезней. Она характеризуется широким спектром клинических проявлений (различают около 250 вариантов течения заболеваний) и многообразием этиопатогенетических форм (известно около 100 факторов, которые вызывают патологию периферических нервов). Высокая актуальность данной проблемы обусловлена еще и тем, что примерно в половине случаев причина заболевания остается неясной не только на уровне поликлинического звена, но и после обследования больных в специализированных стационарах (Л.А. Дзяк, 2011). В рамках спутникового симпозиума компании «Никомед» ведущие украинские неврологи обсуждали вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний периферической нервной системы, в частности делились опытом нейрометаболической терапии у пациентов с нейропатиями различного генеза.

Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк рассмотрела структурно-функциональные особенности поражений периферической нервной системы.



— Особенности поражения периферической нервной системы (ПНС) определяются прежде всего структурно-функциональной организацией ее основных отделов — черепно-мозговых нервов, корешков спинного мозга (вентральных и дорзальных), нервных сплетений и периферических нервов. Функция ПНС состоит, в первую очередь, в проведении нервных импульсов от всех экстеро- и интерорецепторов в сегментарный аппарат спинного мозга и соответствующие образования головного мозга, во-вторых — в адресной реализации регулирующих и управляющих нервных импульсов от структур центральной нервной системы (ЦНС). При этом различные участки ПНС функционально неравнозначны относительно направленности импульсации. Основным структурным элементом, определяющим особенности поражения ПНС и репаративных процессов в ней, является аксон нейрона. Важная и наиболее уязвимая задача периферического нейрона — поддержание аксонального транспорта (аксоплазматического тока) для обеспечения функционального единства клетки, синтеза нейромедиаторов и осуществления синаптической передачи. Еще одна особенность строения ПНС — миелиновая оболочка аксона, которая образована шванновскими клетками и прерывается промежутками — перехватами Ранвье. В отличие от проводящих путей ЦНС каждый сегмент периферического нервного волокна образуется отдельной шванновской клеткой, что создает более благоприятные условия для ремиелинизации пораженных волокон. Потенциал действия в миелинизированных нервных волокнах передается от одного перехвата Ранвье к другому, обуславливая скачкообразное проведение. Демиелинизация мембраны аксона только в зонах перехватов Ранвье позволяет экономить энергию и увеличивает скорость проведения импульса примерно в 50 раз, чем объясняется быстрое вовлечение миелинизированных волокон в передачу патологических импульсов при заболеваниях ПНС.

Особенности поражения и репарации ПНС обусловлены также строением периферических нервов, которые являются гетерогенными в морфофункциональном отношении структурами со сложными взаимоотношениями между невральным, глиальным и соединительнотканым компонентами. Периферический нерв имеет три собственных оболочки. Эпиневрий связывает отдельные пучки нервных волокон в единый нервный ствол, покрывая его снаружи. Периневрий отделяет один пучок от другого. Эндоневрий осуществляет функции гематоневрального барьера и в связи с обилием сосудистых коллатералей обеспечивает устойчивость нервных волокон к ишемии. Все три оболочки защищают аксоны от механических повреждений,

в процессе регенерации определяют направление роста аксонов, а фибробласты, которые находятся в эндоневрии, стимулируют регенерацию поврежденных нервных волокон.

Периферические нервные волокна классифицируются по типу строения и характеристикам проведения импульса. При анализе клинической картины заболевания ПНС целесообразно учитывать характеристики волокон, которые составляют периферический нерв. Двигательные нарушения связаны с повреждением миелинизированных А α -волокон, которые образуются аксонами α -мотонейронов со скоростью проведения импульса 50-120 м/с, а также А γ -волокон, состоящих из аксонов γ -мотонейронов интрафузальной иннервации со скоростью проведения 10-50 м/с. Сенсорные нарушения обусловлены поражением трех типов волокон:

— А α (миелинизированные) со скоростью проведения импульса 50-120 м/с — обеспечивают глубокую, тактильную чувствительность;

— А β (миелинизированные) со скоростью проведения 25-70 м/с — глубокая, вибрационная чувствительность;

— А δ (слабомиелинизированные) со скоростью проведения 3-30 м/с — проводники тактильной, болевой, температурной чувствительности (восприятие холода).

Выявлена роль отдельных типов афферентных нервных волокон в восприятии боли. Слабомиелинизированные А δ -волокна опосредуют немедленно возникающую первичную боль по характеру острую режущую или колющую. Немиелинизированные С-волокна с меньшей скоростью проведения участвуют в формировании отсроченной, вторичной боли, по характеру тупой или жгучей.



Выделяют четыре патологических типа поражения периферических нервных волокон:

— валлеровское перерождение;

— атрофия и дегенерация аксона (аксонопатия);

— сегментарная демиелинизация (миелинопатия);

— первичное поражение тел нервных клеток (нейронопатия).

Валлеровское перерождение характеризуется дегенерацией аксона и миелиновой оболочки как в дистальных, так и в проксимальных отделах. Причиной может быть одномоментная механическая травма нерва, травмирующее воздействие малой интенсивности (компрессионно-ишемическая нейропатия), ишемия ствола нерва (фокальная или мультифокальная), системный васкулит (развивается клиника

множественной мононейропатии). При данном типе поражения регенерация волокон затруднена, необходимо длительное время для восстановления и аксона, и его миелиновой оболочки.

Аксональная дегенерация лежит в основе полинейропатий различной этиологии, в том числе диабетической. Аксонопатия развивается при нарушении метаболизма во всем нейроне и проявляется дегенерацией преимущественно дистальной части аксона. Вслед за повреждением аксона может разрушаться и его миелиновая оболочка (вторичная демиелинизация). Существуют наследственные формы первичных аксонопатий. Также причиной аксональной дегенерации могут становиться токсические вещества, энергетический дефицит нейрона. Регенерация поврежденных аксонов начинается сразу после устранения причины аксонопатии, однако пролиферация шванновских клеток миелиновой оболочки бывает более вялой и медленной, чем при валлеровском перерождении. Аксонопатии имеют определенные клинические характеристики:

— прогрессивное течение;

— поражение в основном дистальных отделов конечностей;

— значительно снижается болевая и легкая нарушается глубокая чувствительность;

— выраженные двигательные нарушения и гипотрофия с плохим прогнозом восстановления;

— значительные вегетативно-трофические нарушения вплоть до язвообразования;

— медленное восстановление и резидуальный дефект.

Сегментарная демиелинизация (миелинопатия) — это первичное поражение миелиновой оболочки при сохранном аксоне. При длительном отсутствии трофической

поддержки со стороны шванновских клеток развивается вторичное повреждение аксона. Ремиелинизация аксонов приводит к быстрому и полному восстановлению функций нерва, если другие его структуры — аксоны, соединительнотканые оболочки, кровеносные сосуды — остаются интактными. Миелинопатия характеризуется ремиттирующим течением, вовлечением дистальных и проксимальных отделов нервов,

умеренной болевой гипестезией, выраженным нарушением глубоких видов чувствительности, сенситивной атаксией, ранним и диффузным угасанием рефлексов, умеренной гипотрофией с возможностью полного восстановления, умеренными вегетативно-трофическими нарушениями. Исход миелинопатий при своевременно начатом лечении — быстрое восстановление с минимальным резидуальным дефектом.

При нейропатиях основные патологические изменения наблюдаются в телах клеток передних рогов спинного мозга (моторные нейропатии), спинномозговых ганглиев (сенсорные нейропатии) или вегетативных ганглиев (вегетативные нейропатии). Клинически нейропатии напоминают первичное поражение периферической части нейрона — аксона или его оболочки.

Лечение заболеваний ПНС должно быть направлено на решение следующих задач:

— предупреждение и устранение болевых феноменов;

— коррекция психоневрологических нарушений;

— создание условий для ремиелинизации, регенеративного и коллатерального спраунтинга нейронов, а также стимуляция этих процессов.

Консервативная восстановительная терапия при патологии ПНС включает три основных направления и соответствующие группы лекарственных средств:

— восстановление метаболизма нейронов, повышение их энергетического потенциала (эту задачу позволяет решать универсальный антигипоксикант природного происхождения Актовегин);

— стимуляция регенерации аксонов и восстановления их миелиновой оболочки (препарат Келтикан);

— достижение синергизма между регенерацией и ремиелинизацией нервных волокон (высокодозовые нейротропные витамины, например Нейробион).

Келтикан — относительно новый препарат на украинском рынке, но хорошо известен за рубежом, где были выполнены базовые исследования его эффективности и безопасности. В них показано, что Келтикан способствует восстановлению диаметра нервного волокна, его миелиновой оболочки и аксона, росту аксонов и дендритов, повышает скорость проведения нервного импульса, активизирует синтез липидов и белков, входящих в состав мембран нейронов, стимулирует деление клеток (B. Wattig, G. Schalow et al., 2005; G. Brugera et al., 2005; N. Durany, 2011).

Наш опыт клинического применения Келтикана (Л.А. Дзяк, Е.В. Мизякина, П.А. Хаитов) позволяет заключить, что препарат дополнительно оказывает анальгезирующий эффект у пациентов с периферическими нейропатиями. Противоболевое действие Келтикана особенно актуально для больных, которым по каким-либо причинам противопоказаны нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и другие анальгетики. В нашем исследовании на фоне терапии Келтиканом наблюдалась выраженная редукция нейропатического болевого синдрома по всем характеристикам боли — ноющей, жгучей, поверхностной и глубокой.

Таким образом, заболевания ПНС являются сложной многофакторной патологией с разнообразными клиническими проявлениями. Для максимальной реализации репаративных процессов и достижения лучших функциональных исходов необходима своевременная диагностика, по возможности устранение этиологического фактора и обязательное своевременное назначение патогенетической терапии.

Заведующая кафедрой рефлексотерапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Ольга Григорьевна Морозова представила современные подходы к диагностике и лечению миофасциального болевого синдрома.

— В Украине вертеброгенные болевые синдромы составляют до 30% в структуре заболеваемости ПНС и обуславливают до 80% случаев временной утраты трудоспособности (П.В. Волошин, Т.С. Мищенко, 2010). Боли в спине по МКБ-10 отнесены к заболеваниям костно-мышечной системы и соединительной ткани и кодируются в рубрике М54. По современным представлениям в патогенезе дорсалгий ключевую роль играет миофасциальная болевая дисфункция — рефлекторно-тонический мышечный синдром, происхождение которого связано с тоническим напряжением скелетных мышц (защитным мышечным спазмом) в ответ на болевую импульсацию из

при патологии периферической нервной системы

направления в неврологии» (27-29 апреля, г. Судак, АР Крым)

структур позвоночника. Синдром проявляется спазмом, появлением болезненных мышечных уплотнений или локальных гипертонусов и триггерных точек в связи с перегрузкой тех или иных мышц. Миофасциальная дисфункция любой локализации развивается на фоне биомеханических изменений позвоночного столба и всегда сопровождается нарушением двигательного паттерна. Независимо от локализации рефлекторно-тонического мышечного синдрома программа лечения должна включать биомеханическую коррекцию позвоночника с достижением мышечной симметрии.



С этой целью применяются методики мануальной терапии (устранение функциональных блоков, воздействие на триггерные точки мягкими техниками, лечение положением), акупунктуры (общее и сегментарное воздействие) и лечебной

физкультуры (комплекс упражнений, направленных на удлинение и симметризацию тела, укрепление мышечного корсета позвоночника). Медикаментозная терапия заключается в основном в купировании болевого синдрома, для чего применяются НПВС, адьювантные анальгетики из классов антидепрессантов, антиконвульсантов, транквилизаторов. Устранение болезненного мышечного спазма также достигается применением миорелаксантов. Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы, в лечении дорсопатий патогенетически обоснованы хондропротекторы, препараты, которые улучшают микроциркуляцию, регионарную и общую гемодинамику, устраняют венозную застой и гипергидратацию тканей, метаболотропные средства. Антигипоксанты и активаторы клеточного метаболизма, такие как Актотегин и препарат витаминов группы В Нейробион, предотвращают хронизацию мышечно-фасциального болевого синдрома, размыкая порочный круг клеточно-тканевой гипоксии спазмированных мышц, обеспечивая адекватный уровень их метаболизма и энергообеспечения. К перечисленным средствам можно присоединить препарат пиримидиновых нуклеотидов Келтикана.

В состав Келтикана входят два пиримидиновых нуклеотида — цитидин-5-монофосфат (ЦМФ) и уридин-5-трифосфат (УТФ). ЦМФ и УТФ играют решающую роль в метаболизме основных морфологических компонентов нервной системы, обеспечивая проведение нервного импульса. ЦМФ участвует в синтезе сложных липидов — компонентов мембран нейронов и сфингомиелина — основного компонента миелиновой оболочки, а также является предшественником нуклеиновых кислот — ДНК и РНК. УТФ также является кофактором в синтезе гликолипидов нейрональных структур и миелиновой оболочки, дополняя действие ЦМФ.

Клинические исследования препарата Келтикан у пациентов с вертеброгенной периферической нейропатией проводились в Германии (Н. Horterer, S. Seebach, 2010). В результате курсовой терапии отмечался ряд положительных изменений на уровне пораженных нервных структур, которые коррелировали с клинической динамикой. Значительно увеличивалось среднее сечение компонентов нервных волокон (миелин +27%, аксон +25%). Средняя скорость проведения нервного импульса увеличилась на 25%. Первые признаки восстановления двигательных функций наблюдались в первый день терапии у 11% больных. На второй день 22% пациентов отмечали уменьшение боли в покое, а 19% — при

движении. Регрессировали такие явления, как ограничение подвижности (16% пациентов), вынужденная поза (24%), боль при давлении на паравертебральные точки (17%). Максимальное улучшение отмечалось на 3-и сутки терапии, выраженность противоболевого действия Келтикана позволяла уменьшить дозу НПВС для купирования боли.

Доказательная база Келтикана включает также результаты двух клинических исследований, которые проводились в 1997-1999 гг. В исследованиях приняли участие 1662 врача различных специальностей и 2083 пациента с повреждениями периферических нервов, которые получали препарат в схемах комплексного восстановительного лечения. Наиболее распространенными схемами дозировки Келтикана при пероральном назначении были: 1 капсула 2 раза в день, 2 капсулы 2 раза в день и 1 капсула 3 раза в день. В большинстве случаев лечение Келтиканом продолжалось до 24 нед. Результаты терапии были оценены лечащими врачами как очень хорошие или хорошие у 82% пациентов. Фармакоэкономический анализ показал, что в 2/3 случаев лечение Келтиканом было экономически целесообразным (М. Хеддинг Экерих, Германия).

Результаты открытого исследования препарата Келтикан в терапии нейропатического болевого синдрома также свидетельствуют о том, что пиримидиновые нуклеотиды ускоряют регенерацию нервных волокон и обладают выраженным анальгезирующим эффектом (D. Muller, 2002).

На основании доказательной базы и собственного клинического опыта нами был разработан алгоритм медикаментозной терапии мышечно-фасциальной болевой дисфункции в острой фазе дорсалгии и в период между обострениями. Алгоритм лечения в острой фазе включает НПВС Ксефокам (лорноксикам) в дозе до 16 мг 2 раза в день внутримышечно или внутрь в рапидной форме. Для усиления анальгетического эффекта в схему включены Нейробион (1 ампула в сутки внутримышечно курсом 10-15 инъекций, затем по 1 таблетке 3 раза в день не менее одного месяца) и Келтикан (2 капсулы 2 раза в день или 1 капсула 3 раза в день). С целью оптимизации метаболических процессов в спазмированных мышцах показан Актотегин в дозе 400 мг внутривенно струйно в течение 7-10 дней, затем перорально по 200 мг 2 раза в день на протяжении 1-3 мес.



В хроническую фазу миофасциальной дисфункции те же средства применяются перорально и длительными курсами для предотвращения хронизации процесса и обострений болевого синдрома. Ксефокам необходим только для купирования возможных болевых рецидивов. Нейробион следует назначать по 1 таблетке 3 раза в день не менее чем на месяц, Келтикан — по 1 капсуле 3 раза в день не менее месяца. Пероральный прием Актотегина по 200 мг 2 раза в день следует продолжить до 3 мес, также можно применять фонофорез

Актотегина и аппликации 5% мази или крема местно.

Сочетание вышеперечисленных средств метаболической терапии в дополнение к купированию болевого синдрома обеспечивает синергичное воздействие на основные звенья патогенеза мышечно-фасциальной болевой дисфункции — энергетический дефицит нейронов и миоцитов, нарушение микроциркуляции, ишемию и окислительный стресс в спазмированных мышцах. Препарат пиримидиновых нуклеотидов Келтикан в сочетании с нейротропными витаминами дополнительно стимулирует процесс регенерации нервных волокон и способствует восстановлению нервно-мышечной передачи. Системный алгоритм терапии с применением Келтикана, Нейробиона и Актотегина ускоряет купирование болевого синдрома, функциональное восстановление больных после острой фазы заболевания, предотвращает хронизацию миофасциальной дисфункции и дорсалгии.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Харьковского национального медицинского университета Елена Леонидовна Товажнянская представила результаты клинического исследования комплексной терапии препаратами Нейробион и Ксефокам у пациентов с вертеброгенным болевым синдромом.



— Целью нашего исследования было оценить эффективность сочетанного применения комплекса витаминов группы В в форме препарата Нейробион и препарата класса НПВС Ксефокама у пациентов с острым вертеброгенным болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. 40 больных с пояснично-крестцовой радикулопатией и умеренным или выраженным болевым синдромом (оценка по 10-балльной визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) не менее 4 баллов) распределили в две одинаковые (по 20 человек) и сопоставимые по возрастному и гендерному составу группы. Пациенты первой группы получали лечение по следующей схеме:

— Нейробион по 3 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней, затем по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 14 дней;

— Ксефокам по 16 мг/сут внутримышечно в течение 5 дней, затем перорально по 1 таблетке (8 мг) 2 раза в день в течение 5-7 дней по мере необходимости.

Вторая группа получала Ксефокам в аналогичном режиме и отдельные лекарственные формы витаминов группы В внутримышечно с чередованием по 1 таблетке в сутки.

Исходно на 6-й и 24-й дни терапии проводилось комплексное обследование больных, включавшее неврологический осмотр, КТ или МРТ позвоночника, объективизацию болевого синдрома по ВАШ, числовой шкале оценки интенсивности боли (NRS), болевому опроснику МакГилла (MPQ), оценку общего состояния здоровья и благополучия по опроснику SF-36.

На момент включения в исследование основным клиническим проявлением пояснично-крестцовой радикулопатии в обеих группах пациентов был болевой синдром с иррадиацией боли в ногу или ягодицу (реже) и ограничением движений. Почти у 90% больных были обнаружены

признаки миофасциальной дисфункции. При визуализации пояснично-крестцового отдела позвоночника определялись грыжи межпозвоночных дисков, в основном в сегментах L4-L5, L5-S1, признаки краевых костных разрастаний тел позвонков и артрозы дугоотростчатых суставов. До лечения средние показатели по шкалам и опросникам выраженности болевого синдрома были сопоставимыми между двумя группами: более 8 баллов по ВАШ и NRS, более 22 баллов по MPQ. Результаты опроса с применением SF-36 также мало различались между группами больных: около 39 баллов по показателям физического здоровья и 45 баллов — психического.

К окончанию фазы парентерального введения препаратов (на 6-й день терапии) в обеих группах отмечался значительный регресс болевого синдрома с достоверным отличием от исходных результатов ($p < 0,01$). Оценки по болевым шкалам в первой группе пациентов, которые получали комбинацию Нейробиона и Ксефокама, уменьшились примерно на половину с достоверным отличием от показателей второй группы ($p < 0,05$). Динамика показателей здоровья по SF-36 на 6-й день терапии также была положительной и статистически достоверной в обеих группах ($p < 0,01$ относительно исходных результатов). Достоверные преимущества комбинированной терапии Нейробионом и Ксефокамом отмечались только в отношении показателей психического здоровья ($p < 0,05$ между группами).

На момент окончания исследования (24-й день) отмечался достоверный регресс клинической симптоматики пояснично-крестцовой радикулопатии в обеих группах пациентов с более значимым улучшением в первой группе ($p < 0,05$ между группами). В наибольшей степени на терапию реагировали болевой синдром, ограничение движений в позвоночнике и миофасциальная дисфункция. В меньшей степени регрессировали корешковые гипестезии и гипорефлексия, что можно объяснить небольшим сроком наблюдения, за который не происходит полного восстановления функций вовлеченных корешков. Показатели интенсивности боли по ВАШ и NRS в первой группе больных снизились практически до нулевых, а оценка по опроснику Мак-Гилла — со средних 23 баллов до $6,9 \pm 0,4$ балла. При этом результаты лечения в группе сочетанного назначения Нейробиона и Ксефокама достоверно отличались от исходов во второй группе, где за 24 дня отмечено уменьшение оценок по болевым шкалам примерно на 50% ($p < 0,01$ между группами). Улучшение самооценки больными своего физического и психического здоровья по опроснику SF-36 на 24-й день также было более значимым в первой группе пациентов ($p < 0,01$ между группами). Назначение Нейробиона в сочетании с Ксефокамом уменьшило длительность приема НПВС: на 6-й день терапии в первой группе прием Ксефокама продолжали 5 пациентов, а во второй группе — 10.

По результатам исследования нами сделаны следующие выводы:

— Нейробион в сочетании с Ксефокамом у пациентов с пояснично-крестцовой радикулопатией потенцирует и пролонгирует анальгезирующий эффект НПВС;

— комбинированная терапия способствует значительному регрессу (в 1,5-2 раза) вертеброгенного болевого синдрома по данным оценочных шкал;

— комбинация Нейробиона и Ксефокама позволяет уменьшить дозу НПВС и добиться полного купирования боли в спине за меньший период времени лечения;

— комбинированная терапия с применением указанных препаратов значительно повышает качество жизни пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**