

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я **Ф**армакотерапия

в неврологии и психиатрии

№ 4
август 2010

Синдром дефицита
внимания с гиперактивностью

Депрессия и нарушения сна

Миофасциальные боли

Тема номера:

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ



ВСЕ О БОЛИ

Информационный портал Боль
источник информации №1
для врачей и пациентов

www.paininfo.ru
info@paininfo.ru



БОЛЬ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ
ПОРТАЛ

Миссия журнала. Создание издания, способствующего своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России.



СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (20000 экз.)

- **Бесплатное распространение издания** по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, аптечным сетям, дистрибьюторским фирмам.
- **Прямая адресная доставка** неврологам, психиатрам, наркологам и терапевтам (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Ростов-на-Дону, Нижний Новгород, Новосибирск, Омск, Краснодар, Пермь, Челябинск, Тюмень, Ханты-Мансийск, Астрахань, Волгоград, Самара, Саратов, Ставрополь, Казань, Уфа, Хабаровск) с использованием адресных баз главных специалистов федеральных округов России, входящих в редакционный совет издания, с использованием базы данных редакции и технологий call-центров.
- **Бесплатное распространение издания на профильных и междисциплинарных конференциях, выставках, школах.**
- **Включение издания в подписные каталоги** «Роспечать», «Пресса России», «Объединенный каталог», а также альтернативные и региональные подписные агентства.
- **Распространение по имеющейся базе данных** профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).
- **Распространение через членов Российских обществ неврологов и психиатров.**
- **Распространение через базы данных фармацевтических компаний**, на лончах и сателлитных мероприятиях компаний, а также через службу их медицинских представителей в регионах России.
- **Вручение журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей** в качестве учебного материала.

Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня

Фармакоэкономика

Доказательная медицина

Непрерывное образование врачей

Форум

Компании и их продукция

Качественная клиническая практика

Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области профилактики и лечения социально-значимых заболеваний в области психиатрии и неврологии, способствующие обеспечению нового уровня качества жизни населения России. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России и регионам) в области психиатрии и неврологии.

Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и терапию побочных эффектов. Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества. Фармакоэкономический анализ.

Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи. Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств (с использованием стандартов, протоколов, формуляров, клинических руководств). Эффективность и безопасность лекарственных средств. Клинические и эпидемиологические исследования.

Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики.

Практические школы и лекции для лечащих врачей.

Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт.

ФОРУМ (календарь медицинских мероприятий)

Тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций в области психиатрии и неврологии.

Международные проекты и исследования.

Зарубежные новости медицины и фармации.

Компании и их продукция

Производители лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний).

Фармакологический справочник – информация о современных препаратах.

Качественная клиническая практика

Клинические руководства и рекомендации. Стандарты и алгоритмы лечения. Аудит клинического исследования. Оригинальные научные исследования. Биомедицинская этика.

Профилактика и лечение психоневрологических заболеваний, новые диагностические и лечебно-профилактические технологии, современные подходы к медикаментозному и оперативному лечению. Обзор лекарственных средств, обеспечивающих высокое качество жизни населения России. Современные диагностические алгоритмы и лекарственные средства, применяемые для лечения неврологических и психических болезней.



ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия в неврологии и психиатрии

Редакция журнала

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)

выпускающие редакторы **Я. Соловьева,**
В. Павлова

ответственный секретарь **О. Разговорова**

корректор **О. Климович**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

набор **Е. Виноградова**

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по рекламе **В. Войлаков**
(e-mail: med@webmed.ru)

Редакционный совет

НЕВРОЛОГИЯ

Ан. Б. Данилов,
научный редактор журнала

А.В. Амелин

О.В. Воробьева

Т.Г. Вознесенская

В.Л. Голубев

Г.М. Дюкова

С.В. Котов

О.С. Левин

М.А. Пирадов

Г.Р. Табеева

Н.В. Федорова

Е.Г. Филатова

В.И. Шмырев

Н.Н. Яхно

ПСИХИАТРИЯ

Ю.А. Александровский

А.С. Бобров

И.В. Боев

А.О. Бухановский

А.Г. Гофман

И.Я. Гурович

Т.Б. Дмитриева

Э.Б. Дубницкая

Н.Н. Иванец

С.В. Иванов

В.В. Калинин

В.Н. Козырев

В.А. Концевой

В.Н. Краснов

Н.Д. Кибрик

Т.С. Мельникова

С.Н. Мосолов

Н.Г. Незнамов

Ю.И. Полищук

Л.И. Сальникова

В.Я. Семке

И.И. Сергеев

А.Б. Смулевич

Н.К. Сухотина

А.С. Тиганов

М.Г. Узбеков

Б.Д. Цыганков

А.А. Чуркин

А.Б. Шмуkler

В.С. Ястребов

К.К. Яхин

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр. 3, оф. 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 20000 экз.

Перепечатка материалов разрешается

только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№ 3 июнь 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: болезнь Альцгеймера

В.Я. Евтушенко

Опыт многолетнего применения Акатинола при болезни Альцгеймера **6**

болезнь Паркинсона

Е.А. Катунина, Г.Н. Авакян, Ю.Н. Бездольный

Применение леводопы в лечении болезни Паркинсона **12**

стандарты лечения

Н.Е. Иванова

Эффективность применения препарата Мексидол® при констриктивно-стенотической артериопатии **20**

клиническая эффективность

А.В. Павличенко

Клинические особенности применения миртазапина (Миртазонала) **26**

клинические исследования

**В.Т. Кривихин, О.С. Амбросимова,
Д.В. Кривихин, И.Ю. Лазарев**

Применение Актовегина в комплексной терапии синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом 2 типа **32**

опыт регионов

«Неврологов Казани знают и ценят»

Интервью с главным внештатным неврологом Управления здравоохранения г. Казани Р.А. Алтунбаевым

38

Болезнь Паркинсона способно лечить лекарство из слюны ядовитой ящерицы

Клинические исследования препарата пройдут в больнице Университетского колледжа Лондона под руководством невролога Тома Фолтини. Лекарство эксенатид представляет собой синтетическую версию гормона, обнаруженного в слюне ящерицы (*Heloderma suspectum*), которая относится к семейству ядозубов. По действию эксенатид близок к пептидному гормону человека (глюкагоноподобному пептиду-1), который регулирует выработку инсулина и метаболизм глюкозы. В связи с этим с 2005 года подкожные инъекции препарата стали использовать для контроля уровня сахара в крови при диабете.

Однако более поздние исследования показали, что эксенатид также способен останавливать процессы разрушения нервной ткани, которые лежат в основе паркинсонизма. В частности, в ходе экспериментов на грызунах четыре независимые группы ученых выяснили, что препарат взаимодействует с рецепторами нервных клеток и предотвращает их гибель.

По словам Фолтини, в первой фазе клинических испытаний примут участие 40 пациентов с паркинсонизмом. Ученые надеются повторить результаты, полученные в ходе исследований на животных.

Источник: Medportal.ru

Северокорейские ученые создали чудо-препарат от невралгии?

В КНДР появилась панацея от невралгии. По крайней мере, так заявляют ее разработчики. Чудодейственный препарат носит трудно произносимое название Омнамусингентхоньяляэк. Его авторство принадлежит сотрудникам расположенного в Пхеньяне Чангенского института здорового питания.

Как сообщает ИТАР-ТАСС со ссылкой на журнал «Кориа тудей», вначале ученым никак не удавалось найти универсальное лекарство от невралгии. По прошествии пятнадцати лет упорной работы было создано лечебное средство в виде таблеток, изготовленное из компонентов калопанакса. Это долговечное дерево из семейства аралиевых, которое встречается на Дальнем Востоке и в Северо-Восточной Азии.

Данный препарат помогает пациентам, страдающим ревматоидным артритом, ишиасом, межреберной и гортанной невралгией, а также другими заболеваниями, вызванными расстройством вегетативной нервной системы. Курс лечения зависит от состояния больного и составляет в среднем 30 дней.

Источник: Medicine.newsru.com

Фармакокинетическое исследование для определения оптимальной дозы препаратов α-липовой кислоты

Сравнительное фармакокинетическое исследование показало, что у больных рассеянным склерозом оптимальная терапевтическая концентрация α-липовой кислоты (Тиоктацид, Берлитион, Эспа-липон, Тиогама и др.) в крови достигается при одномоментном приеме 1200 мг препарата.

Альфа-липовая кислота является мощным натуральным антиоксидантом. На животных моделях рассеянного склероза α-липовая кислота, назначаемая подкожно, показала высокую эффективность в терапии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита. Целью фармакокинетического исследования, проведенного учеными из Отдела Неврологии Университета Портленда (США) было определение необходимой дозировки однократного перорального приема препаратов α-липовой кислоты для создания оптимальной терапевтической концентрации в крови пациентов с рассеянным склерозом.

При исследовании на мышах максимальным терапевтическим эффектом обладала доза 50 мг/кг при подкожном ведении. У человека такая же концентрация достигалась при однократном пероральном приеме 1200 мг препарата. Таким образом, для создания в крови пациентов оптимальной терапевтической концентрации α-липовой кислоты необходим одномоментный прием препарата в дозе 1200 мг.

Источник: rscleors.ru

Инсулинорезистентность предрасполагает к болезни Альцгеймера

Японские исследователи установили, что у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и инсулинорезистентностью выше риск появления амилоидных бляшек, характерных для болезни Альцгеймера.

В исследовании участвовали 135 пожилых японцев. У каждого из них перед началом исследования несколько раз проверили уровень глюкозы в крови. В дальнейшем в течение 10-15 лет их регулярно обследовали на признаки болезни Альцгеймера. После смерти участников вскрытие показало, что амилоидных бляшек в веществе головного мозга было больше у тех испытуемых, у которых уровень глюкозы крови при жизни был выше. «Вполне возможно, что тщательный контроль СД 2 типа в середине жизни может принести пользу еще и в плане профилактики болезни Альцгеймера», — сообщил руководитель исследования Kensuke Sasaki из Университета Кюсю в Фукуоке (Япония).

Распространенность СД 2 типа и болезни Альцгеймера растет во всем мире.

Происходит это, по-видимому, за счет того, что все больше людей страдают ожирением, а также из-за увеличения продолжительности жизни населения. При этом системы здравоохранения большинства стран не готовы иметь дело с этими хроническими заболеваниями. При жизни болезнь Альцгеймера диагностирована у 21 участника исследования (16%), но при вскрытии амилоидные бляшки были обнаружены еще у ряда участников, причем у всех них был повышен уровень глюкозы в крови.

Взаимосвязь между СД и болезнью Альцгеймера исследовалась и раньше, но результаты были противоречивыми, так что сложно было сказать, что служит причиной, а что — следствием. Настоящее исследование имеет самый длительный на сегодня период наблюдения, что позволяет предположить, что именно СД приводит к болезни Альцгеймера, а не наоборот.

Источник: Abbottgrowth.ru

Сотрясение мозга имеет гораздо более серьезные последствия, чем принято считать

Несколько травм головы способны привести к развитию таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера и болезнь Лу Герига. Аутопсия 12 спортсменов, умерших от невралгических заболеваний или болезней мозга показала ярко выраженную схему повреждения мозга. Дело в том, что у всех исследованных людей за карьеру было несколько сотрясений. В итоге у троих из 12 диагностировали боковой амиотрофический склероз (он же – болезнь Лу Герига – баскетболиста, умершего от данного недуга). Как сообщает Reuters, эксперты в области травм мозга заявляют: данное исследование, опубликованное в «Журнале невропатологии и экспериментальной неврологии», выявило новые пласты для исследования и возможные пути предотвращения последствий сотрясений. Также полученные данные говорят о необходимости наблюдения за спортсменами и бывшими военными, пострадавшими от взрывов.

Доктор Анна Макки из Бостонской медицинской школы, автор исследования, вместе с коллегами изучала головной мозг и спинной мозг 11 профессиональных

футболистов, боксеров и одного хоккеиста. У всех них был хроническая травматическая энцефалопатия, у кого-то – заболевания двигательных нейронов, которые вызывают прогрессирующий паралич.

Исследователи прицельно изучили протеин TDP-43, найденный в головном мозге и спинном мозге скончавшихся. Именно он, по мнению экспертов, связан с симптомами названных болезней. Известно, что повреждение одного нерва иногда запускает механизм, приводящий к смерти других нервов. Здесь тоже может быть задействован TDP-43.

Ученым предстоит проверить, сумеют ли лекарства, включающие в себе гормон прогестерон, моноклональные антитела и антибиотик миноциклин затормозить процесс разрушения нервов, происходящий после травмы головы. Пока какие-либо выводы делать рано, однако эксперты призывают людей быть максимально аккуратными и по возможности избегать травм головы.

Источник: NEWSru.com

В России одобрено применение кладрибина в таблетках для лечения ремиттирующего рассеянного склероза

Россия стала первой страной в мире, в которой было одобрено применение кладрибина в таблетках для лечения пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. Препарат с торговым названием Мовектро будет доступен в 2011 году. Производитель кладрибина «Мерк Сероно» планирует включение препарата в программу семи нозологий на следующий год.

Регистрация препарата была осуществлена на основании данных, полученных в III фазе исследования CLARITY, в котором 1326 пациентов с ремиттирующим РС в 155 центрах (23 российских центра) из 32 стран получали короткие курсы кладрибина. Исследование, продолжавшееся 96 недель показало, что кладрибин значительно снижал частоту обострений, уменьшал риск нарастания инвалидизации и снижал МРТ активность заболевания по сравнению с плацебо.

Учитывая удобство применения препарата, кладрибин может стать одним из наиболее популярных препаратов для лечения рассеянного склероза. В то же время, прием препарата приводит к достаточно выраженному подавлению иммунитета, что может повышать риск инфекционных и онкологических заболеваний.

Источник: rscleros.ru

Крупнейшие фармкомпании приступили к совместной разработке лекарств от болезни Альцгеймера

Несколько фармкомпаний, среди которых такие гиганты как GlaxoSmithKline, Pfizer и AstraZeneca, приняли решение объединить усилия по разработке новых лекарств от заболеваний, сопровождающихся поражением нервной ткани. При поддержке National Institutes of Health (США) производители лекарств создали реестр пациентов с болезнью Альцгеймера. База данных содержит сведения о 4000 больных, участвовавших в клинических испытаниях препаратов от старческого слабоумия. Ученые надеются, что с упорядочиванием сведений о результатах клинических исследований, будут выявлены приоритетные направления в разработке лекарственных средств для борьбы с нейродегенеративными расстройствами, в том числе болезнью Альцгеймера и паркинсонизмом. Доступ к базе данных также получают независимые исследователи, работающие в этой области. Реестр пациентов содержит сведения, полученные разработчиками лекарств в ходе клинических испытаний, в том числе результаты анализов крови и тестов памяти, а также снимки мозга больных. По мнению исследователей, общая база данных пациентов также позволит улучшить стандарты безопасности проведения клинических испытаний препаратов.

Источник: Medportal.ru

В течение часа после потребления спиртного вероятность инсульта увеличивается

По мнению специалистов Американской ассоциации сердца, в течение первого часа после потребления спиртного вероятность появления инсульта увеличивается более чем в два раза. При этом не имеет значения, какой именно алкогольный напиток был использован.

В целом, влияние алкоголя на вероятность инсульта зависит от того, насколько часто и в каких дозах человек употребляет спиртное. Небольшие дозы алкоголя способны даже снизить риск заболевания, поскольку улучшают липидный состав в крови и гибкость сосудов. Тем не менее, исследование ученых показало, что на протяжении часа после потребления алкоголя риск ишемического инсульта повышается в 2,3 раза. В течение второго часа он несколько снижается, но держит-

ся достаточно высоким – в 1,6 раза выше обычного показателя. В исследовании приняли участие 390 пациентов, среди которых были как мужчины, так и женщины. Полученная связь между инсультом и спиртными напитками не изменилась после учета таких факторов, как физические упражнения и кофеин.

Ученые объясняют полученный результат тем, что в первые минуты после появления алкоголя в крови усиливается липкость тромбоцитов, при этом артериальное давление несколько увеличивается. Это может спровоцировать образование тромба. В исследовании не принимали участие пациенты, перенесшие сильные формы ишемического инсульта.

Источник: dr20.ru

П.Р. КАМЧАТНОВ

д.м.н., профессор

Кафедра неврологии и
нейрохирургии РГМУ
им. Н.И. Пирогова

Вторичная профилактика ишемического инсульта: роль антитромбоцитарной терапии

Ишемический инсульт (ИИ) был и остается одной из основных причин летальности и стойкой инвалидизации (1, 2). У больных, перенесших ИИ, имеется высокий риск развития повторного инсульта, который в 9 раз превышает таковой среди здоровых сверстников (3).

Вероятность возникновения повторного ИИ во многом определяется характером поражения сосудистого русла головного мозга. Так, у пациентов с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии, в особенности с критическим стенозом, она многократно выше, чем у больных с микроангиопатиями (4). Повышенный риск повторного ИИ имеется как у больных, перенесших симптомный ИИ, так и у пациентов с асимптомными инсультами (5).

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов развития ИИ, общие направления вторичной профилактики являются, в прин-

ципе, сходными. Важен как систематический прием лекарственных препаратов, так и проведение всех немедикаментозных мероприятий вторичной профилактики, направленных на устранение имеющихся потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Мероприятия вторичной профилактики должны начинаться максимально рано после перенесенного эпизода острой церебральной ишемии.

Кардинальным направлением вторичной профилактики ИИ является назначение антитромбоцитарных препаратов. С этой целью наиболее широко применяется ацетилсалициловая кислота (АСК), сочетающая высокую эффективность и относительно низкую стоимость. Рандомизированные клинические испытания доказали способность АСК достоверно снижать частоту повторных случаев ИИ, инфаркта миокарда и сосудистой смертности в целом (6). Мета-анализ большого числа рандомизированных клинических исследований, однозначно

подтверждает эффективность АСК как средства вторичной профилактики ишемического инсульта, в первую очередь некардиоэмболического (7). Выполненный в 2009 г. подобный мета-анализ (более 100 тыс. пациентов) однозначно подтвердил эффективность АСК в качестве средства вторичной профилактики ИИ (8). Выраженный эффект при относительной безопасности достигается при использовании низких доз препарата – 0,5-1,5 мг/кг в сутки (убедительных преимуществ использования препарата в более высоких дозировках не получено), причем длительность терапии по сути является пожизненной.

Целесообразность применения АСК в качестве средства первичной профилактики ИИ в настоящее время широко обсуждается. Вероятно, его применение может быть обосновано у определенных групп асимптомных больных с множественными факторами риска и высокой вероятностью развития ИИ.

Систематическое применение АСК сопряжено с повреждающим действием препарата на слизистую желудка. Риск желудочно-кишечных осложнений выше у пациентов в возрасте старше 65 лет, перенесших язвенную болезнь желудка, у курящих, при одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов и/или кортикостероидов. Важно, что вероятность поражения слизистой желудка сохраняется при использовании даже низких дозировок АСК.

Выраженное уменьшение гастро-токсического эффекта возможно при одновременном применении

Несмотря на разнообразие патогенетических механизмов развития ишемического инсульта, общие направления вторичной профилактики являются, в принципе, сходными. Важен как систематический прием лекарственных препаратов, так и проведение всех немедикаментозных мероприятий вторичной профилактики, направленных на устранение имеющихся потенциально модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска. Мероприятия вторичной профилактики должны начинаться максимально рано после перенесенного эпизода острой церебральной ишемии.

антацида – гидроксида магния. Указанная комбинация входит в состав препарата Кардиомагнил (75 мг и 150 мг АСК в таблетке). Наличие гидроксида магния существенным образом не сказывается на анти-тромбоцитарном эффекте АСК. У пациентов с повышенным риском гастроинтестинальных осложнений возможно применение препаратов АСК (в том числе Кардиомагнила) одновременно с ингибиторами протонной помпы или антагонистами H₂ гистаминовых рецепторов. Имеются данные о том, что указанная комбинация не снижает антиагрегантный эффект АСК.

Определенные трудности вызывают необходимость применения АСК терапии у больных с артериальной гипертензией. В настоящее время считается, что подавляющему большинству пациентов с симптомными расстройствами мозгового кровообращения показан прием АСК, причем особенно нуждаются в нем больные с другими факторами сосудистого риска (9). Анализ результатов проведенных исследований свидетельствует о целесообразности применения АСК в качестве средства вторичной профилактики цереброваскулярных расстройств у больных с гипертензией (10). Убедительные данные о влиянии приема АСК на уровень артериального давления отсутствуют. Применение антиагрегантов ни в коей мере не исключает необходимость систематического контроля уровня артериального давления с использованием как лекарственных препаратов, так и немедикаментозных мероприятий.

В 10-20% наблюдается резистентность (низкая чувствительность) к АСК (11), обусловленная рядом факторов – низкой биодоступностью препарата, усиленным образованием тромбоцитов, избыточной стресс-индуцированной экспрессией ЦОГ-2 в тромбоцитах, повышенной чувствительностью тромбоцитов к проагрегантам, генетически детерминированными особенностями структуры рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, коллагена, тромбоспандина, ферментов, участвующих в их синтезе (12). Ре-

зистентность к АСК характерна для больных с острыми ишемическими процессами, сахарным диабетом, табакокурльщиками. К сожалению, лабораторные тесты определения агрегации тромбоцитов в ответ на действие различных индукторов далеко не всегда позволяют своевременно диагностировать резистентность к АСК.

В случае резистентности к АСК (сохраняющихся на фоне лечения эпизодах церебральной и/или коронарной ишемии) целесообразно одновременное назначение дипиридамола. Препарат за счет угнетения активности фосфодиэстеразы тромбоцитов обеспечивает повышение концентрации цАМФ и цГМФ, оказывая антиагрегантный и вазодилатирующий эффекты.

Многочисленные исследования показали, что эффективность дипиридамола в отношении предупреждения риска повторного ИИ близка к таковой у АСК, однако эффект значительно менее выражен в отношении инфаркта миокарда и сосудистой смерти (13). Максимальную пользу от его приема получают больные с симптомным поражением экстра- или интракраниальных артерий, перенесшие неинвалидирующий инсульт (14). Ряд недавно закончившихся исследований подтвердил целесообразность применения АСК и дипиридамола. Необходимо подчеркнуть, что подавляющее большинство исследований было проведено с использованием медленно высвобождающейся формы препарата дипиридамола, обеспечивающей стабильную концентрацию его в крови и стабильность на фоне лечения параметров центральной гемодинамики.

С целью вторичной профилактики ИИ широко используется антиагрегантный препарат клопидогрел – блокатор комплекса гликопротеинов тромбоцитов IIb/IIIa (15). Назначение клопидогрела по 75 мг в сутки оказывает больший эффект по сравнению с применением АСК (325 мг/сут.) в отношении возникновения повторного ИИ и других тяжелых сердечно-сосудистых событий. Применение клопидогрела также сопряжено с повышением

риска поражения слизистой желудка, причем одновременное назначение ингибиторов протонной помпы способно снижать антиагрегантный эффект клопидогрела.

Монотерапия различными антиагрегантами не всегда приводит к полному устранению риска развития повторного ИИ, в связи с чем неоднократно предпринимались попытки проведения комбинированной терапии. Так, в исследовании MATCH сравнивалась эффективность клопидогрела (75 мг/сут.) и клопидогрела (75 мг/сут.) в сочетании АСК (75 мг/сут.) у больных, в недавнем прошлом перенесших ТИА или ИИ (16). Частота всех острых сосудистых событий в обеих группах оказалась практически идентичной, тогда как число жизнеугрожающих геморрагических осложнений оказалось в 2 раза выше в группе комбинированной терапии.

Проведенное несколько позже исследование CHARISMA показало, что несмотря на некоторые преимущества комбинированной терапии (75 мг клопидогрела и 75-162 мг АСК в сутки) сочетанное применение двух антиагрегантов ведет к значительному повышению риска развития побочных эффектов (17). Наконец, мета-анализ серии исследований эффективности и безопасности одновременного применения АСК и клопидогрела подтвердил нецелесообразность такой комбинации как рутинного средства вторичной профилактики ИИ вследствие высокого уровня геморрагических осложнений (18).

Необходимо, однако, отметить, что в ряде случаев комбинированная антиагрегантная терапия является необходимой. В первую очередь это касается больных, перенесших эндоваскулярное вмешательство на магистральных артериях головы (ангиопластика, стентирование), которым показано применение клопидогрела и АСК на протяжении 6-12 месяцев после проведенной операции, однако речь не идет о длительном (пожизненном) приеме препаратов. Целесообразность проведения комбинированного



лечения должна рассматриваться при резистентности к АСК, обусловленной, в частности, генетически детерминированными нарушениями функции тромбоцитов, тромбоцитемиями. Оптимальной в этой ситуации считается комбинация АСК и дипиридамола, хотя имеются сообщения о применении на протяжении достаточно длительного периода времени (до 28 месяцев) комбинации трех антиагрегантов – АСК, дипиридамола и клопидогрела (19).

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ – ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Необходимым способом как первичной, так и вторичной профилактики ИИ у ряда больных является применение непрямых антикоагулянтов. Наиболее широко с этой целью используются производные кумарина (Варфарин), обладающей несомненными преимуществами фармакокинетики, в частности обеспечения стабильного уровня антикоагуляции. Высокая эффективность Варфарина и предсказуемость оказываемого им эффекта позволяют сегодня рассматривать его в качестве золотого стандарта непрямого антикоагулянта (20, 21).

Показанием для назначения Варфарина в неврологической клинике является предупреждение кардиоэмболического инсульта у больных с мерцательной аритмией, тромбах в полостях сердца, дисфункцией левого желудочка, застойной сердечной недостаточностью. Риск развития эмболических осложнений (в том числе церебральных)

возрастает при сочетании указанных факторов, а также у больных, уже перенесших симптомные церебральные кардиогенные эмболии, при наличии сопутствующих артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа.

Определение необходимости применения непрямых антикоагулянтов достигается стратификацией степени риска, в частности с применением шкалы CHADS₂, позволяющей произвести решение вопроса о назначении непрямых антикоагулянтов непосредственно у постели больного (22). Абсолютное снижение риска ИИ при применении Варфарина составляет 31 случай на 1000 человек в год, при том, что относительный риск уменьшается на 68%.

Применение Варфарина проводится под контролем международного нормализованного отношения (МНО), значения которого должны находиться в пределах 2,0–3,0. Достижение этого уровня МНО, с одной стороны, обеспечивает выраженный защитный эффект в отношении риска развития эмболий, а с другой – отличается низким риском геморрагических осложнений. При правильном отборе пациентов и адекватном контроле МНО вероятность развития тяжелых кровотечений составляет 1,3% в год (23).

Проведение терапии Варфарином у больных, перенесших ИИ, имеет ряд существенных особенностей. Так, вследствие имеющихся двигательных нарушений (парезы, атаксия) значительная часть пациентов, перенесших инсульт (в первую очередь кардиоэмболический), не в состоянии самостоятельно посещать медицинские учреждения с целью определения уровня МНО, что мо-

жет привести к неконтролируемому приему препарата и повышению риска развития побочных эффектов. Риск передозировки антикоагулянтов существует у больных с когнитивными расстройствами, нарушением памяти, поэтому при невозможности контроля режима приема препарата у таких пациентов со стороны медицинского персонала или оказывающих уход родственников потенциальный риск окажется значительно перевешивающим возможную пользу лечения.

Если необходимость применения Варфарина у больных с риском кардиоэмболического ИИ доказана убедительно, применение его с целью вторичной профилактики ИИ у пациентов со стенозирующим поражением магистральных и внутричерепных артерий (исследование WASID) представляется нецелесообразным. Отсутствие в этой ситуации значимого защитного эффекта при нарастании риска геморрагических осложнений исключает необходимость такого лечебного направления.

При невозможности применения Варфарина, обусловленной непереносимостью препарата, высоким риском кровотечений и пр., могут использоваться антиагреганты, однако, как свидетельствуют результаты серии проведенных исследований, профилактический эффект антиагрегантов в этой ситуации существенно ниже, чем при применении непрямых антикоагулянтов. Одновременное назначение антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов возможно только у отдельных пациентов в связи с высоким риском геморрагических осложнений.

ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ

Широкое применение антитромбоцитарной терапии с целью вторичной профилактики ИИ сдерживается низкой приверженностью больных к систематическому лечению. В значительной степени это связано с недостаточной мотивацией устранения факторов сердечно-сосудистого риска, отсутствием правильного понимания необходи-

Необходимым способом как первичной, так и вторичной профилактики ишемического инсульта у ряда больных является применение непрямых антикоагулянтов. Наиболее широко с этой целью используются производные кумарина (Варфарин), обладающей несомненными преимуществами фармакокинетики, в частности обеспечения стабильного уровня антикоагуляции. Высокая эффективность Варфарина и предсказуемость оказываемого им эффекта позволяют сегодня рассматривать его в качестве золотого стандарта непрямого антикоагулянта.

NYCOMED



Положа руку на сердце

КАРДИОМАГНИЛ®

Уникальная низкодозовая комбинация
АСК и гидроксида магния для первичной
и вторичной профилактики тромбообразования

- Первая комбинация АСК и гидроксида магния в России
- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния устраняет язвобактерное действие кислоты на слизистую желудка
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»:
119048, Москва, ул. Усачева, 33, стр. 4,
т.: (495) 933 5511 ф.: (495) 502 1625. www.nycomed.ru

Рег. № МЗ РФ: П № 013875/01 от 25.12.2007.
Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация в инструкции по применению.

мости систематического лечения, наличием неверных представлений о существующих опасностях терапии.

Результаты наблюдения двух-летнего наблюдения за группой из 3796 больных, перенесших ТИА или ИИ и имеющих показания к применению антитромбоцитарных препаратов, показали, что 689 пациентов (18%) самостоятельно прекратили прием препарата, причем практически половина из прекративших лечение сделала это без веских на то медицинских оснований (24). Интересно, что значительно большая приверженность больных к продолжению лечения была установлена в проспективном исследовании, проведенном Германским Банком Данных Инсульта, в которое было включено 3420 больных, проходивших курс лечения в специализированных сосудистых отделениях по поводу ИИ. Оказалось, что 96% больных через год после выписки из стационара продолжают придерживаться проведения по мень-

шей мере одного из направлений вторичной профилактики ИИ с применением антитромбоцитарных препаратов.

Причины низкой приверженности к проведению систематической антитромбоцитарной (как и любой другой) терапии разнообразны и включают низкую медико-санитарную грамотность населения, недостаточную информированность пациентов о преимуществах продолжения лечения, желание избежать расходов на приобретение лекарственных препаратов и пр. Отказ от лечения, нарушения режима приема лекарственных препаратов могут быть обусловлены необходимостью одновременного приема нескольких препаратов, большой кратностью приема в течение суток лекарственных средств. Зачастую неприятные субъективные ощущения, в частности изжога, тошнота, боль в эпигастрии, наблюдающиеся при приеме антиагрегантов, расцениваются пациентами как признаки

тяжелого осложнения лечения, вызывая отказ от продолжения лечения. С низкой приверженностью к лечению ассоциированы возраст старше 65 лет, исходно низкий образовательный уровень, когнитивное снижение, обусловленное перенесенным ИИ или другими причинами.

Конечная эффективность проводимого профилактического лечения во многом обусловлена наличием контакта между лечащим врачом и пациентом или его близкими, если сам больной имеет когнитивные, депрессивные или выраженные двигательные расстройства. Повышению приверженности к лечению могут способствовать применение препаратов пролонгированного действия, комбинированных средств, не требующих многократного приема в течение суток. Целесообразно применение антитромбоцитарных средств, оказывающих минимальное воздействие на слизистую желудка, в частности, содержащих гидроксид магния. 

Литература

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Инсульт: Приложение к Журналу неврологии и психиатрии. 2003; 8: 4-9.
- Sacco R., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation* 2006; 113: e409-e449.
- Coull A., Lovett J., Rothwell P. Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ*. 2004; 328: 326-328.
- Lovett J., Coull A., Rothwell P. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62: 569-573.
- Vermeer S.E., Hollander M., Van Dijk E. et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126-1129.
- Lip G., Kamath S., Hart R. ABC of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. *BMJ* 2002; 325: 1161-1163.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849-1860.
- Williams B., Poulter N.R., Brown M.J., Davis M., McNnes G.T., Potter J.F.; the BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). *BMJ* 2004; 328: 634-40.
- Felmeden D., Lip G. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19: 185-196.
- Berrouschot J., Schwetlick B., von Twickel G. et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(1): 31-35.
- Michelson A., Cattaneo M., Eikelboom J. et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1-3.
- Diener H., Cunha L., Forbes C. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 5-13.
- De Schryver E., Algra A., van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2): CD001820.
- Diener H. The PROFESS trial: future impact on secondary stroke prevention. *Expert Rev Neurother*. 2007; 7(9): 1085-1091.
- Diener H., Bogousslavsky J., Brass L. et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 331-337.
- Wang T., Bhatt D., Fox K. et al. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2007; 28(18): 2200-2207.
- Keller T., Squizzato A., Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): CD005158.
- Willmot M., Zhao L., Heptinstall S., Bath P. Triple antiplatelet therapy for secondary prevention of recurrent ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2004; 13(3): 138-140.
- Fitzgerald B., Cohn S., Klein A. Stroke prevention in atrial fibrillation: Current anticoagulation management and future directions. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2005; 72 51: 24-30.
- Sacco R., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Circulation* 2006; 113: e409-e449.
- Gage B., Waterman A., Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1449-1457.
- De Schryver E., van Gijn J., Kappelle L. et al. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischemic stroke. *J Neurol*. 2005; 252(11): 1316-21.

IX Российский конгресс «СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»



19-21 октября 2010 года, Москва

Место проведения: гостиничный комплекс «Космос» (Москва, проспект Мира, д. 150) и «Дом оптики» (Москва, проспект Мира, д. 176)

Конгресс посвящен широкому кругу вопросов современной педиатрии и детской хирургии, новейшим технологиям диагностики, лечения и профилактики.

Организаторы Конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
- Российский государственный медицинский университет
- Российская ассоциация педиатрических центров
- Российская ассоциация детских хирургов
- Союз детских аллергологов
- Всероссийский центр медицины катастроф «Защита»
- Институт питания РАМН
- НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина
- НИИ трансплантологии и искусственных органов
- НИ детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера
- МОО «Творческое объединение детских нефрологов»
- Российская ассоциация ЛОР-педиатров
- Общество детских гастроэнтерологов
- МедИфоСервис
- ПиАр-Медиа Групп

Включенные мероприятия

Сателитные конгрессы:

VI Российский конгресс по детской аллергологии и клинической иммунологии

Всероссийские конференции:

- VIII Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы хирургии детского возраста»
- III Всероссийская научно-практическая конференция по нервномышечным болезням у детей «Прогрессирующие мышечные дистрофии»
- II Всероссийская научно-практическая конференция «Новые возможности диагностики детских болезней»
- III Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы детской реабилитологии»
- Научно-практическая конференция «Современные проблемы медицинской информатики» (к 40-летию юбилею научного центра новых информационных технологий Московского НИИ педиатрии и детской хирургии)
- VI Научно-практическая конференция «Стоматологическое здоровье ребенка»
- VI Научно-практическая конференция «ЛОР-патология в практике врача-педиатра»
- Школа-семинар по детской нутрициологии
- Школа по детской гастроэнтерологии им. А.В. Мазурина
- Постерная сессия молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
- IX Всероссийская выставка «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

На IX Всероссийской выставке «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические средства в педиатрии и детской хирургии» будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Для участия в Конгрессе приглашаются руководители Служб охраны материнства и детства субъектов РФ и территорий, главные специалисты органов Управления здравоохранением регионов России, главные врачи детских больниц, поликлиник, детских диагностических центров, ведущие ученые в области педиатрии, детской хирургии, стоматологии, а также практикующие врачи – педиатры, неонатологи, детские хирурги и стоматологи.

Вход для всех желающих свободный.

Информация о Конгрессе и регистрация осуществляется на сайте Конгресса www.congress2010.pedklin.ru

Адрес Оргкомитета: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Телефоны и контакты: тел./факс (495) 484-58-02 (секретариат, Калашникова Татьяна Викторовна),

(495) 487-05-69 (зам. директора института, профессор Османов Исмаил Магомедович),

(495) 488-30-00 (ответственный секретарь, профессор Длин Владимир Викторович).

E-mail: congress@pedklin.ru

В.И. ШМЫРЕВ,
д. м. н., профессор,

С.М. КРЫЖАНОВСКИЙ,

Учебно-научный
медицинский центр
Управления делами
Президента РФ

Антиоксиданты в комплексной терапии острого периода ишемического инсульта

Ишемический инсульт является ведущей причиной смертности и инвалидности в странах Восточной Европы и России в частности (14, 25). В связи с этим поиск организационных и терапевтических стратегий лечения инсульта с целью снижения риска возникновения и степени инвалидизации после него является одной из приоритетных задач современной системы здравоохранения.

Одним из важнейших направлений в лечении острого инсульта является совершенствование и поиск новых нейропротекторов и препаратов, обладающих нейропротективным эффектом, с целью достоверного снижения повреждения мозговой ткани в результате ишемии и реперфузии (16, 26).

Антиоксиданты были определены как препараты, обладающие нейропротективным эффектом, после того как появились доказательства наличия окислительного стресса при ишемии мозга (14). Образование свободных радикалов, усиление перекисного окисления липидов на фоне снижения уровня тканевых антиоксидантов могут играть основную роль в патогенезе повреждения нейронов в результате инсульта (12).

Интерес к данной проблеме возник в 1960-1970 годах. Экспериментальным путем было установлено вовлечение перекиси водорода, супероксида и его производных в развитие ряда патологических процессов, определяющих повреждение клетки – ишемия, воспаление, острая гипертония, травматическое пораже-

ние мозга. Несколько позднее установлена роль гидроксил-радикала, перекиси водорода и супероксид анион-радикала в повреждении сосудистой стенки и влиянии на гладкую мускулатуру церебральных сосудов, приводящим к вазодилатации (21). В настоящее время установлено участие активных форм кислорода и окислительного стресса в возникновении рестенозов после ангиопластики и шунтирования (23).

Наряду с изучением механизмов окислительного стресса при ишемии изучается иной механизм повреждения ткани – реперфузионный. Восстановление кровотока и реоксигенация мозговой ткани, с одной стороны, позволяет поддерживать жизнеспособность нейрона, а с другой – появляется кислород, который становится участником многочисленных ферментативных реакций, в результате которых образуются реактивные оксиданты. При этом отмечено, что в результате реперфузии повышается содержание кислорода до уровня, при котором митохондрии не могут его полностью утилизировать, около 2-5% электронного потока идет на образование перекиси водорода и появление радикалов кислорода, которые затем преобразуются с участием ферментов – каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы. Последний наиболее интенсивно снижает степень повреждения мозговой ткани в результате воздействия супероксидрадикалов.

Известны три типа супероксиддисмутазы (СОД) в нервной ткани, кофакторами фермента выступают цинк, медь и марганец. При этом

для каждого типа свойственна определенная локализация: CuZn-СОД находится во внутриклеточной жидкости, Mn-СОД – является митохондриальным ферментом и третий тип супероксиддисмутазы активен во внеклеточном пространстве. Наибольшей активностью обладает первый тип CuZn-СОД. В связи с тем, что супероксиддисмутазы присутствуют в основных структурах, которые вовлекаются при ишемии, фермент играет одну из активных ролей в предотвращении повреждающего воздействия реперфузии в условиях ишемии. Другие антиоксиданты, включая глутатион, аскорбиновую кислоту, витамин Е также вовлечены в детоксикацию свободных радикалов. Во время реперфузии происходит нарушение механизмов антиоксидантной защиты в ответ на избыточную продукцию радикалов кислорода, что приводит к дезактивации системы детоксикации, потреблению антиоксидантов и неадекватному восполнению антиоксидантов в ишемизированной ткани мозга (13). В связи с этим нивелирование дисбаланса антиоксидантной системы является одним из направлений возможного терапевтического воздействия.

Несмотря на ряд сложностей в оценке активности антиоксидантной системы, на моделях животных и у человека было установлено повреждение мембран клеток путем окисления липидов и протеинов и ускорение этих процессов в условиях ишемии и реперфузии. При этом, нет убедительных доказательств, свидетельствующих на ка-

кие преимущественно механизмы влияет ишемия, а на какие – реперфузия (22).

Проведение клинических исследований окислительного стресса у больных с инсультом все еще затруднительны в силу методологических трудностей объективной оценки свободно-радикального окисления в мозговой ткани. Исследовательским материалом при оценке антиоксидантов является кровь, моча, цереброспинальная жидкость. Так, были получены доказательства снижения концентраций витаминов А, Е и С, а также каротиноидов в плазме у больных с инсультом и повышение тиобарбитурат-реактивных субстанций в крови в течение 2 дней после острой ишемии мозга. Некоторые исследования показали снижение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови больных с острым инсультом (14, 22, 27).

Исследование цереброспинальной жидкости и плазмы крови у больных с инсультом выявило, что антиоксидантная активность плазмы ассоциируется с объемом ишемического инфаркта и последующей степенью неврологического дефицита, в то время как антиоксидантная активность, определяемая в цереброспинальной жидкости, не выявляет данную зависимость. Пациенты с более низким интегральным показателем активности антиоксидантной системы имели больший объем инфаркта и худшие показатели по результатам неврологического тестирования (22).

Были также выявлены особенности изменения антиоксидантной активности при подтипах инсульта. Так, для больных с кардиоэмболическим инсультом характерно повышение малондиальдегида и 4-гидроксиноненала. Сравнение с контрольной группой, куда вошли больные без инсульта, выявило достоверное повышение малонового диальдегида, что послужило рассматривать данный фермент как маркер перекисного окисления липидов в условиях окислительного стресса.

Используется еще один маркер свободно радикального пораже-

ния липидов – это F₂-изопростан, который является стабильной простагландин-F₂-подобной субстанцией и формируется при окислении арахидоновой кислоты в клеточной мембране неферментативным путем. В более ранних исследованиях не было выявлено особенностей при его измерении у пациентов контрольной группы и больных с инсультом (14). Однако последние исследования показали, что F₂-изопростаны являются ценными маркерами активности свободных радикалов у пациентов с острым ишемическим инсультом. Было установлено, что окислительный стресс может быть ранним стимулом активации матриксной металлопротеиназы 9, которая является важным маркером повреждения гематоэнцефалического барьера и геморрагической трансформации после инсульта. При этом не была выявлена зависимость между уровнем F₂-изопростанов и тяжестью инсульта, объемом инфаркта, функциональными исходами (19).

Результаты экспериментальных и пилотных клинических исследований были положены в основу эпидемиологических исследований, целью которых было выявить влияние приема антиоксидантов на профилактику инсульта. Были получены данные, что высокое содержание антиоксидантов в плазме крови свидетельствует о более низком риске церебрального инсульта, однако исследования дополнительного приема антиоксидантов не показали обнадеживающих результатов (17).

Исследование пищевого рациона у 6318 женщин и 4989 мужчин в возрасте от 45 до 64 лет не выявило влияния диеты, обогащенной витамином С, α-токоферолом и провитамином А (каротиноиды), на толщину сосудистой стенки, которая рассматривается как один из показателей прогрессирования атеросклероза – одного из основных факторов риска ишемического инсульта (20). Также не было показано преимуществ ежедневного приема витамина С (500 мг), витамина Е (402 мг) и бета-каротина (50 мг), последние принимались через день

с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также для замедления развития когнитивных нарушений, которые сопровождают ряд сердечно-сосудистых заболеваний (18). Объяснением неэффективности приема вышеуказанных оральных антиоксидантов могут служить несколько причин, в частности, неправильный выбор антиоксидантов, недостаточность доз, методологические сложности оценки эффективности антиоксидантов (23, 24).

Однако наряду с тестированием эффективности естественных антиоксидантов и по мере изучения механизмов ишемического каскада разрабатывались синтетические субстанции, обладающие антиоксидантными свойствами. Фармакологические исследования на моделях животных показали, что молекулы антиоксидантов (СОД, сопряженная с полиэтиленгликолем, каталаза, лазароид) могут проникать через гематоэнцефалический барьер и снижать уровень ишемического повреждения мозга (14). Наиболее перспективными препаратами этой группы оказались производные 3-оксипиридина, важным свойством которых является способность проникать через гематоэнцефалический барьер (10).

На моделях животных было показано, что применение препаратов (экстракт *Ginkgo biloba* (EGb) и α-липоевая кислота), влияющих на окислительный стресс, приводит к достоверному снижению объема инсульта (15).

В нашей стране разработка молекул началась в начале 1980 годов. В НИИ Фармакологии РАМН была разработана субстанция сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, способная влиять на процессы окислительного стресса в условиях ишемии (1). Производные 3-оксипиридина (3-ОП) относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют антиоксидантные и антирадикальные свойства. Они являются структурными аналогами соединений группы витамина В₆ (пиридоксол, пиридоксаль и пиридоксамин), играющих важную роль

в жизнедеятельности организма.

На основе 3-ОП разработаны и внедрены в клиническую практику лекарственные препараты Эмоксипин и Мексидол. Эффекты данных антиоксидантных препаратов определяются их механизмом действия. Мексидол ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, сохраняя их упорядоченность. Активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышает активность СОД и других антиоксидантных ферментов. Эмоксипин снижает интенсивность перекисного окисления липидов в легких, крови, суставах, предотвращает снижение концентрации общих липидов, фосфолипидов, жирных кислот и холестерина, активизирует естественную антиоксидантную систему организма, ингибирует образование глюкокортикоид-рецепторных комплексов путем неконкурентного связывания с рецептором. Мексидол сочетает антиоксидантные свойства основания (производное 3-ОП) с антигипоксической активностью сукцината. Антиоксидант эмоксипин, входящий в состав Мексидола, обладает слабой антигипоксической активностью, но он облегчает транспорт сукцината через мембраны. Механизм противогипоксического действия Мексидола связан с его специфическим влиянием на энергетический обмен с участием в цикле Кребса. Антиоксидантная и антигипоксическая активность Мексидола способствует одновременному включению нескольких защитных механизмов в организме при гипоксии и, тем самым, повышает эффективность его действия. Мексидол по своей антиоксидантной активности превосходит Эмоксипин (7).

Клиническая эффективность препарата Мексидол при лечении острого инсульта изучалась в ряде клинических наблюдений и исследований. Включение Мексидола в комплексную терапию 43 больных (контрольную группу составили 53 пациента) позволило достичь более выраженной положительной динамики в сравнении с контрольной. Авторами исследования было

отмечено, что длительность курса должна составлять не менее 14-15 дней в дозе 800 мг в сутки (16 мл). Использование меньших доз Мексидола не позволяет гарантировать высокий терапевтический эффект у лиц с инфарктом мозга (11).

В другом исследовании, в котором приняли участие 50 больных с острым нарушением мозгового кровообращения, оценивалась как клиническая эффективность препарата, так и влияние на показатели интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков, показателей активности системы антиоксидантной защиты организма путем анализа плазмы и крови с помощью спектрофотометрии, спектрокалориметрии, фотоэлектрокалориметрии, биохимлюминесценции. Был выбран следующим режим дозирования Мексидола: двукратное в течение суток внутривенное капельное введение препарата в дозе 300 мг (3 ампулы препарата) на 200 мл физиологического раствора с интервалом 12 часов (в 9 ч и в 21 ч), общая суточная доза – 600 мг в течение 5 дней. На протяжении последующих трех дней – в дозе 100 мг (одна ампула) на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно, 2 раза в сутки с интервалом 12 часов (в 9 ч и в 21 ч), общая суточная доза – 200 мг, и в последние (9-10-й) дни – внутримышечно, в дозе 100 мг (одна ампула) однократно в сутки (первая половина дня).

Исследование продемонстрировало уменьшение параметров первичных продуктов свободнорадикального окисления: диеновых конъюгатов и кетодиенов на 5-е и на 11-е сутки лечения, отмечена тенденция к уменьшению параметров вторичного продукта свободнорадикального окисления (СРО) малонового диальдегида и конечного продукта основания Шиффа, что свидетельствовало об уменьшении интенсификации СРО липидов и белков в основной группе пациентов в сравнении с контрольной группой, где этой положительной динамики не отмечено.

На фоне лечения препаратом Мексидол отмечалось повышение активности эндогенной системы

антиоксидантной защиты за счет ее неферментативного звена – витамина Е, восстановленного глутатиона, небелковых тиолов. Это подтверждает нивелирование функционального дисбаланса в неферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы антиоксидантной защиты, который возникает в результате гиперпродукции радикалов кислорода.

Клинически в основной группе больных с ишемическим инсультом отмечена более позитивная динамика в сравнении с контрольной группой больных, к которым не применялся препарат Мексидол, в аспекте разрешения афотических нарушений, восстановления двигательной активности с разрешением параличей и уменьшением степени выраженности парезов, значительным уменьшением чувствительных и координаторных нарушений (4).

Полученные результаты согласуются с результатами небольшого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у больных (51 пациент) с ишемическим инсультом в возрасте 45-85 лет. Мексидол применялся в первые 24 ч от начала заболевания, в дозе 300 мг/сут. 24 больным в течение 14 суток от начала инсульта. Плацебо вводили 27 больным по аналогичной схеме. Критериями оценки стало тестирование больных с помощью шкал NIH, Бартел. Выявлена достоверная опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений по шкале NIH к 14-м суткам заболевания в группе больных, получавших Мексидол, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$), а также достоверное функциональное восстановление (динамика клинического балла по шкале Бартел на 21-е сутки; $p < 0,05$) у больных, включенных в исследование в первые 6 ч заболевания (9). Выявленные достоверные тенденции более быстрого регресса очаговой неврологической симптоматики и уменьшение степени физической зависимости находят подтверждение и в других исследованиях, в частности, с участием больных работоспособного возраста, с разной степенью тяжести переносимого инсульта,



МЕКСИДОЛ®

Возрождая энергию жизни!

Оригинальный российский
антиоксидант и антигипоксант
прямого действия

Применение Мексидола в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Хроническая церебральная ишемия
- Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая, смешанная энцефалопатии
- Вертебро-базиллярная недостаточность
- Черепно-мозговая травма
- Вегето-сосудистая дистония, астении
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях
- Полиневропатии различного генеза



ФАРМАСОФТ
www.mexidol.ru
www.pharmasoft.ru

* Утвержден распоряжением Правительства РФ от 10 января 2009 г. № 27-п. о. под грифом «необходимо» в качестве жизненно необходимого лекарственного средства.
** Утвержден приказом Минздрава России от 10 января 2009 г. № 11-п. о. под грифом «необходимо» в качестве жизненно необходимого лекарственного средства.

научно – практическая олимпиада

МЕКСИДОЛ®
10 лет врачебной
практики – гарантия
эффективности и
безопасности

Обобщение опыта клинического
применения и научных исследований
препарата Мексидол®

Фармасофт собирает друзей
10 лет ВМЕСТЕ!

Организатор олимпиады - российская фармацевтическая компания
«Фармасофт» - производитель оригинального препарата Мексидол®

Сроки проведения: март 2010 – март 2011

Подробно всю информацию Вы можете узнать на нашем сайте www.mexidol.ru
в разделе «Олимпиада». E-mail: olimpiada@pharmasoft.ru

Организатор - компания  ФАРМАСОФТ



больных, которым было проведено оперативное вмешательство на каротидных артериях (2, 3, 8).

В клинике Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ проходили одни из первых клинических исследований Мексидола у больных с инсультом, а также и в рамках первичной и вторичной профилактики. В данных исследованиях было показано положительное влияние препарата на липидный обмен, систему гемостаза. Клиническая эффективность к окончанию комплексного лечения больных с острым инсультом проявлялась в снижении степени инвалидизации и более быстрой адаптации. Наблюдение за больными в течение года после инсульта показало, что полученные результаты лечения оставались стабильными на протяжении этого времени, в группах контроля не было зафиксировано ни одного повторного инсульта. Полученные результаты позволили рекомендовать повторные курсы Мексидола на амбулаторном этапе в виде курсового лечения (5, 6).

Все вышеуказанные работы способствовали внедрению Мексидола в лечебную практику, группе ученых (Дюмаев К.М., Бурлакова Е.Б., Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Жестков В.П., Сернов Л.Н., Верещагин Н.В., Суслина З.А., Миронов Н.В., Шмырев В.И., Федин А.И., Князев Б.А., Авакян Э.А., Лопатухин Э.Ю.) была присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники за «Создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний» (№ 4861 2003) (1).

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что в настоящее время одним из обоснованных направлений в лечении больных с ишемическим инсультом в остром периоде является воздействие на механизмы окислительного стресса, повреждающее влияние которого на ткань мозга установлено в целом ряде экспериментальных и клинических исследований. Для практической медицины особенно важным является разработка новых

препаратов, а также совершенствование и изучение уже имеющихся антиоксидантов в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом.

В нашей стране разработан препарат, обладающий антиоксидантным эффектом, действие которого направлено на процессы свободнорадикального окисления, ингибирование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышение активности антиоксидантных ферментов (в частности, супероксиддисмутазы), ответственных за образование и расхождение перекисей липидов, а также активных форм кислорода (1). Использование Мексидола в комплексной терапии позволяет получить достоверно лучшие результаты лечения: опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений (двигательных, речевых, координаторных, чувствительных), а также более эффективное функциональное восстановление, что подтверждено клиническими исследованиями, в ряде которых использованы принципы доказательной медицины. 

Литература

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепсихологические эффекты и механизм действия // Фарматека. 2009; № 6.
2. Кандыба Д.В., Жулев Н.М., Сокуренок Г.Ю., Маркова О.С., Николаева О.Ю. Применение Мексидола в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения // Фарматека. 2006; № 7 «Неврология/Психиатрия».
3. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. Мексидол в комплексной терапии инсульта у лиц работоспособного возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; Приложение 1.
4. Луцкий М.А., Назаренко Е.А., Разинкин К.А. Применение отечественного антиоксиданта – препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта // Русский медицинский журнал, раздел «Неврология». 2008; № 12.
5. Миронов Н.В., Шмырев В.И., Горайнова И.И., Миронов И.Н. Первичная и вторичная профилактика ишемических инсультов. Методические рекомендации. М., 2002.
6. Миронов Н.В., Шмырев В.И., Миронов И.Н. и др. Антиоксидантная терапия препаратом Мексидол в лечении острой стадии ишемического инсульта. Методические рекомендации. М., 2002.
7. Новиков Е., Ковалева Л.А., Лосенкова С.О., Климкина Е.И. Фармакология антиоксидантов на основе 3-оксипиридина.
8. Серегин В.И. Применение глутатиона и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта // Фарматека. 2006; № 5.
9. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарцисов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; Инсульт.
10. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера, Нервные болезни, Клиническая фармакология. Приложение 1, 2006; № 1.
11. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности применения мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми инсультами. Оригинальные исследования. 2006; 2 (6).
12. Braugher J.M., Hall E.D. Central nervous system trauma and stroke, I: biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. Free Radic Biol Med. 1989; 6: 289-301.
13. Chan P.H. Role of Oxidants in Ischemic Brain Damage. Stroke. 1996; 27: 1124-1129.
14. Cherubini A., Polidori M.C., Bregnocchi M. et al. Antioxidant Profile and Early Outcome in Stroke Patients. Stroke. 2000; 31: 2295-2300.
15. Clark W.M., Rinker L.G., Lessov N.S., Lowery S.L., Cipolla M.J. Efficacy of Antioxidant Therapies in Transient Focal Ischemia in Mice Stroke. 2001; 32: 1000-1004.
16. Goldstein L.B. Acute Ischemic Stroke Treatment in 2007. Circulation 2007; 116: 1504-1514.
17. Eichholzer M., Stahelin H.B., Gey K.F. Inverse correlation between essential antioxidants in plasma and subsequent risk to develop cancer, ischemic heart disease and stroke respectively: 12-year follow-up of the Prospective Basel Study. EKS. 1992; 62: 398-410.
18. Kang J.H., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E., Albert C.M., et al. Vitamin E, Vitamin C, Beta Carotene, and Cognitive Function Among Women With or at Risk of Cardiovascular Disease. The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. Circulation. 2009; 119: 2772-2780.
19. Kelly P.J., Morrow J.D., MingMing Ning, Koroshetz W, Lo H.D. et al. Oxidative Stress and Matrix Metalloproteinase-9 in Acute Ischemic Stroke. The Biomarker Evaluation for Antioxidant Therapies in Stroke (BEAT-Stroke) Study. Stroke. 2008; 39: 100-104.
20. Kritchevsky S.B., Shimakawa T., Tell G.S. et al. Dietary Antioxidants and Carotid Artery Wall Thickness. The ARIC Study. Circulation. 1995; 92: 2142-2150.
21. Kontos H.A., George E. Brown memorial lecture. Oxygen Radicals in Cerebral Vascular Injury. Circ. Res. 1985; 57: 508-516.
22. Leinonen J.S., Ahonen J.-P., Lönnrot K., Jekkonen M. et al. Low Plasma Antioxidant Activity Is Associated With High Lesion Volume and Neurological Impairment in Stroke. Stroke. 2000; 31: 33-39.
23. Levenon A.-L., Vahakangas E., Koponen J.K., Yla-Herttuala S. Antioxidant Gene Therapy for Cardiovascular Disease Current Status and Future Perspectives. Circulation. 2008; 117: 2142-2150.
24. Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. Oxidative stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 29-150.
25. Rasmond W., Flegel K., Friday G. et al. Heart disease and stroke statistic-2007 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115: 69-171.
26. Rogalewski A., Shneider A., Ringelstein E.B., Shnabitz W-F. Toward a multimodal neuroprotective treatment Of Stroke. Stroke. 2006; 37: 1129-1136.
27. Sánchez-Moreno, Dashe J.F., Scott T., Thaler D. et al. Decreased Levels of Plasma Vitamin C and Increased Concentrations of Inflammatory and Oxidative Stress Markers After Stroke. Stroke. 2004; 35: 163-168.

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Всероссийское научное общество кардиологов

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2010»



23-24 ноября 2010 года, Москва

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

Вопросы для обсуждения

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимации
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

ОРГКОМИТЕТ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава

Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а.

Телефон для справок (495)414-62-70,

тел./факс (495) 414-62-14, (499) 149-08-51.

www.cardioweb.ru

e-mail: CONGRESS@CARDIOWEB.RU; Snn_cardio@mail.ru

Тезисы для публикации принимаются с 20 февраля 2010 г. до 30 сентября 2010 г. Публикация тезисов – бесплатно. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы представляются на русском языке в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru, присланные по почте или факсом – рассматриваться не будут.

Я.И. ЛЕВИН,
д.м.н., профессор,

М.В. КОВАЛЬЧУК

ММА им. И.М. Сеченова,
Москва

Депрессия и нарушения сна

Клиническая картина депрессии складывается из аффективных, моторных, вегетативных и диссомнических расстройств, что вводит проблему нарушений сна в круг наиболее актуальных при этом заболевании.

Термин «диссомнические» отражает разнообразие этих нарушений, включающих как инсомнические (недостаточный сон; 85-90%), так и гиперсомнические (избыточная дневная сонливость и увеличение длительности сна; 10-15%) проявления. Разнообразная статистика представленности нарушений цикла сон–бодрствование при депрессии – 83-100%, по-видимому, складывается из различных методических возможностей оценки, так как при объективных полисомнографических исследованиях это всегда 100%.

Облигатность расстройств цикла сон–бодрствование при депрессии базируется на общей нейрхимии:

- **серотонин**, нарушение медиации которого, с одной стороны, играет важнейшую роль в патогенезе депрессии, а с другой – имеет большое значение в организации дельта-сна и в инициации фазы быстрого сна (ФБС);
- другие биогенные амины, в частности **норадреналин** и **дофамин**, дефицитарность которых имеет значение как в развитии депрессии, так и в особенностях организации цикла сон–бодрствование;
- **гамма-аминомасляная кислота** (ГАМК) – медиатор и модулятор, играющий важнейшую роль в организации сна и в патогенезе депрессии;

- **мелатонин**, определяющий как хронобиологию сна, так и хронобиологические расстройства при депрессии;

- **орексин** участвует в контроле цикла сон–бодрствование и в патогенезе депрессии (Meerabux J. et al. Biol. Psych. V. 58, issue 5, 1 September 2005, P. 401-407).

Вот почему мы считаем необходимым подробно остановиться на описании функционального назначения сна и методов его исследования.

Цикл бодрствование–сон представляют собой континуум различных функциональных состояний: сверхактивное, активное и расслабленное бодрствование; дремота, поверхностный медленный сон, глубокий медленный сон, быстрый сон. Это составляет понятие о функциональных состояниях мозга, и одно и то же заболевание может по-разному в них проявляться.

Инструментом для оценки функционального состояния человека является полиграфия, т.е. одновременная регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электромиограммы (ЭМГ), электроокулограммы (ЭОГ).

Сон человека составляют фаза медленного сна (ФМС, сон без сновидений, ортодоксальный сон, 1-4 стадии) и фаза быстрого сна (ФБС, сон со сновидениями, парадоксальный сон, сон с быстрыми движениями глаз).

1 стадия ФМС характеризуется снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыханий (ЧД), мышечного тонуса, артериального давления (АД).

2 стадия ФМС (стадия «сонных веретен») – с точки зрения вегетативных и ЭМГ показателей развиваются тенденции, описанные для 1-й стадии ФМС; в небольших количествах могут встречаться эпизоды апноэ, длительностью менее 10 с.

3 и 4 стадии (общая, 3-я стадия по рекомендациям Американской ассоциации медицины сна (AASM) от 2007 г.) – дельта-сон, дыхание в этих стадиях ритмичное, медленное, АД снижено.

ФБС характеризуется «вегетативной бурей» с дыхательной и сердечной аритмией, колебаниями артериального давления, эпизодами апноэ (длительностью менее 10 с), эрекцией пениса и клитора.

Стадии ФМС и ФБС составляют один цикл сна, и таких циклов у здорового человека бывает от 4 до 6 за ночь длительностью от 60 до 100 минут (в среднем около 90 минут). В первой половине ночи в циклах больше представлена ФМС, в циклах второй половины ночи – ФБС.

В ФМС происходит восстановление гомеостаза мозговой ткани, осуществляется оптимизация управления внутренними органами – от обработки экстероцептивной мозг переходит к интероцептивной импульсации.

Функции ФБС – переработка информации и создание программы поведения на будущее, происходит передача наследственной информации, имеющей отношение к организации целостного поведения, в оперативную память.

Нами было показано, что у циклов сна есть также особые функции. Так, I цикл сна является голограммой

(матрицей) всего сна. Голограмма обладает уникальной способностью к эффективному (в том числе восстанавливаемому) хранению информации. Принцип голограммы – когда часть все знает о целом и воспроизводит целое.

Кроме ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ, необходимых для оценки структуры сна, полисомнография может включать значительное число различных показателей, количество которых зависит от целей исследования: АД, ЧСС, кожно-гальванический рефлекс (КГР), сатурация кислорода в крови, выраженность храпа, ороназальный ток воздуха, движения грудной клетки и брюшной стенки, степень и выраженность кровенаполнения пениса, исследование движений в конечностях, актиграфия. Важнейшим методическим приемом является видеомониторинг.

СОН КАК ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Главным пейсмекером ритмической активности организма являются супрахиазмальные ядра (СХЯ), осуществляющие управление вторичными пейсмекерами (дыхательный, сосудодвигательный центр, гипоталамические секреторные центры). Синхронизация с окружающим миром осуществляется посредством реакции на воздействие фотических (световых) и нефотических времязадателей – воздействий, которые могут изменять характеристики биологических ритмов. Главным путем для первых является ретино-гипоталамический тракт (РГТ), вспомогательным – геникуло-гипоталамический тракт (ГГТ). Нефотические времязадатели (регулярное кормление, повторяющиеся изменения внутренней температуры и поведенческой активности) действуют через прямые и не прямые проекции. Существует также особый времязадатель – социальный.

Выделяют вентролатеральную и дорзомедиальные области СХЯ. Первая является основным коллатором внешних нейрональных потоков и образована, в основном,

клетками, содержащими вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). В центральных отделах СХЯ находятся значительные скопления нейронов, содержащих гастрин-высвобождающий пептид. В дорзомедиальной области находятся вазопрессин-содержащие клетки. Тормозные нейроны, содержащие ГАМК, рассеяны диффузно. Основными медиаторами РГТ являются возбуждающие аминокислоты (глутамат и аспартат), также в его нейронах обнаружены субстанция Р и гипофизарный пептид, активирующий аденилатциклазу. Посредством ГГТ осуществляются и нефотические влияния на СХЯ от холинергических нейронов переднего мозга, серотонинергических ядер шва (медиальной части) и межколенчатой области. Три основных нейромедиатора определяют деятельность ГГТ: нейропептид Y, метэнкефалин и ГАМК. Выделены также афферентные пути СХЯ.

Другим образованием, вовлеченным в регуляцию биологических ритмов человека, является шишковидная железа (эпифиз), вырабатывающая гормон мелатонин. Ритм его секреции носит четко выраженный циркадианный характер и задается СХЯ в зависимости от уровня освещенности. Уровень мелатонина в крови начинает повышаться в вечернее время, совпадая с уменьшением уровня освещенности, достигает максимума в дельта-сне, затем прогрессивно уменьшается к утру. В дневное время секреция мелатонина остается на очень низком уровне.

Применение β_1 -адреноблокаторов также ведет к прекращению секреции мелатонина. Относительно эпифизарно-мелатонинового пути регуляции предполагается роль эпифиза как вспомогательного, стабилизирующего работу СХЯ. Тем не менее, роль мелатонина еще окончательно не определена. Многие исследователи продолжают рассматривать мелатонин не как сомногенную, а как хронобиотическую субстанцию.

Одной из наиболее доказательных теорий наступления и протекания сна считается хронобиологиче-

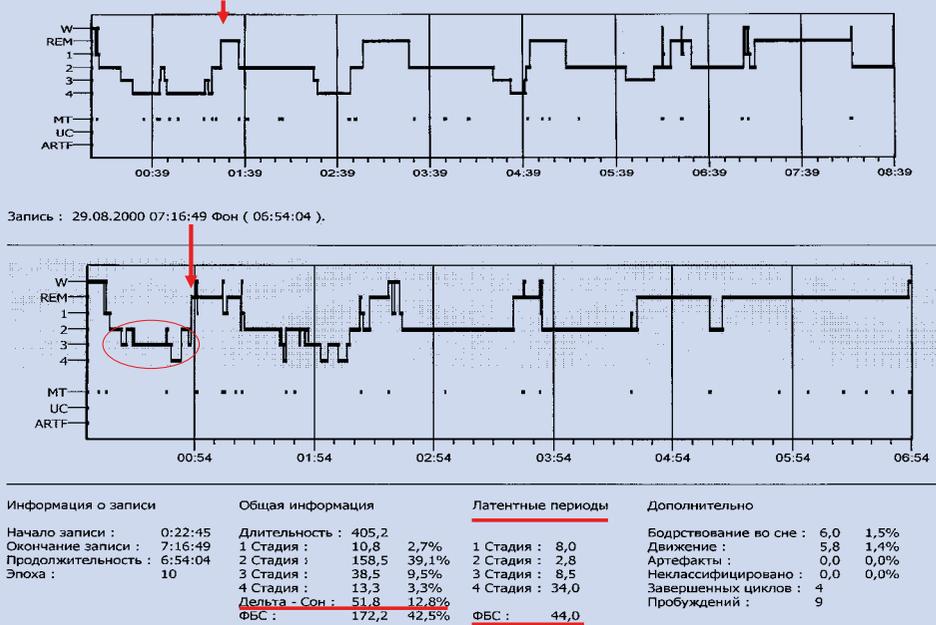
ская модель сна, а именно *теория двух процессов* (Borbely A., 1982). Эта модель рассматривает околосуточные изменения вероятности наступления сна как результат взаимодействия гомеостатического (процесс S, sleep) и хронобиологического (процесс C, circadian) процессов: возможность наступления сна («ворота сна») появляется тогда, когда склонность ко сну становится достаточно высокой (процесс S на подъеме), а уровень мозговой активации демонстрирует закономерное (обычно вечернее) снижение (процесс C на спаде). Если сон в этот период наступает, то начинается постепенное снижение интенсивности действия процесса S: нейтрализация гипнотоксина (на его роль претендуют вазоинтестинальный пептид, дельта-сон индуцирующий пептид, мурамилицистеин, субстанция Р, простагландин D₂, интерлейкин-1) и нейрональный отдых. Уровень мозговой активации продолжает изменяться по своим хронобиологическим законам и, пройдя точку минимального значения, начинает нарастать. Когда же уровень процесса S достаточно снизится, а уровень мозговой активации достигнет определенных значений, появятся предпосылки для естественного окончания сна. В дальнейшем P. Achermann и A. Borbely (1992) добавили в модель двух процессов объяснение чередования фазы медленного и быстрого сна, модель реципрокного взаимодействия этих двух фаз. Работоспособность теории двух процессов была проверена на моделях нарушений сна у больных с депрессией, где удалось объяснить возникновение нарушений сна и положительный эффект депривации сна при этой патологии.

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ ДЕПРЕССИИ

Нарушения сна могут быть как основной (а иногда и единственной) жалобой, маскирующей депрессию, так и одним из многих ее симптомов. Это особенно ярко проявляется на примере так называемой скрытой (маскированной) депрессии, поскольку при этой

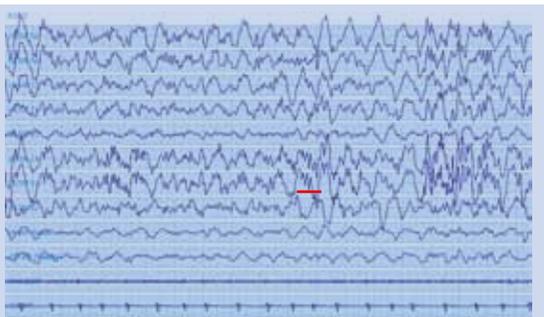


Гипнограмма здорового человека и больного депрессией



Примечания: W – бодрствование; REM – ФБС; MT – время движения; UC – неклассифицируемые эпохи; ARTF – артефакты; 1, 2, 3, 4 – стадии ФМС. По оси ординат – время регистрации сна. Стрелкой обозначен латентный период первого эпизода ФБС

Рисунок 1. Гипнограмма здорового человека (вверху) и больного депрессией (внизу)



Примечание: Красным подчеркнуты альфа-волны на фоне дельта-волн.

Рисунок 2. Альфа-дельта сон (Moldofsky H., 1976)

форме патологии расстройства сна могут быть ведущими, а порой и единственными проявлениями заболевания. «Разорванный сон» или раннее утреннее пробуждение наряду со снижением побуждений и уменьшением способности к эмоциональному резонансу могут служить указанием на наличие депрессии и при отсутствии тоскливого настроения.

Жалобы на нарушения сна при депрессии могут быть инсомнического и гиперсомнического харак-

тера. Полисомнограмма больных депрессией характеризуется укорочением латентного периода ФБС (рисунок 1); снижением длительности дельта-сна в I цикле сна; «альфа-дельта» сном (рисунок 2).

Эти изменения чаще выявляются при эндогенной депрессии и сочетаются с увеличением плотности быстрых движений глаз и частыми пробуждениями.

В последние годы в результате масштабного мета-анализа были сформулированы следующие выводы. Депрессия обычно сопровождается рядом нарушений сна в сравнении с контрольными здоровыми субъектами:

- 1) увеличение латентности начала сна;
- 2) увеличение процентной доли ФБС;
- 3) увеличение плотности БДГ;
- 4) ухудшение непрерывности сна;
- 5) уменьшение процентной доли дельта-сна;
- 6) сокращение латентного периода ФБС.

Хотя влияние возраста, пола и

тяжести депрессивного эпизода на нарушения сна еще требует уточнения, отграничение больных депрессией от здоровых лиц на основании показателей сна не представляет больших затруднений. При этом, как было показано в упомянутом мета-анализе, ни одно из установленных нарушений сна не позволяет достоверно дифференцировать депрессию от других психических расстройств, таких как паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения, тяжелая деменция или пограничное личностное расстройство. Более того, в показателях полисомнографии не удается выявить явных различий между подтипами депрессии (первичная, эндогенная, атипичная и т.д.). Возможно, наиболее убедительные различия касаются дифференциации между психотической и непсихотической депрессией.

В единичных исследованиях предпринимались попытки использовать противоположный подход, т.е. группировать психические расстройства или их подтипы на основании биологических маркеров, однако полученные результаты не подтверждают качественных различий и общих специфичных подтипов, выявлены только количественные различия, подтверждающие концепцию депрессивного спектра.

При психогенных депрессиях в структуре инсомнии преобладают нарушения засыпания с компенсаторным удлинением утреннего сна, уменьшение глубины сна и возрастание двигательной активности, выраженная редукция 4 стадии сна. Возрастает число переходов от стадии к стадии, что свидетельствует о нестабильности в работе церебральных механизмов поддержания стадий сна.

На существенное изменение организации наиболее глубоких стадий ФМС указывает также феномен альфа-дельта сна (см. рисунок 2) – сочетание дельта-волн и высокоамплитудного альфа-ритма, занимающего до 1/5 общего времени сна. При этом глубина сна оказывается большей, чем во 2 стадии. Наруше-

ние закономерного распределения дельта-активности, а также снижение ее амплитуды и интенсивности указывают на взаимосвязь механизмов ФМС и депрессии. Это соответствует гипотезе о том, что синтез и накопление мозгового норадреналина (НА) осуществляется во время ФМС, и при депрессии, характеризующейся дефицитом НА, наблюдается редукция 4 стадии сна.

Полученные в дальнейшем факты показали однако, что нарушения дельта-сна при депрессии более характерны для мужчин и не являются специфическими только для депрессии. При депрессии наблюдаются изменения представленности ФБС (разброс длительности ФБС – от 16,7% до 31, сокращение латентного периода).

Наличие нескольких типов серотонинергических рецепторов (5-НТ_{1А-D}, 5-НТ_{2А-С}, 5-НТ₃ и 5-НТ₄), каждый из которых имеет своих агонистов и антагонистов, не говоря уже об их потенциальных взаимодействиях с ГАМК, норадреналином или дофамином (ДА), значительно усложняет схему терапии.

Поскольку психотропные препараты могут улучшать или нарушать засыпание и непрерывность сна, возникает необходимость учитывать инсомнию при разработке и выборе антидепрессантов. Также известно, что антидепрессанты могут провоцировать синдром беспокойных ног или синдром периодических движений конечностей, что приводит к утяжелению инсомнии.

ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА СОН

Ингибиторы моноаминоксидазы. Фенелзин – ингибитор моноаминоксидазы (ИМАО) – способен почти полностью подавлять ФБС через несколько недель терапии как у здоровых лиц, так и у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР). Сходное влияние на сон оказывают и другие ИМАО, такие как ниламид, паргилен и мепаназин. Такое подавление ФБС совпадает с началом антидепрессивного эффекта. В большинстве случаев ИМАО не оказывают особо выраженного влияния на медлен-

новолновой сон, хотя считается, что эти антидепрессанты снижают эффективность сна.

Действие обратимого ИМАО моклобемида в настоящее время не определено.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА). При использовании ТЦА действие на ФБС является неоднозначным: кломипрамин (в одном исследовании – и амитриптилин) подавляет ФБС незамедлительно после начала приема (при этом влияние ТЦА на ФБС оказывается менее стойким, чем эффект ИМАО, а после отмены ТЦА часто наблюдается феномен отдачи ФБС); три-мипрамин, иприндол и виллоксазин не оказывают значимого влияния на ФБС. Как группа в целом ТЦА повышают количество дельта-сна, за исключением кломипрамина. Применение дезипрамина у пациентов с БДР сопровождалось затруднениями в засыпании.

Тетрациклические антидепрессанты. Миансерин и мапротилин способны увеличивать показатели дельта-сна.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Флувоксамин подавляет ФБС и увеличивает ЛП у пациентов с БДР, но не оказывает значимого влияния на дельта-сон или дельта-волны по результатам спектрального анализа. Пароксетин сокращает общее время сна и снижает эффективность сна у пациентов с БДР, снижая ФБС и увеличивая ЛП. У пациентов с БДР применение флуоксетина сопровождается увеличением частоты пробуждений, снижением эффективности сна и уменьшением дельта-сна, а также увеличением ЛП и редукцией ФБС. Терапия пациентов с БДР сертралином связана с увеличением латентности сна и сокращением длительности ФБС. Циталопрам стойко подавляет ФБС, что сочетается с феноменом отдачи ФБС после отмены препарата. Тразодон в дозе 100-150 мг/сут. подавляет ФБС и увеличивает дельта-сон, а также улучшает субъективные оценки качества сна. Нефазодон снижает число пробуждений и повышает эффективность сна, а также стабилизирует или даже уве-

личивает время ФБС у здоровых субъектов и пациентов с БДР; при этом отмечалась редукция дельта-сна. СИОЗС могут провоцировать синдром периодических движений конечностей.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Венлафаксин увеличивает время бодрствования, 1, 2 и 3 стадии сна у здоровых субъектов. Наблюдается выраженное подавление ФБС и увеличение ее латентного периода.

Норадренергический и специфичный серотонинергический антидепрессант (НАССА) миртазапин улучшает сон у здоровых субъектов, сокращает время засыпания и увеличивает глубину сна. Также отмечается увеличение ЛП ФБС и редукция ночных пробуждений. У пациентов с БДР применение миртазапина повышает эффективность сна и увеличивает общее время сна, тогда как влияние на ФБС не выявлено.

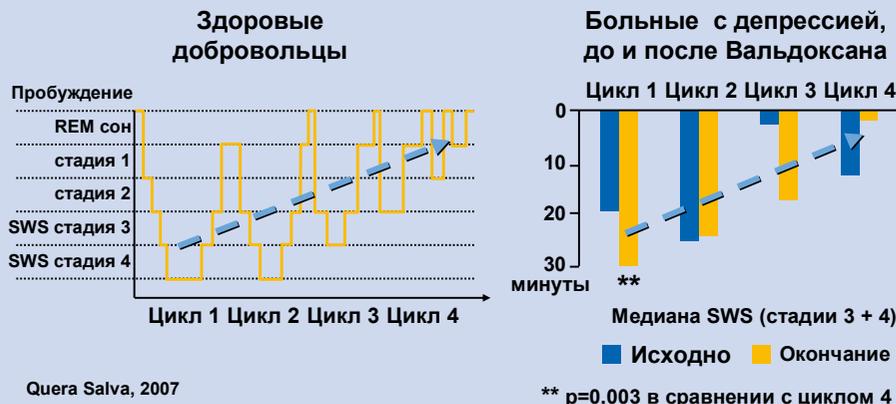
Другие антидепрессанты. В исследовании с участием молодых здоровых субъектов не обнаружено признаков влияния тианептина в терапевтических дозах (37,5 мг/сут.) на ЭЭГ параметры сна. Показано, что тианептин подавляет ФБС у здоровых субъектов и пациентов с коморбидностью депрессии и алкоголизма.

Мелатонинергические антидепрессанты. Агомелатин (Вальдоксан) является агонистом церебральных мелатониновых рецепторов 1-го и 2-го подтипов (в первую очередь в СХЯ) и антагонистом 5-НТ_{2С} серотониновых рецепторов. Кроме агонизма к мелатониновым рецепторам, Вальдоксан характеризуется специфическим повышением уровней норадреналина и дофамина во фронтальной коре. В сравнительных исследованиях с бензодиазепинами было выявлено отсутствие седативного эффекта.

Вальдоксан не изменял структуру и хронобиологию сна у здоровых испытуемых. У больных БДР было обнаружено достаточно быстрое (на 14-й день приема) нормализующее хронобиологическое воздействие Вальдоксана с преимущественным воздействием



Вальдоксан регулирует нарушенные ритмы сон-бодрствование



Quera Salva, 2007

Рисунок 3. Нормализация циркадианных ритмов в цикле сон-бодрствование

на дельта-сон (рисунок 3), снижением бодрствования внутри сна, увеличения индекса эффективности сна без влияния на ФБС. Важно подчеркнуть, что быстрое и эффективное улучшение сна не должно затмевать основной антидепрессивный эффект Вальдоксана. Антидепрессивная эффективность Вальдоксана подтверждена во многих международных многоцентровых клинических исследованиях в сравнении как с плацебо, так и с современными антидепрессантами.

Большинство антидепрессантов подавляет ФБС достаточно быстро (ТЦА, СИОЗС, ИОЗСН и НАССА) или примерно через 2 недели (ИМАО) после начала терапии. Однако существует целый ряд исключений (тримипрамин, иприндол, тианептин, виллоксазин, нефазодон). Глубина сна может увеличиваться (агомелатин, тразодон, нефазодон, миртазапин), оставаться без изменений (большинство ИМАО, флувоксамин) или уменьшаться (кломипрамин, дезипрамин, фенелзин, флуоксе-

тин, пароксетин, сертралин, венлафаксин). Эффекты длительного применения антидепрессантов, к сожалению, изучены плохо, хотя обнаружена тенденция к постепенной редукции первоначальных эффектов.

ДРУГИЕ МОДЕЛИ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ НАРУШЕНИЙ СНА И ДЕПРЕССИИ

На особые взаимоотношения депрессии и нарушений сна указывают такие клинические модели как *сезонные аффективные расстройства* (сезонная депрессия), *фибрилляция паркинсонизма* и *синдром обструктивных апноэ во сне*. С позиции депрессивного радикала они характеризуются ситуацией «депрессия +», причем плюс очень существенный. Во всех этих клинических моделях не описано уменьшения ЛП ФБС и преждевременного раннего пробуждения, хотя депрессия является несомненной, определяемой как клинически, так и при психологическом тестирова-

нии. В терапии этих клинических моделей важное место занимают как фармакологические (антидепрессанты) так и нефармакологические (фототерапия, депривация сна) антидепрессантные методы.

Сезонные аффективные расстройства (САР) были впервые описаны и получили свое название в исследованиях Нормана Розенталя и его коллег. Уменьшение длительности фотопериода (длительность светлой части 24-часового суточного цикла) может индуцировать САР у подверженных пациентов. В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что женщины в четыре раза чаще страдают САР, чем мужчины. В соответствие с установленными критериями по крайней мере 6% американцев, живущих на широте Нью-Йорка, регулярно страдают САР; 14% имеют менее тяжелые симптомы и 40% популяции испытывают некоторые колебания самочувствия, не достигающие степени патологического расстройства. Нарушения настроения при САР характеризуются ежегодным возвращением циклических эпизодов дистимии осенью и зимой, чередующихся с эутимией или гипоманией поздней весной и летом. Осенью появляется повышенная чувствительность к холоду, утомляемость, снижение работоспособности и настроения, нарушение сна, предпочтение сладкой пищи, увеличение массы тела. Сон удлиняется в среднем на 1,5 часа по сравнению с летом, беспокоит сонливость утром и днем, плохое качество ночного сна. Ведущим методом лечения этих больных стала фототерапия (лечение ярким белым светом), превышающая по своей эффективности практически многие антидепрессанты.

Фибромиалгия – синдром, характеризующийся наличием множественных мышечно-скелетных болевых точек, депрессией и инсомнией. При этом в структуре ночного сна определяется феномен альфа-дельта сна, наряду с которым, по нашим данным, выявляются увеличение времени засыпания, повышенная двигательная активность во сне, снижение представленности глубоких стадий ФМС

Нарушения цикла сон-бодрствование при депрессии многообразны и включают инсомнию и гиперсомнию. Несомненно, что появление новых антидепрессантов, одновременно эффективных в отношении инсомнии без повышения сонливости в дневное время, позволит существенно улучшить комплаентность пациентов и прогноз депрессии.

Вальдоксан®

Агомелатин

Первый мелатонинергический антидепрессант

Нормализация циркадианных ритмов

в основе уникального

БЫСТРОГО, МОЩНОГО, СТОЙКОГО

эффекта на всех этапах терапии

У 3 из 4
пациентов
ремиссия³

У 8 из 10
пациентов
стойкая ремиссия
без рецидива⁴

12-я неделя

24-я неделя

**Инновационный подход
к лечению депрессии**

6-я неделя

3 из 4 пациентов
респондеры²

1-я неделя

Улучшение качества сна,
самочувствие и работо-
способности в дневное
время¹



Состав: Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг агомелатина. **Показания к применению:** Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. **Описание:** Антидепрессант. Агонист мелатониновых рецепторов (MT₁ и MT₂) и антагонист серотониновых 5HT_{2c} рецепторов. Не влияет на внеклеточные уровни серотонина. Улучшает процесс засыпания и качество сна с первой недели лечения, не вызывая при этом дневной заторможенности. Не вызывает синдрома отмены, половых дисфункций, а также не влияет на массу тела, сердечно-сосудистую систему. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; сопутствующая терапия сильными ингибиторами CYP1A2 (флувоксамин, ципрофлоксацин). **Дозировка:** Внутрь. Рекомендуемая суточная доза 25 мг (1 таблетка), однократно вечером. При необходимости через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 50 мг (2 таблетки), однократно вечером.

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08 от 11.02.2008 г.

Взаимодействие с другими веществами: Как и при лечении другими антидепрессантами не рекомендуется сочетать прием препарата Вальдоксан с алкоголем. **Побочные эффекты:** Головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, диарея, запор, боль в верхней части живота, усталость, слабость, тревога, увеличение уровня трансаминаз в сыворотке. **Меры предосторожности:** Не рекомендуется применение у детей и подростков до 18 лет, беременных женщин и во время грудного вскармливания. Следует с осторожностью применять у больных с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе; при появлении симптомов мании рекомендуется отмена агомелатина. Препарат может оказывать влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии, через 6, 12 и 24 недели после начала терапии, а также в другое время в соответствии с клинической ситуацией. Не рекомендуется применение препарата у больных с непереносимостью лактозы и нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

1. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on symptoms relief at week 1 in a comparative study versus venlafaxine (n=332). J Clin Psychiatry. 2007. 2. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 6 in a comparative study versus venlafaxine (n=328). J Clin Psychiatry. 2007. 3. Kennedy et al. Efficacy of Valdoxan on remission at week 12 in a comparative study versus venlafaxine (n=276). J Clin Psychopharmacol. 2008. 4. Goodwin et al. Efficacy of Valdoxan on relapse prevention at week 24 in a placebo-controlled study versus venlafaxine (n=339). Eur Neuropsychopharmacol. 2007.

Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.



www.valdoxan.com

1 таблетка всегда вечером

и ФБС. Фототерапия (10 сеансов в утренние часы, интенсивность светового потока 4200 люкс, время экспозиции 30 минут) не только снижает выраженность болевых феноменов, но также и депрессии и расстройств сна. При полисомнографическом исследовании отмечается нормализация структуры сна – увеличение длительности сна, ФБС, активационного индекса движений. При этом ЛП первого эпизода ФБС снижается – до лечения в среднем по группе 108 минут и 77 минут после фототерапии. Выраженность феномена альфа-дельта сна также снижается. Эффективным оказалось также применение мелатонина в дозе 3 мг за 40 минут до укладывания в постель.

Паркинсонизм. Депрессия при паркинсонизме выявляется у 80-95% пациентов. Гипокинезия является главной характеристикой моторики как при паркинсонизме, так и при депрессии. Структура сна у больных паркинсонизмом также не имеет черт, характерных для классической депрессии. Однако все антидепрессантные усилия достаточно эффективны при этом заболевании: трициклические антидепрессанты и антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина, депривация сна, фототерапия. Французские исследователи выделили дофаминзависимую депрессию, которая оказалась наиболее чувствительной к дофаминиметикам, нежели к другим антидепрессантам. Структура сна в этом случае оказалась подобной таковой у больных паркинсонизмом. Близость паркинсонизма и депрессии (по клинике, нейрохимии и лечебным подходам) позволила нам оценить эту ситуацию следующим образом: «паркинсонизм это депрессия движений, а депрессия это паркинсонизм эмоций» (Левин Я.И., 1991).

Синдром апноэ во сне. Выделено 12 основных клинических признаков синдрома апноэ во сне: сильный храп, патологическая двигательная активность во сне, повышенная дневная сонливость, гипнагогические галлюцинации, ночной энурез, утренние головные боли, артериальная гипертензия, сниже-

ние либидо, изменение личности, снижение интеллекта. Однако для того чтобы предположить наличие сонных апноэ, врачу достаточно триада: сильный храп во сне, инсомнические проявления с частыми эпизодами пробуждений, дневная сонливость. При *обструктивных сонных апноэ (СОАС)* сохраняется движение грудной клетки, но нет оро-назального потока воздуха. *Центральные сонные апноэ* характеризуются отсутствием дыхательных движений и оро-назального потока воздуха.

Депрессия у больных с СОАС до лечения выявляется в 28-92%. Через 1 месяц после лечения (СРАР-терапия) – не более чем у 10%. То есть у таких пациентов возникает необходимость дополнительной антидепрессантной терапии. Лидерами являются антидепрессанты группы СИОЗС.

Важное место в терапии депрессий заняла **депривация (лишение) сна (ДС)** – метод тем более эффективный, чем грубее выражены депрессивные расстройства. ДС хорошо помогает в основном при БДР. ДС может быть предиктором реакции на антидепрессанты: реагирующие на ДС немедленным улучшением успешно лечатся кломипрамином, те, состояние которых улучшается на 2-й день, – мапротилином. ДС может быть самостоятельным методом лечения больных с последующим переходом к антидепрессантам.

Таким образом, нарушения цикла сон-бодрствование при депрессии многообразны и включают инсомнию и гиперсомнию.

Высказывается ряд аргументов в поддержку гипотезы о тесной связи дисрегуляции сна с базисными факторами депрессивных расстройств:

1) на высоте депрессивного эпизода практически все пациенты страдают нарушениями сна (инсомнией или гиперсомнией);

2) пациенты с хронической инсомнией в качестве моносимптома характеризуются повышенным риском манифестации или рецидива депрессии;

3) в основной массе фармакологические препараты, эффективные при депрессии, оказывают влияние

на сон, обычно корректируя исходные нарушения сна у пациентов;

4) депривация сна является эффективным методом терапии, который обеспечивает облегчение симптомов депрессии в 50% случаев, хотя этот эффект оказывается кратковременным.

Чем «чище» депрессия, тем более вероятно выявление достаточно характерных изменений в структуре ночного сна, чем больший «плюс» добавляется к депрессивному радикалу (в виде двигательных или болевых расстройств), тем неспецифичней выглядят нарушения сна. В этом плане представляют интерес некоторые нефармакологические методики, действующие на депрессивный радикал – депривация сна и фототерапия.

Депрессия и расстройства сна – это дорога с двухсторонним движением:

- расстройства сна облигатны для депрессии;
- плохой сон может способствовать развитию депрессии;
- плохой сон может ухудшать течение депрессии и ее клиническую картину;
- хороший сон оказывает позитивное влияние на течение и клинические проявления депрессии.

Несмотря на высокую вероятность того, что сон и лежащие в его основе нейрофизиологические и нейрохимические механизмы тесно связаны с механизмами развития депрессии, эти расстройства, по всей видимости, не идентичны, и мы не можем утверждать, что для успешного лечения депрессии обязательно требуется коррекция нарушений сна. Вместе с тем сон не может рассматриваться как просто сопутствующий феномен – этому противоречит столь частая сопряженность депрессии с нарушениями сна, изменениями структуры сна и модификации параметров сна на фоне терапии антидепрессантами.

Несомненно, что появление новых антидепрессантов, одновременно эффективных в отношении инсомнии без повышения сонливости в дневное время, позволит существенно улучшить комплаентность пациентов и прогноз депрессии. 



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Российский государственный медицинский университет
Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства России

24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е. М. Тареева

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция»

«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru

www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция»

«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru

Дмитрий Смирнов,
Дмитрий Альперович

В рамках Конгресса:

Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

11-й ежегодный форум

Скорая помощь 2010



Генеральные
информационные партнеры:

ФАРМАТЕКА

**МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК**

Информационные спонсоры:



В.В. АЛЕКСЕЕВ

Кафедра нервных
болезней ММА
им. И.М. Сеченова

Ступенчатая терапия НПВП острого болевого синдрома в пояснично-крестцовой области

Боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (ПКБ) – наиболее распространенный болевой синдром, что является актуальной медицинской проблемой, поскольку встречается в своем эпизодическом или остром проявлении практически у каждого человека в трудоспособном возрасте после 40 лет.

В неврологии среди болевых синдромов ПКБ занимают лидирующее положение. Эпидемиологические исследования показали, что в России 35-90% взрослого населения имело на протяжении своей жизни хотя бы один эпизод болей в спине. Наибольшая их частота приходится на 3-5-е десятилетие жизни. В развитых зарубежных странах 60-80% населения испытает ПКБ в течение жизни и примерно 2-5% населения требуется медицинская помощь или временное отстранение от работы. Ежегодное обращение по поводу ПКБ колеблется от 15 до 45%, из которых 5% представляет дебют ПКБ. При этом около 52% пациентов, имевших острые ПКБ, не консультировались с медицинскими специалистами, а 70% пациентов имели ПКБ продолжительностью меньше чем две недели (10, 20, 21).

Показано, что большему риску возникновения болей в спине в возрасте от 25 до 49 лет подвержены люди, связанные с управлением автомобилями, динамическим физическим трудом (плотники-строители) и офисные работники. Анализ некоторых социальных, индивидуальных и профессиональ-

ных факторов показал, что существует связь между болями в спине, уровнем образования, недостатком физической активности, интенсивностью курения и частотой наклонов и подъемов тяжестей во время работы (7). Имеются доказательные исследования, свидетельствующие о том, что в процессе перехода острой ПКБ в хроническую большее значение имеют психосоциальные факторы, чем медицинские.

В пределах понимания механизмов, лежащих в основе ПКБ, клинически выделяют специфическую, неспецифическую и радикулярную боль.

Специфическая боль определяется в тех случаях, когда ПКБ является симптомом определенной нозологической формы, которая нередко угрожает дальнейшему здоровью или жизни пациента.

Радикулярная – возникает при вовлечении в патологический процесс корешка спинного мозга. Радикулярная боль отличается большей интенсивностью, дистальным (периферическим) распространением, ограничением пределами корешка и условиями, которые ее вызывают. Механизм этой боли заключается в искривлении, растяжении, раздражении или сдавливании корешка спинномозгового нерва. Почти всегда распространение боли происходит в направлении от центральной части спины (от позвоночника) к какому-либо участку нижней конечности. Кашель, чихание или напряжение относятся к характерным факторам, усиливающим боль. Таким же действием обладает любое движение, которое

вызывает растяжение нерва или увеличение давления спинномозговой жидкости.

Среди структурных повреждений, вызывающих ПКБ с радикулярным компонентом, можно выделить: грыжи пульпозного ядра; узкий позвоночный канал (стеноз центрального канала, стеноз латерального канала); нестабильность вследствие дисковой (дегенерации межпозвоночного диска) или экстрадисковой (фасеточных суставов, спондилолистеза) патологии. Клинически перечисленные факторы позволяют выделить компрессионную радикулопатию, прогрессирование которой приводит к инвалидизации, ухудшающей качество жизни пациентов (1).

Неспецифической рассматривается острая боль, при которой точный диагноз серьезного заболевания (травма, опухоль и др.) или поражения корешка спинного мозга выявить не удастся. Исследования показывают, что имеется явная диссоциация между клиническими симптомами ПКБ и степенью выраженности патологических изменений пояснично-крестцового отдела позвоночника, контролируемой методами нейровизуализации, позволяющая примерно 85% острых ПКБ смело расценивать как неспецифические (19). То есть в большинстве случаев определенный этиологический диагноз или патологический процесс установить не возможно. Хотя соблазн приписать острую ПКБ «дегенерации межпозвоночного диска» или «артриту фасеточного сустава» велик, их присутствие в клинически асимптом-

ных случаях ставит под сомнение их абсолютное патогенетическое значение. При этом известно, что распространенность дегенерации диска увеличивается с возрастом, а возникновение и сопутствующая дезадаптация при острых ПКБ имеют пик распространенности в возрастном диапазоне 35-55 лет, т.е. середину наиболее работоспособного возраста (18, 26). Так, у асимптомных обследованных в возрасте от 25 до 39 лет более чем в 35% случаев, а в группе старше 60 лет в 100% случаев по данным МРТ выявлялись протрузии дисков, по крайней мере, на одном уровне. Асимптомные грыжи дисков по данным КТ, МРТ, миелографии встречаются в 30-40% случаев (27).

Известно также подразделение на первичные и вторичные ПКБ. *Первичные* обусловлены дистрофическими и функциональными изменениями в тканях опорно-двигательного аппарата позвоночника (дугоотростчатые суставы, межпозвоночные диски, фасции, мышцы, сухожилия, связки) с возможным вовлечением смежных структур (корешок, нерв). Все остальные варианты ПКБ относятся ко *вторичным*, причинами которых могут быть врожденные аномалии (люмбализация, сакролизация, сегментарная нестабильность в рамках врожденной гипермобильности или коллагенопатии), травмы (переломы позвонков), артриты (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит и др.) и отраженные боли при заболеваниях органов брюшной полости и мочеполовых органов.

Как вариант используется, условно говоря, причинное подразделение на *вертеброгенные* и *невертеброгенные* ПКБ. К первым относится болевой синдром, обусловленный патологическими и функциональными изменениями позвоночных двигательных сегментов. К невертеброгенным – миофасциальный болевой синдром, психогенные ПКБ и отраженные боли при заболеваниях органов брюшной полости и мочеполовых органов (14).

Опираясь на клинико-физиологические представления,

следует признать, что в нормальных условиях человек не ощущает боль в силу гармоничного равновесия между ноцицептивной (проводящей болевую афферентацию) и антиноцицептивной (подавляющей болевую афферентацию, не выходящую по интенсивности за физиологически допустимые пределы) системами. Такое равновесие может быть нарушено за счет кратковременной, но интенсивной или умеренной, но длительной ноцицептивной афферентации. Реже обсуждается возможность недостаточности антиноцицептивной системы, когда физиологически нормальная ноцицептивная афферентация начинает восприниматься как болевая. Таким образом, в нормальных условиях существует гармоничное взаимоотношение между интенсивностью стимула и ответной реакцией на него на всех уровнях организации болевой системы.

Временной аспект нарушения такого равновесия между ноцицептивной и антиноцицептивной системами позволяет выделить транзиторную, острую и хроническую боль.

Транзиторная боль провоцируется активацией ноцицептивных преобразователей рецепторов кожи или других тканей тела при отсутствии значимого повреждения ткани и исчезает раньше ее заживления. Функция такой боли обусловливается скоростью возникновения после стимуляции и скоростью устранения, что указывает на отсутствие опасности повреждающего воздействия на организм. В клинической практике, например, транзиторная боль наблюдается во время внутримышечной или внутривенной инъекции. Предполагается, что транзиторная боль существует для защиты человека от угрозы физического повреждения внешнесредовыми факторами в форме своеобразного обучения или болевого опыта.

Острая боль – необходимый биологический приспособительный сигнал о текущем, начинающемся или уже произошедшем повреждении. Развитие острой боли связано,

как правило, с вполне определенным болевым раздражением поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов или нарушением функции гладкой мускулатуры внутренних органов без повреждения тканей. Длительность острой боли ограничивается временем восстановления поврежденных тканей.

Хроническая боль рассматривается как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». На практике это может занимать несколько недель или больше шести месяцев. К хроническим болям можно отнести и повторяющиеся болевые состояния (невралгии, головные боли различного генеза и др.). Дело, однако, заключается не столько во временных различиях, сколько в качественно различающихся нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. Главное в том, что острая боль всегда симптом, а хроническая боль может становиться по существу самостоятельной болезнью. При этом в большинстве случаев несвоевременное и неадекватное лечение острой боли трансформирует ее в хроническую. Понятно, что и терапевтическая тактика при устранении острой и хронической боли имеет существенные особенности (23).

Длительные повторяющиеся повреждающие воздействия, характерные для острой боли, часто приводят к изменению функционального состояния (повышенной реактивности) болевой системы, что дает начало ее патофизиологическим изменениям. С этой точки зрения выделяют ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль.

Ноцицептивная боль возникает при любом повреждении ткани, вызывающем возбуждение периферических болевых рецепторов и специфических соматических или висцеральных афферентных волокон. Ноцицептивная боль имеет сигнальное значение, как правило, транзиторная или острая, болевой раздражитель очевиден, боль обычно четко локализована и хо-



рошо описывается больными. Исключение составляют висцеральные боли и отраженные боли. Для ноцицептивной боли характерен быстрый регресс после назначения короткого курса болеутоляющих средств, в том числе наркотических анальгетиков.

Невропатическая боль обусловлена повреждением или изменением состояния соматосенсорной (спинального и/или церебрального отделов) системы, не несет защитной функции, может развиваться и сохраняться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя. Проявляется в виде ряда характерных признаков, часто плохо локализована и сопровождается различными нарушениями поверхностной чувствительности: гипералгезией (интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны первичного повреждения либо соседних и даже отдаленных зон); аллодинией (возникновение болевого ощущения при воздействии не болевых, различных по модальности раздражителей); гиперпатией (выраженная реакция на повторные болевые воздействия с сохранением ощущения сильной боли после прекращения болевой стимуляции); болевой анестезией (ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности). Невропатическая боль мало восприимчива к морфину и другим опиатам в обычных анальгетических дозах, что свидетельствует об отличии ее механизмов от ноцицептивной боли (28).

Психогенные боли могут существовать в отсутствие какого-либо

органического поражения, которое позволило бы объяснить ее выраженность и связанные с ней функциональные нарушения. Однако надо четко представлять, что формирование психогенной боли является конечным звеном патофизиологического вовлечения различных отделов нервной системы в трансмиссии боли начиная с ноцицептивной, а затем и невропатической. И лишь индивидуальные особенности позволяют задержать процесс на уровне ноцицептивной боли или ускорить формирование психогенной. Вопрос о существовании более исключительно психогенного происхождения, является дискуссионным. Психогенные боли могут быть одним из множества нарушений в клинической картине маскированной депрессии или соматоформных расстройств. Любое хроническое заболевание или недомогание, сопровождающееся болью, влияет на эмоции и поведение личности. Боль часто ведет к появлению тревожности и напряженности, которые, в свою очередь, сами усиливают восприятие боли. В частности, необоснованный страх движения у пациента с хронической болью в спине рождает понятие «кинезиофобия». У пациентов, страдающих ею, отмечается скованность, замедленность, избыточная осторожность при движениях и другие двигательные ограничения. Как правило, кинезиофобия связана не столько с болью, сколько со страхом нанести себе повреждение и спровоцировать обострение болезни. Пациенты, страдающие кинезиофобией, часто не могут на-

клониться вперед, опасаясь «смещения позвонков» и «сдавления корешков», полностью избегают положения сидя и стараются постоянно «держать спину прямой», а также выполняют ритуальные действия при одевании, раздевании, перемене положения тела. Основной целью такого ограничительного поведения больных является максимально возможное ограничение движений для предотвращения повреждения позвоночника. Такое поведение, если оно продолжается длительное время, ведет в свою очередь к гипотрофии мышц от бездействия. Поэтому попытки увеличить физическую активность в этом случае нередко приводят к нарастанию интенсивности боли из-за большей нагрузки на детренированные мышцы, что при отсутствии разъяснений со стороны врача может приводить к усилению страха перед физической активностью.

Зачастую хронизация боли формирует патологическую форму социальной адаптации, обозначаемой как болевое поведение. То есть совокупность форм вербальной (словесной) и невербальной коммуникации, необходимой для сообщения окружающим о том, что индивид испытывает боль. Действия, составляющие болевое поведение, не осознаны и обычно включают манеру речи, стоны, мимические, жестиколяционные, позные проявления, избыточный прием анальгетиков, обращение за медицинской помощью, прекращение работы. Роль психологических факторов в формировании ощущения боли возрастает по мере трансформации острой боли в хроническую, при этом значение ноцицептивной импульсации, сопровождающей тканевое повреждение, становится менее значительным.

Известно, что в подавляющем большинстве случаев острая боль в пояснично-крестцовой области является доброкачественным самоограничивающимся состоянием, что оправдывает ведение этой группы пациентов врачами общей практики без привлечения узких специалистов и проведения минимально необходимого (обычно клинического)

Терапия болевых синдромов вообще и ПКБ в частности предусматривает определение и устранение источника или причины, вызвавшей боль, определение степени вовлечения различных отделов нервной системы в формирование болевого ощущения и снятие или подавление острой боли. Поэтому, исходя из общих принципов терапии болевых синдромов, в первую очередь воздействие оказывается на ее источник, рецепторы и периферические волокна, а затем на задние рога спинного мозга, проводящие системы боли, мотивационно-аффективную сферу и регуляцию поведения, т.е. на все уровни организации болевой системы.

обследования. Более того, согласно международным стандартам, если у пациента с ПКБ при анализе анамнестических данных и результатов клинического обследования не выявляются «угрожающие симптомы», либо признаки радикулопатии, то необходимость проведения лабораторно-инструментальных методов обследования теряет актуальность. К «угрожающим симптомам» при ПКБ относятся:

- возраст дебюта ПКБ после 50 лет;
- серьезная травма позвоночника в анамнезе;
- онкологический анамнез;
- снижение веса без видимых причин;
- повышение температуры тела, сопровождающее ПКБ, выше 37,8°С;
- выявление симптомов неврологического дефицита;
- подозрение на анкилозирующий спондилит;
- злоупотребление медикаментами или алкоголем;
- лечение кортикостероидами;
- отсутствие улучшения ПКБ более 1 месяца;
- поиск материальной компенсации.

Наиболее часто в клинической практике при ПКБ встречаются рефлекторные болевые синдромы (около 90% больных с болями в спине) (4, 11, 12).

Они обусловлены раздражением рецепторов фиброзного кольца, мышечно-суставных структур позвоночника, как правило, не сопровождаются неврологическим дефектом, но могут присутствовать и в картине корешковых поражений. Достаточно рано развивается локализованный мышечный спазм, представляющий собой защитный физиологический феномен, повышающий болевой порог и ограничивающий подвижность заинтересованного отдела позвоночника (формирование физиологического корсета). При этом часто именно спазмированные мышцы становятся вторичным источником боли, который запускает порочный круг боль–мышечный спазм–боль, сохраняющийся в течение длитель-

ного времени и способствующий формированию миофасциального болевого синдрома (МБС).

Возможный механизм образования и поддержания МБС – это пролонгированное (эксцентрическое) рефлекторное сокращение мышцы, ведущее к разрывам саркоплазматического ретикула и высвобождению в межклеточные пространства кальция, который вызывает скольжение волокон миозина и актина без участия нейрогенного воздействия. В результате возникает локальное мышечное сокращение, которое сопровождается высоким потреблением кислорода и вызывает гипоксию. Гипоксия следует за снижением концентрации внутриклеточной АТФ, которая требуется как энергетический источник кальциевому насосу, вслед за которой наступает локальная ишемия, сопровождающаяся выбросом брадикинина и других вазоактивных воспалительных субстанций, те, в свою очередь, активизируют и/или сенситизируют ноцицепторы мышечной ткани (24).

Помимо повреждения мышечной ткани, предрасполагающими факторами являются также длительное неправильное положение тела (антифизиологические позы), например при длительной работе за компьютером. Роль перечисленных выше предрасполагающих факторов в развитии заболевания еще более возрастает, если у пациента имеются нарушения питания или обмена веществ, анатомические структурные несоответствия (асимметрия длины ног или тазового кольца) или сопутствующие психологические или поведенческие проблемы.

Эти факторы, в свою очередь, запускают очень сложные и еще не до конца изученные нейрофизиологические механизмы формирования ощущения боли. Ноцицептивная афферентация при ПКБ может исходить из любого анатомического образования позвоночника в результате выброса алогогенных соединений (ионы водорода и калия, серотонин, гистамин, простагландины, брадикинин, субстанция Р) в межклеточную жидкость, окружающую

ноцицепторы. Эти вещества играют ключевую роль в формировании боли, обусловленной повреждением, ишемией и воспалением.

Кроме прямого возбуждающего действия на мембраны ноцицепторов, имеется непрямой механизм, связанный с нарушением локальной микроциркуляции. Повышенная проницаемость капилляров способствует экстравазации таких активных веществ, как кинины плазмы и серотонин. Это, в свою очередь, нарушает физиологическую и химическую среду вокруг ноцицепторов и усиливает их возбуждение. Продолжающийся выброс медиаторов воспаления может вызывать длительную импульсацию с развитием сенситизации ноцицептивных нейронов и формированием вторичной гипералгезии поврежденной ткани, способствующей хронизации патологического процесса (9).

Повышение чувствительности первичного ноцицептора в пораженной периферической ткани приводит к повышению активности нейронов, посылающих импульсацию в спинной мозг и ЦНС. Наряду с этим в очаге нейрогенного воспаления может генерироваться спонтанная электрическая активность, обуславливающая стойкий болевой синдром. Таким мощным индуктором болевой чувствительности являются провоспалительные компоненты: брадикины, гистамин, нейрокинины, оксид азота, которые обычно обнаруживаются в очаге воспаления.

Простагландины сами по себе не являются модераторами боли, они лишь повышают чувствительность ноцицепторов к различным стимулам, а их накопление коррелирует с развитием интенсивности воспаления и гипералгезией. Простагландины как бы опосредуют вовлечение «спящих» ноцицепторов в процесс формирования вторичной воспалительной гипералгезии и периферической сенситизации. Понятия вторичной гипералгезии, периферической и центральной сенситизации по сути отражают патофизиологические механизмы хронизации болевого синдрома,

за которыми стоит целый каскад нейрофизиологических и нейрохимических превращений, обеспечивающих поддержание этого состояния.

С тех пор как было установлено значение ЦОГ-2 в каскаде превращения арахидоновой кислоты в провоспалительные простагландины, интерес к ее роли в развитии болевого стимула и снижении боли при подавлении ЦОГ-2 существенно возрос. Специальные исследования показали, что активность ЦОГ-2 в развитии гипералгезий, действительно, играет большую роль. Показано, что ЦОГ-2 может индуцироваться в спинном мозге после развития периферического воспаления, а селективные ингибиторы ЦОГ-2, непосредственно воздействующие на поясничный отдел спинного мозга, прекращают воспалительную гипералгезию. При воспалительной реакции на периферии в спинномозговой жидкости повышается уровень простагландинов, которые проявляют чрезвычайную чувствительность к ингибции ЦОГ-2 (9).

Таким образом, длительно продолжающаяся боль периферического происхождения может быть причиной дисфункции центральных механизмов болевой трансмиссии, что обуславливает необходимость максимально эффективного устранения периферической боли. То есть важно четко представлять, что несвоевременное и неадекватное лечение острой ПКБ может стать основой для ее трансформации в хроническую.

Терапия болевых синдромов вообще и ПКБ в частности предусматривает определение и устранение источника или причины, вызвавшей боль, определение степени вовлечения различных отделов нервной системы в формирование

болевого ощущения и снятие или подавление острой боли. Поэтому, исходя из общих принципов терапии болевых синдромов, в первую очередь воздействие оказывается на ее источник, рецепторы и периферические волокна, а затем на задние рога спинного мозга, проводящие системы боли, мотивационно-аффективную сферу и регуляцию поведения, т.е. на все уровни организации болевой системы.

Лечение острых ПКБ подразумевает применение нескольких основных классов препаратов: простых или комбинированных анальгетиков, нестероидных или стероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов. Медикаментозной терапией первого ряда в этом перечне являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (15, 25).

НПВП относятся к числу наиболее часто применяемых в практической медицине лекарственных препаратов. Известно, что препараты этой группы регулярно используют в своей работе более 80% врачей различных специальностей (22).

НПВП представляют собой гетерогенную группу, в которую входят не менее ста наименований, относящихся к нескольким основным химическим группам (производные салициловой, индоловой, пропионовой, гетероарилусусной, эндиоликовой кислот). К сожалению, «химическая» классификация мало полезна для прогнозирования как клинической эффективности, так и выраженности различных побочных эффектов препаратов. Непрерывающиеся исследования в области синтеза новых НПВП связаны именно с неудовлетворенностью критерием отношения риск/польза при их использовании. В целом, количество пациентов, у которых отмечаются побочные эффекты, до-

стигает порой 25%, в то время как у 5% пациентов могут развиваться опасные для жизни осложнения (8).

Механизм действия НПВП состоит в ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов. В настоящее время выделены 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 (8).

Поскольку задачей терапии острых неспецифических ПКБ является в первую очередь купирование боли, она ориентирована на препараты группы НПВП с максимально эффективным отношением риск/польза при ступенчатом их применении (17), из которых в настоящее время особого внимания заслуживает последовательное применение Кеторола и Найза.

Терапевтический потенциал **Кеторола (кеторолак)** доказан для всех областей ургентной анальгезии. По результатам серии рандомизированных контролируемых исследований, Кеторол в режиме монотерапии по своему эффекту сопоставим с небольшими дозами «жестких» опиоидов. Его действие связано с подавлением активности циклооксигеназы, фермента, регулирующего синтез простагландинов, простаглицлина, тромбоксана А₂ из арахидоновой кислоты. Кеторолак подавляет активность обеих форм циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Он не действует на опиатные рецепторы, поэтому не вызывает побочных реакций со стороны ЦНС, угнетения дыхания и пареза гладкой мускулатуры. По степени анальгезии он превосходит другие НПВП и входит в число препаратов первой линии для кратковременного лечения выраженной боли (2). Препарат быстро всасывается, обладает высокой биодоступностью (80-100%), связывается с белками

Поскольку задачей терапии острых неспецифических ПКБ является в первую очередь купирование боли, она ориентирована на препараты группы НПВП с максимально эффективным отношением риск/польза при ступенчатом их применении, из которых в настоящее время особого внимания заслуживает последовательное применение Кеторола и Найза.



Кеторол® и Найз® – рациональный выбор для терапии острых болевых синдромов



КЕТОРОЛ® Кеторолак

Король в мире анальгетиков.

**Кеторол® – быстрое
и эффективное купирование
острого болевого синдрома**

НАЙЗ® Нимесулид

*Быстро действует.
Высоко безопасен.*

**Найз® –
противовоспалительное
действие и высокая
безопасность при
длительном приеме**



**Представительство фирмы
«Д-р Редди'с Лабораторис Лтд»
в России:**

115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Тел.: (495) 795 3939, 783 2901. Факс: (495) 795 3908
www.drreddys.ru
e-mail: inforus@drreddys.com

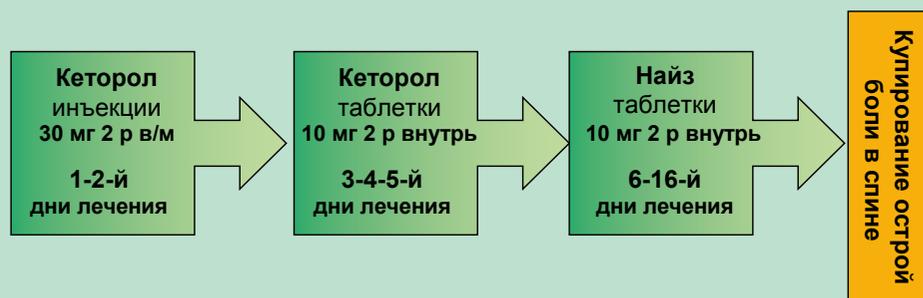


Рисунок. Схема ступенчатой терапии острой неспецифической ПКБ

плазмы на 90-99%, подвергается печеночному метаболизму, выводится почками (90%) и кишечником (6%). После приема внутрь 10 мг эффект развивается через 10-60 минут, после внутримышечного введения 30 мг – через 15 минут. Продолжительность действия препарата – 6-10 часов. Однако ввиду высокого риска осложнений, типичных для НПВП, срок рекомендованного его применения ограничен 5 днями. В таком режиме, как показали исследования, интенсивность болевого синдрома к 3-му дню лечения снижается на 66%, к 5-му – на 82% (6, 13). Сходные данные получены и в других исследованиях (3).

Найз (нимесулид) по своим фармакологическим свойствам относится к группе селективных НПВП

ЦОГ-2 ингибиторов. Его обезболивающее и противовоспалительное действие хорошо доказано в терапии патологии мягких тканей ревматического характера, остром подагрическом артрите, ПКБ. Причем в ряде работ продемонстрировано преимущество Найз перед другими НПВП по быстродействию и выраженности анальгетического эффекта (6). Частота ЖКТ-осложнений при его применении значительно ниже, чем при использовании неселективных НПВП. Дискуссионным остается вопрос о гепатотоксичности препарата. Однако известно, что в России несмотря на многолетний опыт использования не было документировано ни одного эпизода печеночной недостаточности, связанной с приемом

Найз (5), тогда как эффективность ступенчатой терапии (см. рисунок) оказалась достаточно результативной (13).

Эффективность лечения ПКБ повышается при внимательном и индивидуальном подходе к регуляции длительности применения каждого из НПВП, а также сочетанном применении ступенчатой терапии НПВП со средствами, уменьшающими спазм мышц: постизометрической релаксацией, массажем, миорелаксантами, блокадами триггерных зон с местными анестетиками (новокаином, лидокаином), при которых отмечается повышение устойчивости клеточной мембраны к деполаризующему действию ионов калия, ограничивается повышенная ионная проницаемость (11). Тем не менее, большое разнообразие видов и механизмов ПКБ даже при аналогичном характере боли иногда реально ориентируют на необходимость индивидуальной комплексной терапии, которая будет зависеть от конкретной клинической картины и психологических особенностей пациента, порой требующих расширить терапевтический диапазон в сторону различного рода психотерапевтических методов, лечебной гимнастики и др.



Литература

- Алексеев В.В. Дифференциальная диагностика и лечение болей в пояснице // РМЖ. 2002; Т. 10, №12-13 (156-157): 533-538.
- Верткин А.Л., Тополянский А.В., Вовк Е.И., Гирель О.И., Наумов А.В. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Consilium medicum. 2006; Т. 8, №2: 86-90.
- Вознесенская Т.Г., Леонова А.Р., Каверина И.В. Кеторол и Найз в лечении острых болей и в остром периоде хронических болевых синдромов в спине // Лечение нервных болезней. 2006; №1: 20-26.
- Иваничев Г.А. Мануальная терапия. М.: Медпресс, 1998. 470 с.
- Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? // Consilium medicum. 2007; №6: 60-64.
- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. М.: ИМА-пресс, 2009. 168 с.
- Кисель С.А. Боль в пояснице (Обзорение журнала «Spine» за 1994-1995 гг.) // Неврологический журнал. 1996; №2: 53-56.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности лечения // Consilium medicum. 1999; Т. 1, №5: 207-211.
- Насонова В.А. Значение циклооксигеназы-2 в развитии боли // Терапевтический архив. 2001; №5: 56-57.
- Павленко С.С. Эпидемиология боли // Неврологический журнал. 1999; Т. 4, №1: 41-46.
- Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. Т. 2. Казань, 1997. 487 с.
- Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника. Казань, 2002. 472 с.
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Аксенова А.В., Шеметов Д.А. Возможности оптимизации анальгетической и противовоспалительной терапии у больных с острым болевым синдромом в спине // РМЖ. 2006; №8: 610-613.
- Эрдес Ш.Ф. (ред.) Неспецифическая боль в нижней части спины. Диагностика, лечение, предупреждение. Клинические рекомендации. М.: КомплектСервис, 2008. 70 с.
- Эрдес Ш.Ф. Принципы диагностики и лечения болей в нижней части спины // Научно-практическая ревматология. 2006; №2: 37-44.
- Яхно Н.Н. (ред.) Боль. Рук-во для врачей и студентов. М.: МЕДпресс, 2009. 304 с.
- Alexeev V. Step-down therapy in low back pain and osteoarthritis. Abs. 4th Int. Symp. Working Towards Best Practice in Pain Management. 2006; 3-4 Nov. St.Julians, Malta.
- Andersson G.B.J. The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer J.W. (ed.) The adult spine: principles and practice 2nd ed. New York-Raven Press, 1997. P. 93-141.
- Cohen M.L. Acute low back pain. In: Macintyre P.E., Walker S.M., Rowbotham D.J. Acute Pain. 2008 2nd ed. Hodder. P. 444-459.
- Crombie I.K., Croft P.R. et al. Epidemiology of pain. IASP Press, 1999. 321 с.
- Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain // N. Engl. J. Med. 2001; V. 334: 363-370.
- Henry D., Lim L. L.-Y., Rodriguez L.A.G. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis // BMJ. 1996; V. 312: 1563-1566.
- Loeser J.D., Melzack R. Pain: an overview // Lancet. 1999; V. 353 May 8: 1607-1609.
- Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain // Pain. 1993; V. 54: 241-289.
- Shipton E.A. Pain acute and chronic. Oxford Univ. Press 1999. 378 с.
- Waddell G. A new clinical model for the treatment of low-back pain. Spine. 1987; V. 12: 632-644.
- Wiesel S.W., Tsourmas N., Feffer H.L. et al. A study of computer-assisted tomography. I. The incidence of positive CAT scans in asymptomatic groups of patients // Spine. 1984; V. 9: 549-551.
- Woolf C.J., Mannion R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management // Lancet. 1999; V. 353 June 5: 1959-1964.

Календарь мероприятий на II полугодие 2010 года

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

8 СЕНТЯБРЯ

Дисплазия соединительной ткани в акушерской и гинекологической патологии

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 СЕНТЯБРЯ

Современные возможности диагностики и лечения органов пищеварения с позиций доказательной медицины

Руководитель: профессор **О.Н. Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

22-24 СЕНТЯБРЯ

Конференция Российского общества ринологов (г. Ярославль)

Руководитель: профессор **А.Н. Лопатин**, председатель Российского общества ринологов

30 СЕНТЯБРЯ

Современные подходы к диагностике и терапии деменции в рамках проведения Всемирного дня борьбы с болезнью Альцгеймера

Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, главный психиатр МЗиСР РФ, директор ГУ НЦПЗ РАМН

20 ОКТЯБРЯ

Современная стратегия в лечении сахарного диабета

Руководитель: профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ

10 НОЯБРЯ

Заболевания органов малого таза – междисциплинарная проблема

Руководитель: профессор **С.П. Даренков**, главный уролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

24 НОЯБРЯ

Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

Руководители: академик РАМН **В.И. Покровский**, главный инфекционист ГМУ УД Президента РФ, директор ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора; профессор **А.В. Девяткин**, главный врач инфекционного корпуса ФГУ ЦКБП УД Президента РФ

1 ДЕКАБРЯ

Современные принципы восстановления репродуктивного здоровья

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 ДЕКАБРЯ

Сердечная недостаточность (Школа ВНОК)

Руководители: профессор **С.Н. Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ; профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ; профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: поиск оптимальных подходов к диагностике и лечению

Н.Н. ЗАВАДЕНКО,
Н.Ю. СУВОРИНОВА

РГМУ, кафедра
неврологии,
нейрохирургии
и медицинской
генетики, Москва

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) вызывает к себе значительный интерес специалистов в связи с высокой распространенностью и большой социальной значимостью проблемы.

Клиническую картину СДВГ у детей определяют нарушения внимания, гиперактивность и импульсивность, в диагностических критериях особо отмечается, что СДВГ приводит к нарушениям адаптации, отмечающимся в различных ситуациях и видах окружающей обстановки (8). Таким образом, спектр нарушений при СДВГ не ограничивается лишь его основными симптомами.

Данные анкетирования родителей и педагогов указывают на имеющуюся у детей с СДВГ по сравнению с ровесниками значительную выраженность эмоциональных нарушений, проблем поведения, трудностей взаимоотношений со сверстниками наряду с незрелостью просоциальной направленности поведения (4). Это служит обоснованием новой концепции расширенного терапевтического подхода, ориентированной на обращение к социальным и эмоциональным нуждам ребенка с СДВГ, которые следует учитывать как на этапе диагностики и планирования лечения, так и в процессе динамического наблюдения и оценки результатов проводимой терапии. В связи с этим клиницистам необходимо решать еще один важный вопрос – определить оптимальной продолжительности лекарственной терапии при СДВГ.

При медикаментозной терапии СДВГ в первую очередь показаны препараты, оказывающие стимулирующее действие на недостаточно сформированные у детей этой группы когнитивные функции (внимания, памяти, организации, программирования и контроля психической деятельности, речи, праксиса). Отечественными специалистами при лечении СДВГ традиционно используются препараты ноотропного ряда. Их применение при СДВГ патогенетически обосновано, поскольку ноотропные препараты оказывают стимулирующее действие на недостаточно сформированные у детей этой группы высшие психические функции (внимания, памяти, организации, программирования и контроля психической деятельности, речи, праксиса).

Пантогам является ноотропным препаратом смешанного типа с широким спектром клинического применения. По химической структуре Пантогам близок к природным соединениям и представляет собой кальциевую соль D(+)-пантоил- γ -аминомасляной кислоты и является высшим гомологом D(+)-пантотеновой кислоты (витамина B₅), в которой β -аланин замещен на γ -аминомасляную кислоту (ГАМК). Этот гомолог, названный гомопантотеновой кислотой, по сравнению с другими ноотропными препаратами является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани. Гомопантотеновая кислота, в отличие от ГАМК, проникает через гематоэнцефалический барьер, практически не метаболизируется организмом, и ее фармакологические

эффекты обусловлены действием целой молекулы, а не отдельных фрагментов. Ноотропные эффекты гомопантотеновой кислоты связаны с ее стимулирующим влиянием на процессы тканевого метаболизма (метаболические и биоэнергетические) в нейронах, она усиливает ГАМК-ергическое торможение через взаимодействие с системой ионотропного ГАМК A-рецептора, оказывает активирующее влияние на дофаминергическую и ацетилхолинергическую системы мозга, в том числе усиливает синтез ацетилхолина и улучшает транспорт холина в структурах, обеспечивающих механизмы памяти (2).

Маслова О.И. и соавт. (2004) исследовали эффективность Пантогама при лечении 59 пациентов в возрасте 7-8 лет с когнитивными нарушениями без признаков умственной отсталости (с невротическими реакциями, головными болями, соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы), в число которых вошли 23 пациента с СДВГ. Для коррекции когнитивного дефицита назначали прием Пантогама в дозе 30-50 мг/кг в сутки в форме 10% сиропа дважды, утром и днем, после еды (разовая доза в среднем составляла 10 мл). Продолжительность курса лечения у 51 ребенка составила 2 месяца, у 6 пациентов – 3 месяца и еще у 2 детей – 1,5 месяца. Состояние когнитивных процессов оценивали с помощью компьютерной тестовой системы «Психомат». Выявленные у детей до лечения особенности психофизиологических функций свидетельствовали о нарушениях

нейродинамических процессов, в результате чего у них отмечались снижение работоспособности по астеническому типу, замедление темпа и подвижности психических процессов, повышенная утомляемость, снижение мотивации к познавательной деятельности, ухудшение произвольного внимания, что существенно ухудшало показатели основных когнитивных функций: восприятия, внимания, памяти, психомоторной деятельности.

После проведенной терапии Пантогамом было достигнуто статистически достоверное улучшение основных показателей когнитивных функций, что подтверждало эффективность лечения. При этом в группе детей с СДВГ на фоне приема Пантогама улучшились следующие показатели: на 10-45% – психомоторной деятельности и зрительно-моторной координации; на 20-40% – кратковременной зрительной памяти; на 30% – распределения и переключения внимания – базовой функции аналитико-синтетических процессов (6).

Следует отметить, что в имеющихся публикациях обычно рекомендуется продолжительность курсов лечения ноотропами, в том числе Пантогамом, до 2-3 месяцев. Между тем, в зарубежных исследованиях, например такого специфического средства фармакотерапии СДВГ, как атомоксетин, показано, что в первые 1-3 месяца лечения терапевтическое действие главным образом проявляется в отношении основных симптомов СДВГ (нарушения внимания, гиперактивность, импульсивность). Что же касается сопутствующих СДВГ нарушений (дефицит самоконтроля, трудности решения проблем и преодоления конфликтов, сниженная самооценка, неразвитость мотивационной сферы, тревожность, повышенная ранимость, неустойчивость настроения и др.), то в большинстве случаев для их преодоления необходимо непрерывно продолжать лекарственную терапию не менее 6 месяцев, при этом индивидуально определяемая оптимальная продолжительность применения атомоксетина в качестве поддержи-

вающей терапии может составлять до нескольких лет (10, 11).

Терапевтический потенциал препаратов ноотропного ряда в длительной лекарственной терапии СДВГ практически не изучался. Учитывая спектр механизмов действия, высокую терапевтическую эффективность в лечении когнитивных нарушений у детей, незначительность побочных явлений, возможность назначения как в виде монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами, а также удобство применения, Пантогам может рассматриваться как перспективное средство для длительной лекарственной терапии СДВГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа пациентов с СДВГ (14 мальчиков и 4 девочки) в возрасте от 7 до 11 лет обследована в ходе длительных (4-8 месяцев) курсов монотерапии Пантогамом (в суточных дозах 500-1000 мг, что соответствует 20-30 мг/кг) в два приема, утром и днем, после еды; в начале лечения проводилось постепенное наращивание суточной дозы. Продолжительность терапии определялась индивидуально в зависимости от клинической динамики. Диагноз СДВГ основывался на критериях 10-го пересмотра Международной классификации болезней (1994) для гипердинамического (гиперкинетического) синдрома с дефицитом внимания. Одновременно использовались критерии диагноза СДВГ по классификации DSM-IV-TR (2000) Американской психиатрической ассоциации, которые рекомендованы ВОЗ в качестве исследовательских диагностических критериев; у всех пациентов была диагностирована комбинированная форма СДВГ по DSM-IV-TR (2000).

Оценка эффективности лечения осуществлялась с интервалами в два месяца по изменениям (путем сравнения с исходными значениями) общего балла, определяемого по шкале оценки СДВГ-DSM-IV (9), версии для родителей, заполняемой исследователем. Данная методика являлась основной в оценке клинической эффектив-

ности, при этом за улучшение состояния пациентов принималось снижение общего балла по шкале СДВГ-DSM-IV более чем на 25%. Шкала СДВГ-DSM-IV состоит из 18 пунктов, соответствующих основным симптомам СДВГ по DSM-IV. Каждый симптом оценивается по 4-балльной системе (0 – никогда или редко; 1 – иногда; 2 – часто; 3 – очень часто (9)). При включении пациентов в исследование суммарный балл по шкале СДВГ-DSM-IV составлял 28-55 у мальчиков и 29-38 у девочек. Кроме общего балла рассчитывались результаты по двум разделам: нарушения внимания и признаки гиперактивности / импульсивности.

В качестве дополнительного метода оценки динамики состояния детей с СДВГ использовалась шкала оценки функциональных нарушений М. Вейсс, форма для заполнения родителями (Weiss Functional Impairment Rating Scale, Parent Report – WFIRS-P) (12). Эта шкала специально разработана для оценки не только симптомов, но и степени выраженности нарушений в эмоциональной сфере и поведении, которые оказывают влияние на функционирование в различных областях, объективизации трудностей в определенных сферах в динамике. Она позволяет оценить уровень нарушений функционирования в шести областях: семья, учеба и школа, базовые жизненные навыки, самооценка ребенка, общение, активность, сопряженная с риском. Степень нарушений определяется следующим образом: 0 – отсутствие нарушений, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – значительная степень нарушений. Нарушения в каждой из шести областей считаются подтвержденными, если хотя бы по двум показателям имеется оценка «2» или хотя бы по одному показателю оценка «3» (12).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность лечения Пантогамом у большинства (9) пациентов составила 6 месяцев, у 5 – 4 месяца, у 4 – 8 месяцев. Клинически значимое улучшение со снижением общего балла по шка-



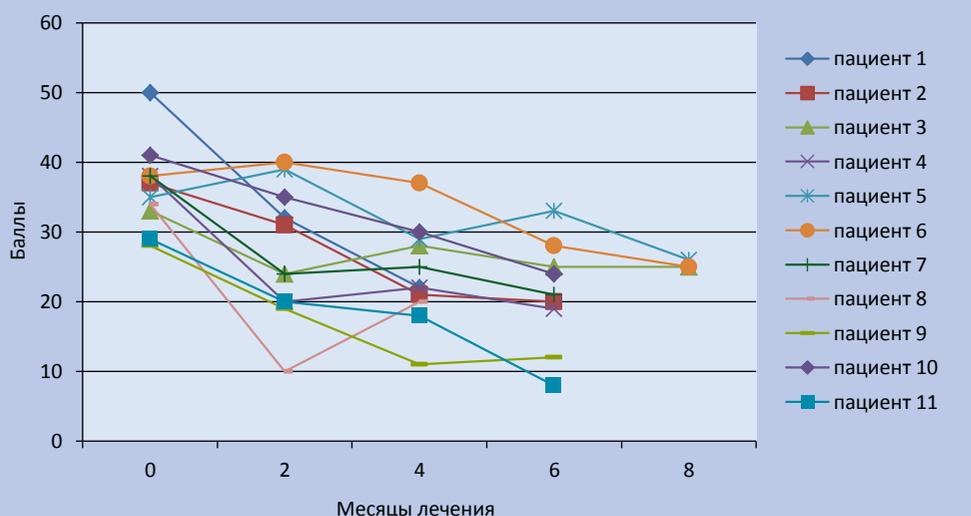


Рисунок 1. Динамика суммарных балльных оценок по шкале СДВГ-DSM-IV у пациентов с положительным эффектом лечения Пантогамом

ния других препаратов (Стугерон, Тералиджен).

В таблице представлена динамика изучавшихся показателей для всей группы из 18 детей с СДВГ за полгода лечения Пантогамом. Достоверное уменьшение выраженности основных симптомов по шкале СДВГ-DSM-IV достигалось уже через 2 месяца лечения, при этом балльная оценка за проявления невнимательности снизилась с 19,6 до 15,4 ($p = 0,002$), гиперактивности и импульсивности – с 19,4 до 16,6 ($p = 0,017$). Положительное влияние Пантогама на основные симптомы СДВГ продолжало усиливаться через 4 и 6 месяцев его применения, что отражалось в последующем снижении как общей балльной оценки по шкале СДВГ-DSM-IV, так и составляющих ее баллов за выраженность симптомов нарушений внимания и гиперактивности / импульсивности.

Одновременно в группе из 18 детей с СДВГ наблюдалась положительная динамика по шкале оценки функциональных нарушений WFIRS-P (12), характеристику которых получали с помощью анкетирования родителей. Уже через 2 месяца лечения Пантогамом отмечалось достоверное уменьшение трудностей поведения детей с СДВГ как в семье, так и в обществе, которое продолжало сохраняться и после 4 месяцев терапии. Между тем, только после полугодового применения Пантогама в группе пациентов с СДВГ также достигалось значимое улучшение показателей поведения и учебы в школе, самооценки, базовых жизненных навыков. Таким образом, в отличие от регресса основных симптомов СДВГ, для преодоления нарушений функционирования в различных областях необходимы более продолжительные сроки лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе формирования СДВГ лежат нейробиологические факторы: генетические механизмы и раннее органическое повреждение ЦНС, которые могут сочетаться друг с другом (3). Именно они определяют изменения со стороны ЦНС и

Таблица. Динамика исследованных показателей у детей с СДВГ на фоне длительного лечения Пантогамом

Оцениваемые показатели, баллы	Сроки наблюдения			
	До лечения, n = 18	Через 2 мес., n = 18	Через 4 мес., n = 18	Через 6 мес., n = 14
Шкала СДВГ-DSM-IV				
Общая оценка	38,5 ± 1,9	32,1 ± 2,7**	31,7 ± 2,9*	27,3 ± 3,4**
Нарушения внимания	19,6 ± 0,9	15,4 ± 1,3**	16,1 ± 1,3**	14,1 ± 1,7**
Гиперактивность / импульсивность	19,4 ± 1,3	16,6 ± 1,6*	15,6 ± 1,8*	13,2 ± 1,9**
Шкала функциональных нарушений WFIRS-P				
Семья	13,0 ± 2,1	10,1 ± 1,6*	9,6 ± 1,7*	9,4 ± 2,4*
Учеба и школа	10,6 ± 1,9	9,5 ± 1,8	8,9 ± 1,8	6,6 ± 1,9**
Базовые жизненные навыки	11,0 ± 1,6	10,3 ± 1,7	9,9 ± 1,5	8,7 ± 1,7*
Самооценка ребенка	2,4 ± 0,4	2,1 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,4 ± 0,5*
Общение	7,1 ± 1,2	5,5 ± 1,1*	5,6 ± 1,2	4,8 ± 1,5*
Активность, сопряженная с риском	3,9 ± 0,5	3,9 ± 0,6	3,4 ± 0,7	2,8 ± 0,8

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (достоверность различий по сравнению с величинами показателей до лечения).

ле СДВГ-DSM-IV более чем на 25% было достигнуто у 11 из 18 пациентов. Динамика балльных оценок по шкале СДВГ-DSM-IV этих пациентов представлена на рисунке 1. У большинства из этих 11 детей с СДВГ улучшение наступило уже через 2 месяца лечения – 7 человек, но у 3 – через 4 месяца и у 1 – через 6 месяцев применения Пантогама. Таким образом, не у всех детей с СДВГ, которые способны положительно отреагировать на терапию Пантогамом, значимый регресс основных симптомов СДВГ происходит в первые 2 месяца терапии – для этого могут потребоваться и более продолжительные сроки. В подгруппе пациентов с положи-

тельным эффектом лечения побочные явления зарегистрированы только в одном случае (беспокойный сон).

Подгруппу без эффекта лечения составили 7 человек – в их состоянии существенной динамики за время наблюдения не произошло. Среди них 4 ребенка получали Пантогам на протяжении 4 месяцев, 3-6 месяцев и 1-8 месяцев. В этой подгруппе побочные явления отмечались чаще – у 3 человек (появление возбудимости в дневные часы и головных болей – у 1, возбудимость и эмоциональная лабильность – у 1, нарушения сна – у 1), что через 4 месяца лечения Пантогамом потребовало дополнительного назначе-



Пантогам®

гопантеновая кислота

- ▲ Активирует умственную деятельность и работоспособность
- ▲ Уменьшает моторную возбудимость
- ▲ Упорядочивает поведение



Пантогам актив®

рац-гопантеновая кислота

Большая ноотропная активность
дополнительный противотревожный эффект
новая формула - новые возможности
ноотропной терапии

АКТИВНАЯ
РАБОТА МЫСЛИ



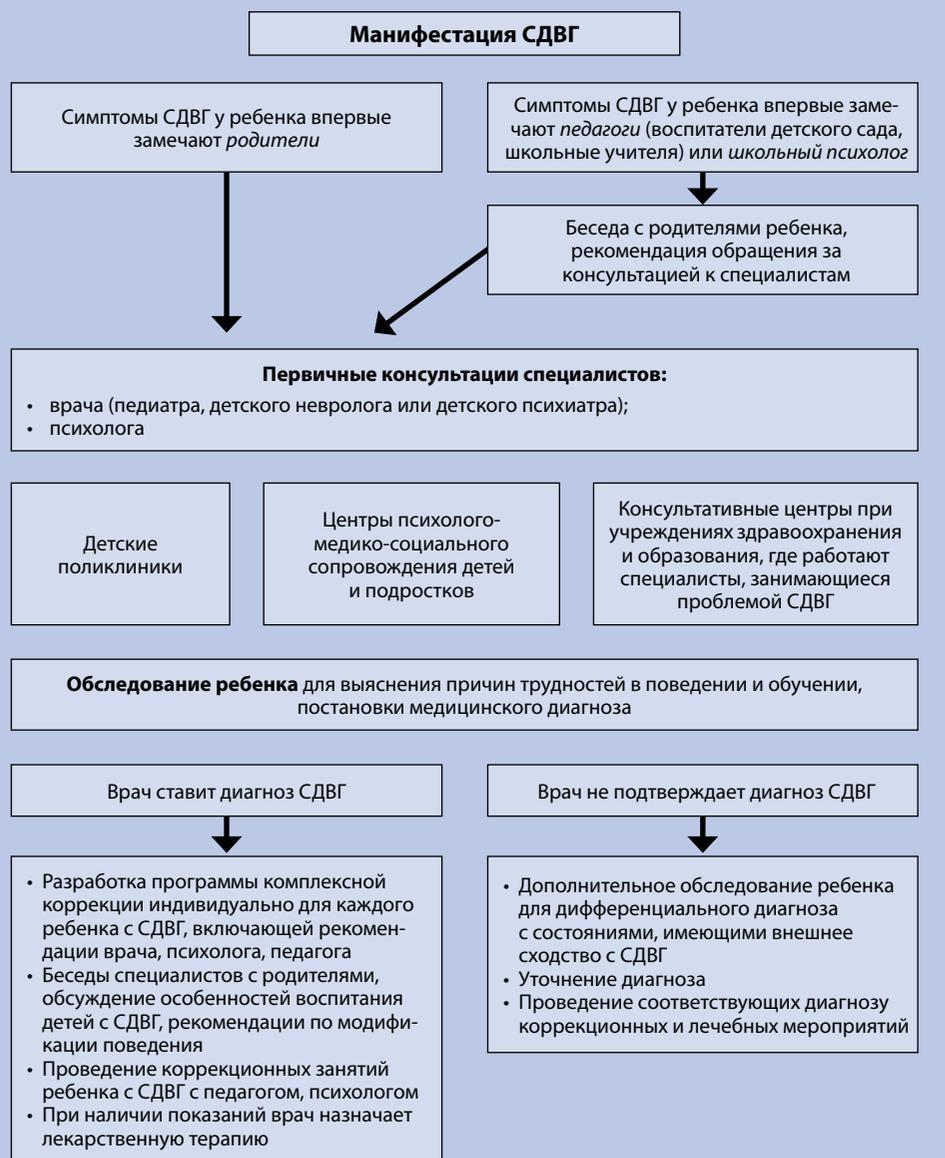


Рисунок 2. Алгоритм оказания помощи детям с СДВГ

их результатом являются нарушения высших психических функций и поведения, соответствующие картине СДВГ. Во многих случаях дополнительное воздействие на детей с СДВГ оказывают негативные социально-психологические факторы (прежде всего внутрисемейные), которые сами по себе не вызывают развития СДВГ, но всегда способствуют усилению отмечающихся у ребенка симптомов и трудностей адаптации.

СДВГ – психоневрологическое расстройство, сопровождающееся

структурными, метаболическими, нейрохимическими, нейрофизиологическими изменениями, а также нарушениями процессов обработки информации в ЦНС (1, 3). Нарушения внимания, управляющих функций, процессов обработки информации и дефицит контроля над импульсами могут быть связаны с такими механизмами, как дисфункция префронтальной области, коры теменной доли; нарушения регуляции обмена моноаминов; нарушения функционирования фронто-стриарных систем; сниже-

ние метаболизма в префронтальной коре, в переднем отделе поясной извилины, теменной коре, подкорковых узлах. СДВГ рассматривается как нейробиологическое расстройство, обусловленное задержанным развитием связанных между собой мозговых структур, регулирующих процессы поведенческого торможения и самоконтроля. Хотя этиология и патогенез СДВГ полностью не раскрыты, общепризнанной является концепция о том, что патогенез СДВГ определяется дисфункцией нейромедиаторных систем мозга, прежде всего дофаминергической и норадренергической систем, при этом основные нарушения связаны с процессами синаптической передачи (1).

Как показали экспериментальные исследования, Пантогам имеет широкий спектр действия, который невозможно объяснить только его воздействием на ГАМК-систему мозга. В частности, он оказывает активирующее влияние на обмен ацетилхолина, значительно все его повышая его содержание в больших полушариях головного мозга, а также способствует увеличению содержания дофамина, но не в больших полушариях, как у ацетилхолина, а в базальных ганглиях (5).

В решении вопросов диагностики и коррекции при СДВГ необходим междисциплинарный подход. Наиболее эффективной при СДВГ является комплексная помощь, при которой объединяются усилия врачей, психологов, педагогов, работающих с ребенком, и его семьи. Алгоритм оказания помощи детям с СДВГ представлен на рисунке 2. Диагностика и лечение СДВГ должны быть своевременными и обязательно включать:

- помощь семье ребенка с СДВГ – приемы семейной и поведенческой терапии, обеспечивающие лучшее взаимодействие в семьях детей, страдающих СДВГ;
- формирование навыков социального взаимодействия у детей с СДВГ в ходе специальных коррекционных занятий;
- коррекцию плана школьного обучения – через особую подачу учебного материала и создание та-

кой атмосферы на уроке, которая максимально повышает возможности успешного обучения детей;

- лекарственную терапию, которая назначается по индивидуальным показаниям тогда, когда когнитивные и поведенческие нарушения не могут быть преодолены лишь с помощью методов поведенческой терапии, психолого-педагогической коррекции и психотерапии.

Ранняя диагностика СДВГ у детей и безотлагательное проведение комплекса коррекционных мероприятий позволяют преодолеть характерные для них трудности адаптации. Как родителям, так и педагогам нужно постоянно помнить о том, что применение современных методов помогает детям с СДВГ достичь значительных результатов, постепенно преодолеть трудности в обучении, поведении и общении. Необходимыми условиями для этого являются своевременность, последовательность и достаточная продолжительность оказываемой помощи, а также хорошо отлаженное взаимодействие между всеми специалистами, участвующими в этой работе.

Эффекты лекарственной терапии на основные проявления СДВГ изучались в большом числе исследований, но лишь в нескольких работах анализировалось ее влияние на показатели качества жизни и социально-психологическое функционирование при СДВГ. Так, в мультицентровое, рандомизированное, контролируемое, открытое

исследование атомоксетина при лечении СДВГ у детей и подростков был включен 201 пациент в возрасте 7-15 лет (11). Все пациенты были распределены на две группы: 104 получали атомоксетин, 97 пациентам группы сравнения была назначена стандартная терапия (любое общепринятое лечение по выбору врача). Оценка результатов осуществлялась через 10 недель и 6 месяцев лечения. В качестве основного критерия сравнения использовались балльные оценки по профилю здоровья и заболеваний детей (Child Health and Illness Profile, CHIP-CE) – опросника для родителей, включающего 45 вопросов. Помимо общей оценки анализировались показатели по пяти шкалам: «Удовлетворенность собственным здоровьем и внешним видом», «Комфорт» (физический и эмоциональный), «Гибкость и способность к адаптации» (способность к решению проблем, вовлеченность в жизнь семьи), «Уровень стресса» (препятствия при выполнении обязанностей, конфликты в межличностных отношениях), «Достижения» (успешность выполнения заданий и учебы). Если перед началом лечения все показатели по профилю здоровья и заболеваний детей были существенно ниже возрастных нормативов у пациентов с СДВГ обеих групп, то уже после 10 недель терапии атомоксетином общая оценка, как и оценки по пяти шкалам, практически достигли нижней границы нормы или превысили ее. Хотя в группе сравнения

за этот срок также наблюдалась некоторая положительная динамика данных показателей, они были достоверно хуже таковых у пациентов, лечившихся атомоксетин, и не достигли диапазона нормальных значений.

Подобных исследований с препаратами ноотропного ряда до сих пор не проводилось. Данные, представленные в настоящей публикации, свидетельствуют о хорошем потенциале Пантогама в длительной терапии СДВГ. Наряду с положительным действием Пантогама на основные симптомы СДВГ подтверждено благоприятное влияние его длительного применения на характерные для детей с СДВГ нарушения функционирования в различных областях, в том числе на трудности поведения в семье и в обществе, учебу в школе, снижение самооценки, несформированность базовых жизненных навыков. Вместе с тем, следует отметить предварительный характер полученных результатов и необходимость продолжения исследований в данном направлении с включением новых групп пациентов с СДВГ.

Таким образом, в процессе коррекционной работы с детьми с СДВГ специалистам важно учитывать необходимость продолжительной лекарственной терапии и оценивать в динамике не только выраженность основных симптомов данного расстройства, но также показатели качества жизни и социально-психологического функционирования пациентов. 

Литература

1. Баранов А.А., Белоусов Ю.Б., Бочков Н.П., Ваганов Н.Н., Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Петрухин А.С., Покровский В.И., Тиганов А.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: этиология, патогенез, клиника, течение, прогноз, терапия, организация помощи (экспертный доклад). М.: Внимание, 2007.
2. Воронина Т.А. Пантогам и пантогам актив. Фармакологические эффекты и механизм действия. В сб.: Пантогам и пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. М., 2009. С. 11-30.
3. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М., 2005.
4. Заваденко Н.Н., Лебедева Т.В., Счасная О.В., Заваденко А.Н., Злобина О.М., Семенова Н.А. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: роль анкетирования родителей и педагогов при оценке социально-психологической адаптации пациентов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; №11: 53-57.
5. Канунникова Н.П., Гупенец Д.В., Мойсеев А.Г. Влияние Пантогама (гомопантевой кислоты) на процессы метаболизма. В сб.: Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. М., 2009. С. 140-150.
6. Маслова О.И., Студеникин В.М., Чибисов И.В., Балканская С.В., Кузенкова Л.М. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10% (гопантевая кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей // Вопр. совр. Педиатрии. 2004; т. 3, №4: 2-6.
7. МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. С-Пб., 1994.
8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition Revision) (DSM-IV-TR), by the American Psychiatric Association, 2000, Washington, DC.
9. DuPaul G.J., Power T.J., Anastopoulos A.D., Reid R.: ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretations. New York, Guilford, 1998.
10. Hammerness P., McCarthy, Mancuso E., Gendron C., Geller D. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2009; V. 5: 215-226.
11. Prasad S., Harpin V., Poole L., Zeitlin H., Jamdar S., Puvanendran K. A multi-centre, randomised, open-label study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Current Medical Research and Opinion* 2007; V. 23: 379-394.
12. Weiss M.D., Wasdell M.B., Bomben M.M. Weiss functional impairment rating scale – parent report (WFIRS-P), 2004.

GIANNAPIA AFFAITATI,
ALESSANDRA FABRIZIO,
ANTONELLA SAVINI,
ROSANNA LERZA,
EMMANUELE TAFURI,
RAFFAELE COSTANTINI,
DOMENICO LAPENNA,
MARIA ADELE
GIAMBERARDINO

Центр изучения старения (Center of Aging Sciences), Фонд Габриэле Д'Аннунцио; Университет Габриэле Д'Аннунцио, Кьети (Chieti), Италия

Применение лечебного пластыря с лидокаином (Версамис) при миофасциальных болях

Миофасциальный болевой синдром (МБС) – это местный болевой синдром, вызванный болями в мышцах или фасциях мышц, который становится причиной мышечной боли, слабости и нетрудоспособности. Золотой стандарт лечения МБС – инфильтрация болевых зон анестетиком – может вызвать у пациентов дискомфорт и требует медицинского вмешательства.

Цель настоящего исследования заключалась в сравнении эффектов наложения лечебного пластыря с лидокаином, пластыря с плацебо, а также инъекции анестетика (инфильтрация) в место локализации боли при симптомах МБС с точки зрения боли, нетрудоспособности и местной реакции гиперчувствительности в зоне наложения, а также в определении переносимости лечебного пластыря с лидокаином пациентами. Случайным образом были отобраны пациенты, которые прошли один из трех курсов лечения:

- 1) в течение 4 дней на болевую зону накладывался лечебный пластырь с лидокаином (с заменой каждые 12 часов; общая суточная доза 350 мг);
- 2) в течение 4 дней на болевую зону накладывался пластырь плацебо (с заменой каждые 12 часов);
- 3) проводилась инфильтрация болевой зоны при помощи двух инъекций 0,5-процентного хлоргидрата бупивакаина объемом 1 мл, вводимого с интервалом в 2 суток.

Лечение с использованием пластырей было двойным слепым, в то время как инъекционное лечение было односторонне слепым. Перед началом, во время и после лечения с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) были зарегистрированы количество приступов боли, интенсивность боли в состоянии покоя и при движении, взаимосвязь боли с дневной активностью, работой, настроением и качеством жизни. Перед началом терапии (День 1) и на 5 и 9 дни были оценены надавливание и пороги болевой чувствительности кожи, подкожного слоя и мышц при воздействии электрическим током на болевую зону, зону наблюдения и безболезненную

зону. Для оценки дискомфорта от терапии использовалась ВАШ. Кроме того, каждому пациенту был выдан дневник для записи запросов на дополнительное лечение (в случае необходимости) и побочных явлений.

В исследовании приняли участие шестьдесят пациентов (46 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 19 до 76 лет. Средний (среднеквадратическое отклонение) возраст составил 46,88 (15,37) лет, а средний (среднеквадратическое отклонение) вес – 69,58 (13,94) кг. В каждую группу лечения вошли по двадцать пациентов. При использовании плацебо субъективные симптомы не изменились, однако значительно уменьшились по отношению к исходному этапу при использовании лечебного пластыря с лидокаином и инфильтрации (в обоих случаях $p < 0,001$). При использовании пластыря плацебо пороги болевой чувствительности не изменились, однако значительно увеличились при использовании медицинского пластыря с лидокаином и инфильтрации (у всех $p < 0,001$); при инфильтрации эффекты по триггерным зонам и зонам наблюдения были выше. При инфильтрации дискомфорт от терапии был выше, чем при использовании лечебного пластыря с лидокаином. Дополнительное лечение потребовалось только тем пациентам, которые входили в группу, где применялось плацебо ($p < 0,001$). Ни в одной из групп побочных эффектов не наблюдалось.

Вывод: лечебные пластыри с лидокаином доказали свою эффективность и широко использовались пациентами с МБС и гиперчувствительностью в зоне наложения пластыря. Результаты рандомизированного, контролируемого исследования, в котором сравниваются применение лечебного пластыря с лидокаином, пластыря плацебо и инъекции анестетиков для лечения болей у пациентов с миофасциальным болевым синдромом (оценка боли и порогов соматической болевой чувствительности) опубликованы в журнале «Клиническая терапия». 2009; 31: 705-720. © 2009 Excerpta Medica Inc.

Миофасциальный болевой синдром (МБС) – это местный болевой синдром, вызванный активацией триггерных точек ≥ 1 в мышцах или фасциях мышц. Триггерная точка – это зона повышенной раздражимости и сильной чувствительности в напряженной, пальпируемой группе мышечных волокон. При пальпации с похлопыванием болевая зона является промежуточным звеном реакции местных мышечных сокращений и при местной стимуляции путем надавливания или введения иглы вызывает боль, слабость, вегетативные явления, а также двигательную дисфункцию, не только в зоне наблюдения, но также на расстоянии (иррадиирующая боль) от нее, и эта зона является специфичной и характерной для каждой мышцы (1-3).

КЛИНИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

МБС оказывает значительное эпидемиологическое влияние (4, 5). Р. Беннетт указал на наличие у почти 44 млн жителей США активных миофасциальных триггерных точек (6). Многочисленные исследователи пришли к выводу о том, что частота случаев МБС у пациентов, жалующихся на боль в опорно-двигательном аппарате, как рассеянную, так и локализованную, составляет ~30% в терапевтической практике и от 55% до 95% в специализированной практике лечения боли (6-9). Эпидемиологические исследования показали, что МБС, как правило, существует одновременно с другими болезненными состояниями (например, фибромиалгия, головная боль, боль в спине, боль в шее и височно-нижнечелюстной области, висцеральные болевые синдромы) и зачастую вызывает обострения типичных симптомов этих состояний (6, 10-17).

МБС самостоятельно или совместно с другими вызывающими боль синдромами становится причиной нетрудоспособности не только из-за боли, но также из-за слабости и сильного ограничения движения задействованных мышц (18). В результате пациенты могут испытывать ухудшение состояния при вы-

полнении работы или социальной активности, а также ухудшение качества жизни (3).

Раннее распознавание и лечение МБС важно не только для облегчения симптомов у пациентов, но также для предупреждения нетрудоспособности, которая может возникнуть при отсутствии лечения. Для МБС разработано несколько терапевтических подходов (например, растяжение и опрыскивание, массаж/ишемическая компрессия, теплая аппликация), однако золотым стандартом лечения является местные инъекции в болевые зоны с использованием либо сухих игл, либо инъекций активных веществ (как правило, местных анестетиков) в сочетании с определением и устранением повторяющихся факторов (например, неправильное положение тела) (4, 5, 19-23). Несмотря на свою эффективность подход, основанный на введении игл, может быть очень неприятным для пациента и требует вмешательства врача.

Первостепенная задача настоящего исследования заключалась в сравнении эффектов локального наложения лечебного пластыря с лидокаином, пластыря плацебо, а также инъекции анестетика (инфильтрация) в место локализации боли при симптомах МБС с точки зрения боли, нетрудоспособности и местной реакции гиперчувствительности (24). Эффективность лечения оценивалась не только исходя из спонтанности боли и симптомов нетрудоспособности, но также исходя из изменений чувствительности в болезненных и неболезненных участках, потому что, как показали предыдущие исследования (15, 25-30), болевые зоны и зоны наблюдения – но не неболезненные (контролируемые) зоны – являются местами гипералгезии. К этим местам относится кожа, подкожный слой и мышцы в болевой зоне, а также подкожный слой и мышцы на уровне наблюдения, при этом имеется возможность распространения на кожу, если речь идет о болевых зонах с повышенной раздражительностью, что подтверждается значительным уменьшением

порогов болевой чувствительности по отношению к различным раздражителям (например, надавливание, электрический ток) (15, 25-30). Второстепенной задачей была оценка степени переносимости лечебного пластыря с лидокаином пациентами и, в частности, определение того, вызвал ли лечебный пластырь с лидокаином меньше дискомфорта, чем инфильтрация.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты. Все пациенты, участвовавшие в настоящем исследовании, страдали МБС и прошли лечение в Центре исследования фибромиалгии и патологий опорно-двигательного аппарата, Департамент медицины и науки о старении, в Университете Габриэле Д'Аннунцио (Кьети, Италия). Для участия были отобраны пациенты в возрасте от 18 до 80 лет (обоих полов).

Критериями отбора служили периодическая повторяемость заболевания или хронические локальные боли в области опорно-двигательного аппарата, вызванные активацией триггерных точек, что было подтверждено при медицинском осмотре (диагностика МБС в соответствии с клиническими критериями Симона (31); появление симптомов МБС за 30-50 дней до осмотра; средняя интенсивность спонтанной мышечной боли ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) Скотта-Хаскиссона (32) в течение предыдущих 4 дней; отсутствие истории жалоб на другие боли в области опорно-двигательного аппарата, отличные от МБС (например, фибромиалгия, синдром хронической усталости), ревматизм или аритмии; отсутствие неврологических/психоневрологических состояний или интеллектуальных расстройств, которые могли бы помешать правильному проведению анализов на чувствительность; отсутствие истории о каких-либо состояниях, которые мешают проверке чувствительности к восприятию соматической боли – например, гипертонзия, сахарный диабет (28, 33-35), отсутствие ра-



нее зарегистрированных случаев аллергии на местные анестетики; фармакологическое промывание ≥ 72 часа для центральных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAID) и антидепрессантов и ≥ 30 дней для применяемых системных кортикостероидов до проведения оценки чувствительности; отрицательный тест на беременность для женщин детородного возраста; а также информированное, письменное согласие на участие в исследовании (полученное после проверки всех предшествующих критериев отбора и перед началом любой процедуры исследования).

Для каждого пациента были выбраны 2 участка для проведения лечения: 1 триггерная точка (наиболее активная, определенная при помощи клинических процедур стимуляции) и 1 безболезненная (контролируемая) точка (локализованная на теле за пределами болевой зоны и зоны наблюдения, на которой во время проведения медицинского осмотра не было выявлено никаких скрытых миофасциальных болевых зон) (29).

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

На исходном этапе (день 1) все пациенты прошли оценку по следующим параметрам:

1) интенсивность боли в состоянии покоя и боль при движении с участием рассматриваемых мышц (ВАШ, средний показатель боли по сравнению с предшествующими 4 днями);

2) нетрудоспособность, возникающая в результате болевых симптомов (измеряется, исходя из взаимосвязи боли с привычной дневной активностью, работой, настроением и качеством жизни (специальные ВАШ) (описание см. подробнее в *Оценке субъективных симптомов*); средний показатель за последние 4 дня (32);

3) количество приступов резкой боли в течение последних 4 дней;

4) пороги болевой чувствительности при стимуляции надавливанием на триггерную точку, зону наблюдения и безболезненную зону;

5) пороги болевой чувствительности при электростимуляции кожи,

подкожного слоя и мышц на уровне триггерной точки, зоны наблюдения и безболезненной зоны (15, 25). Исследования всегда проводились утром (10:00-12:00) и в одну и ту же относительную фазу менструального цикла (фолликулиновая фаза) для женщин репродуктивного возраста.

Пациенты были отобраны случайным образом и распределены по 3 группам лечения (20 пациентов на группу). Список случайно отобранных пациентов был составлен администратором данных, назначенным для проведения этого исследования, с использованием специального макроса SAS (SAS Institute Inc., Кэри, шт. Северная Каролина) для групп из 6 пациентов. Группа I получила пластыри с 5%-ным лидокаином на 4 дня (Дни 2-5), группа II получила пластыри с плацебо (повязки с подходящей средой, содержащие те же наполнители, что и активные повязки) на 4 дня (Дни 2-5), а группа III получила два инъекции по 1 мл 0,5%-ного хлоргидрата бупивакаина в день рандомизации (День 2) и спустя 2 дня (День 4). Все оценки (симптомы боли, нетрудоспособность, чувствительность в ретенционной зоне) были повторены на 5 день (спустя 12 часов после снятия последней повязки) и на 9 день (после 4 дней контроля). Оценка дискомфорта, связанного с лечением, была произведена на 5 день (специальная ВАШ).

В конце исследования (День 9), если предшествующее купирование боли было неудовлетворительным, всем пациентам было разрешено попросить получения либо дополнительного получения стандартного лечения анальгетиками (2 инфльтрации бупивакаина с интервалом в 2 дня).

Лечение с использованием лечебных пластин с лидокаином и плацебо было двойным слепым. Лечение инфльтрацией было односторонне слепым, поскольку эквивалента плацебо не существует (прокалывание сухими иглами и инъекция солевого раствора считаются методами терапии болевых зон) (3). С другой стороны, в аналогичном исследовании (15) был сделан вывод о том, что введение иглы рядом с

болевой зоной (лечение, аналогичное применению плацебо) было неэффективным в плане облегчения как боли, так и изменений чувствительности в болевой зоне и зоне наблюдения. По этическим соображениям (т.е. утаивание соответствующей терапии от дополнительных пациентов) группа, где применялось бы плацебо, и в которую входили бы противники инфльтрации, в настоящем исследовании не участвовала. Для контроля терапии и обработки посещений пациентов/оценок были приглашены различные исследователи; от исследователя, обслуживающего пациентов, лечение было скрыто.

Пациентов попросили записать все побочные явления терапии за весь 9-дневный период исследования. В инструкциях, предоставленных пациентам, было указано, чтобы пациенты отметили любые необычные (местные или общие) изменения в состоянии своего здоровья (помимо боли, связанной с МБС), даже если они не были уверены в том, что эти изменения были связаны именно с получаемым ими лечением. Их попросили записать дату и время появления изменений, описать осложнение, указать продолжительность осложнения, а также незамедлительно сообщить об осложнении лицу, проводящему исследование. Кроме того, пациенты были проинформированы о том, что им разрешается отказаться от участия в исследовании в любое время и по любой причине, без уплаты штрафных санкций, и что в случае необходимости они будут обеспечены альтернативным лечением.

Протокол (№1042/05 от 31 мая 2005 г.) был утвержден Комиссией по этике Университета Габриэле Д'Аннунцио в Кьети. Настоящее исследование подчиняется правилам, установленным в Хельсинской Декларации.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Группы, в которых выдавались лечебные пластыри. После первого осмотра пациентов исследователь разрешил разрезать повязку (с лидокаином или плацебо) на 4 части



ЗАЛДИАР®

ЕСЛИ БОЛЬ ЗАЯВЛЯЕТ О СЕБЕ

БЫСТРЫЙ, МОЩНЫЙ и БЕЗОПАСНЫЙ анальгетик
для купирования любых видов болей



**ОБЕЗБО-
ЛИВАЮЩИЙ
ПРЕПАРАТ
С УНИКАЛЬНЫМ
ПРОФИЛЕМ
БЕЗОПАС-
НОСТИ***

* Исследование «Фармакоэпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности применения препарата Залдиар в терапии острого и хронического болевого синдрома Кафедра клин. Фарм. ФУВ РГМУ. Зав. кафедрой, член-корреспондент РАМН, профессор Ю.Б. Белоусов



Версатис
пластины с 5% лидокаином

**оригинальный препарат
для лечения местной нейропатической боли**

Согласно решению Конгресса по нейропатической боли (июнь 2007, Берлин)
Версатис рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения
нейропатической боли любого генеза



ООО «Грюненталь»: 125040, Москва, ул. Правды, 26
info@grunenthal.ru

(7 × 5 см каждая) и накладывал 1 часть на кожу выше болевой зоны. Исследователь давал указание пациенту сменять повязку каждые 12 часов, т.е. общая суточная доза лидокаина составила 350 мг. Пациента просили снять последнюю повязку за 12 часов до посещения в день 5.

Разрезание лечебного пластыря с лидокаином – это принятый метод использования этого продукта, соответствующий указаниям по применению производителя, и не мешает получению лекарства от лечебного пластыря в достаточном количестве, потому что лекарство равномерно распределяется по всему лечебному пластырю (36).

Группа, в которой проводилась инфильтрация. После проведения оценки исследователь выполнял первую инфильтрацию болевой зоны 1 мл 0,5%-ного хлоргидрата бупивакаина. Вторая инфильтрация 1 мл производилась спустя 2 дня (15). В каждом случае расположение болевой зоны определялось путем сильного надавливания пальцами рук. Затем глубоко в болевую зону вводилась игла, после чего проводилась инъекция анестетика в соответствии с методикой, стандартизованной Д.Г. Симонсом и др. (3).

ПРОВЕДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

Оценка субъективных симптомов. Для оценки субъективных симптомов (например, оценка интенсивности боли и ее влияния при помощи различных параметров) были использованы специальные визуальные аналоговые шкалы (ВАШ). Каждая шкала представляла собой линейку, в начале которой – «отсутствие симптомов», в конце – «наихудшие воображимые симптомы» (например, 0 = отсутствие влияния боли на настроение; 100 = максимальное влияние боли на настроение). Для определения интенсивности симптома пациент делал на линейке пометку, показывающую интенсивность боли, а специалист выполнял измерения (32). Также фиксировалось количество приступов боли в дни 1, 5 и 9 (например, на каждом из 3 посещений пациента просили сообщить о количестве приступов за последние 4 дня). С этой целью каждому из па-

циентов был выдан дневник.

Оценка восприимчивости к соматической боли. Болевой порог при нажатии и болевой порог при воздействии электротока измерялись в триггерных точках, контрольных зонах и безболезненных участках (15, 25). Во время проведения сенсорного тестирования все пациенты находились в удобном положении, лежа на кушетке в тихой комнате. В первую очередь измерялся болевой порог при нажатии; затем измерялся болевой порог при воздействии электротока, сначала на коже, затем в подкожном слое и мышцах. Последовательность тестирования (т.е. измерение в первую очередь триггерных точек, контрольных зон или безболезненных участков) определялась произвольно.

Измерение болевого порога при нажатии. Болевой порог при нажатии измерялся при помощи алгометра Фишера (динамометр для измерения силы нажатия с круглой пробой диаметром 1 см; Pain Diagnostics & Treatment Inc., Грейт-Нек, шт. Нью-Йорк) (25). Алгометр перпендикулярно помещался на каждый участок измерений, и сила нажатия постепенно увеличивалась (0,1 кгс/сек.) до тех пор, пока пациент не сообщал об ощущении дискомфорта. Соответствующая величина записывалась в качестве порога для отдельной точки измерения.

Измерение болевого порога при воздействии электротока. С помощью компьютеризированного электрического стимулятора постоянного тока (Стимулятор R.S.D., опытный экземпляр, Флоренция, Италия) поставлялись 18 мс последовательности однофазных прямоугольных импульсов по 0,5 мс (частотой 310 Гц), которые автоматически повторялись каждые 2 секунды. Форма стимулирующей волны постоянно контролировалась при помощи двухлинейного осциллоскопа, подключенного к прибору стимуляции (37). При стимуляции кожи электроток проходил через проводящую пасту с помощью поверхностных электродов, состоящих из круглой пластины, сделанной из Ag/AgCl (эталонный электрод) диа-

метром 10 мм и цилиндра из Ag/AgCl (стимулирующий электрод) с основанием 0,3 мм диаметром, помещенных на расстоянии 1 см друг от друга. Регулируемое пружинное устройство, подключенное к стимулирующему электроду, поддерживало постоянное давление на кожу во время проведения измерений.

Для стимуляции подкожного слоя и мышц использовались два однополярных игольчатых электрода. Электроды были диаметром 0,3 мм, 25 мм длиной и изолированы политетрафторэтиленом, за исключением участка 2 мм на кончике. Во время внедрения этих тонких игл пациенты не сообщали о самопроизвольных болезненных реакциях (словами или жестами). Однако после внедрения специалист систематически спрашивал пациентов, не испытывают ли они дискомфорт при проведении процедуры. Никто из пациентов на болевые ощущения не жаловался.

Для исследования подкожного слоя 2 иглы были вертикально вставлены под поверхность кожи на расстоянии 1,5 см друг от друга. Такие же игольчатые электроды использовались и для исследования мышц; кончики иглолок помещались глубоко под фасции (внутримышечное положение проверялось путем наблюдения за движениями электродов при произвольном сокращении мышц и (или) малоинтенсивной электростимуляции мышц). Для измерения порога в триггерной точке 2 иглы вставлялись на расстоянии 1,5 см друг от друга так, чтобы триггерная точка находилась посередине между двумя кончиками иглолок. Попадание иглы в триггерную точку тщательно избегалось, так как это могло привести к ее деактивации (3).

Стимуляция начиналась при очень низкой силе тока (0,01 мА), а затем прибор автоматически начинал увеличивать силу тока с интервалом в 0,03 мА до тех пор, пока пациент не сообщал о первых безболезненных ощущениях (прикосновение к коже, парестезия в подкожном слое, легкие сокращения в мышцах). Затем сила тока начинала увеличиваться с интервалом 0,1 мА до тех пор, пока пациенты не сообща-

ли об отчетливых болевых ощущениях (15, 27-29, 37). При параметрах стимуляции и электродов, применявшихся при проведении данного исследования, чувствительность имела различные характеристики в 3 тканях: покалывающая боль на коже; линейно-радиальная боль в подкожном слое и схваткообразная боль в мышцах. Болевые пороги постоянно измерялись с использованием метода ограничений. Показатели при первом болевом ощущении заносились в компьютер. Затем стимулирующее воздействие ослаблялось в таком же порядке (0,1 мА) до исчезновения болевых ощущений, и этот показатель также заносился в компьютер. Затем вновь стимулирование увеличивалось до появления болевых ощущений, и соответствующее значение фиксировалось. Среднее значение между тремя показателями автоматически высчитывалось компьютером стимулирующего прибора и показывалось как окончательный болевой порог для каждой ткани.

Пациентов попросили сообщать о появлении и исчезновении ощущений нажатием кнопки, подключенной к компьютеру стимулирующего прибора. Им объяснили, что исследование проводится не для оценки переносимости боли, что не предполагается использование сверхпороговых стимулов, и что они не должны стараться терпеть боль, прежде чем сообщить о болевых ощущениях.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ (38) данных проводился с использованием системы статистического анализа SAS, версия 8.2 (SAS Institute Inc.).

Размер группы. Количество участников (по 20 пациентов в группе) рассчитывалось на основе опыта исследований, ранее проводившихся в исследовательском центре и относящихся к тому же виду клинических исследований по препаратам той же категории – а точнее, внутримышечных (в триггерных точках) инъекций местного анестетика – которая представляет собой эталонную терапию/препарат, использующиеся в протоколе (30). Основным показателем эффек-

тивности было изменение мышечных порогов в контрольной зоне до и после применения исследуемых препаратов.

Изменения порогов мышц контрольной зоны были проанализированы с целью установить, что исследуемый препарат не менее эффективен, чем стандартная (эталонная) терапия, с учетом того, что разница между терапиями равна 0, а коэффициент изменчивости составляет 60% для обеих групп в качестве нулевой гипотезы. Согласно схеме эксперимента, установив, что $\alpha = 0,05$ и $\beta = 0,20$ (эквивалент мощности 80%), для каждой группы требовалось по 18 пациентов, чтобы гарантировать, что 95% CI за изменения в порогах мышц, на которые воздействовал исследуемый препарат (5% участок лидокаина) были $\geq 50\%$ изменений, наблюдаемых при применении эталонного препарата (1 мл 0,5% гидрохлорида бупивакаина). С учетом отсева 10% пациентов было решено набирать по 20 пациентов на группу.

Анализ результатов исследования. По всем параметрам – непровольные симптомы (количество болевых приступов; интенсивность боли в состоянии покоя и в движении; влияние боли на повседневную деятельность; рабочая деятельность, настроение и качество жизни), объективные симптомы (болевые пороги при нажатии на кожу, подкожный слой и мышцы; болевые пороги при воздействии электричества в триггерных точках, контрольных зонах и безболезненных участках) и приемлемость терапии – рассчитывались средние значения (среднеквадратическое отклонение (SD)) для каждой группы пациентов в каждый период оценки.

Исходное состояние (День 1). Субъективные и объективные симптомы 3 групп пациентов были сопоставлены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем для внутреннего сравнения был проведен тест Тьюки. В каждой группе пациентов болевые пороги в триггерной точке и контрольной зоне сравнивались с болевыми порогами в безболезненных участках при помощи одно-

факторного дисперсионного анализа и последующего проведения теста Даннетта.

Период проведения терапии (Дни 1-9). В каждой группе применялся однофакторный анализ ANOVA для неоднократных измерений оценки воздействия терапии на каждый из субъективных и объективных симптомов, с последующим, где уместно, проведением тестов для внутреннего сравнения. Изменение (увеличение или уменьшение) по каждому из параметров рассчитывалось в 5 и 9 дни относительно исходного состояния (День 1). Для этих изменений рассчитывались средние значения. Изменения, наблюдаемые в различных группах, сравнивались с помощью критерия суммы рангов Уилкоксона.

Окончание исследования (День 9). Разница в частоте обращения за дополнительным лечением в 3 группах оценивалась при помощи χ^2 теста. Уровень значимости был установлен на $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники. Участвовать в исследовании могли шестьдесят пациентов (46 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 19 до 76 лет. Демографические и другие базовые характеристики этих пациентов представлены в таблице 1. Относительно этих характеристик между 3 группами не было существенных различий.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, имели ≥ 1 миофасциальную триггерную точку, с которой были связаны их жалобы на спонтанную боль, характеризующуюся постоянными болевыми ощущениями с периодическими усилениями. Для снятия симптомов пациенты нестероидными противовоспалительными средствами (перорально или внутримышечно), но получали лишь частичное или временное облегчение. Никто из пациентов раньше не применял местных топических препаратов. Большинство (73%) выбранных триггерных точек находились в верхней части туловища, а 27% – в нижней (таблица 1). Безболезненные зоны находились в дельтовидной ($n = 28$), четырехглавой ($n = 27$), ягодичной ($n = 3$) или



Таблица 1. Демографические и другие базовые характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Значение
Возраст, лет	
Средний (SD)	46,88 (15,37)
Диапазон	19-76
Пол, количество	
Женщины	46
Мужчины	14
Раса, белая, количество (%)	60 (100)
Вес, в среднем (SD), кг	69,58 (13,94)
Индекс массы тела, в среднем (SD), кг/м ²	24,91 (4,82)
Расположение триггерной точки (относительно контрольной зоны)	Положение контрольной зоны
Трапецевидная мышца (верхний край, медиальная область) (5)	Надостная мышца (5)
Трапецевидная мышца (верхний край, промежуточная область) (15)	Задняя шейная (5)
	Дельтовидная (10)
Трапецевидная мышца (нижний участок) (1)	Верхняя трапецевидная (1)
Дельтовидная мышца (2)	Бицепс (1)
	Трапециус (1)
Мышца, поднимающая лопатку (верхний триггер) (2)	Дельтовидная (1)
	Паравертебральная, вдоль вертебрального края лопатки (1)
Мышца, поднимающая лопатку (нижний триггер) (4)	Задняя шейная (3)
	Трапециус (1)
Надостная мышца (2)	Дельтовидная (1)
	Трапецевидная (1)
Грудная многоконечная мышца (4)	Трапецевидная (4)
Малая круглая мышца (1)	Трицепс (1)
Нижняя задняя зубчатая мышца (1)	Между ребер (нижние ребра) (1)
Длинный сгибатель большого пальца (1)	Мышца противопоставляющая, большой палец кисти (1)
Широчайшая мышца спины (2)	Трицепс (1)
	Надостная мышца (1)
Подвздошно-реберная мышца груди (4)	Трапецевидная мышца (4)
Подвздошно-реберная мышца поясницы (7)	Большая ягодичная мышца (7)
Паравертебральная поясничная мышца (3)	Средняя ягодичная мышца (1)
	Поясничная (контралатеральная) (1)
	Двуглавая мышца бедра (верхняя часть) (1)
Средняя ягодичная мышца (3)	Двуглавая мышца бедра (3)
Малая ягодичная мышца (1)	Двуглавая мышца бедра (1)
Двуглавая мышца бедра (1)	Икроножная (1)
Подколенная мышца (1)	Двуглавая мышца бедра (1)

трапецевидной (n = 2) мышцах и находящихся над ними подкожном слое и коже.

СУБЪЕКТИВНЫЕ СИМПТОМЫ

Исходное состояние (День 1).

3 группы пациентов существенно не различались с точки зрения среднего количества болевых приступов, интенсивности боли в состоянии покоя и в движении или влияние боли на повседневную деятельность, рабочую деятельность, настроение или качество жизни (таблица 2).

После терапии (Дни 5-9). В группе, принимавшей плацебо, в дни с 5 по 9 относительно исходного

состояния (День 1) не произошло существенных изменений ни по одному из средних (SD) субъективных симптомов (таблица 2, рисунки 1 и 2). В группах, принимавших лидокаин и инъекции, все средние (SD) субъективные симптомы в дни с 5 по 9 существенно уменьшились (ANOVA, p < 0,001) относительно исходного состояния.

Сравнение средних (SD) оцениваемых симптомов не выявило существенной разницы между двумя группами, получавшими активную терапию, в любой момент оценки, в то время как разница между группой, получавшей плацебо, и группами активной терапии, была

достаточно существенной как в 5-й, так и в 9-й день (обе, p < 0,001) (таблица 2, рисунки 1 и 2).

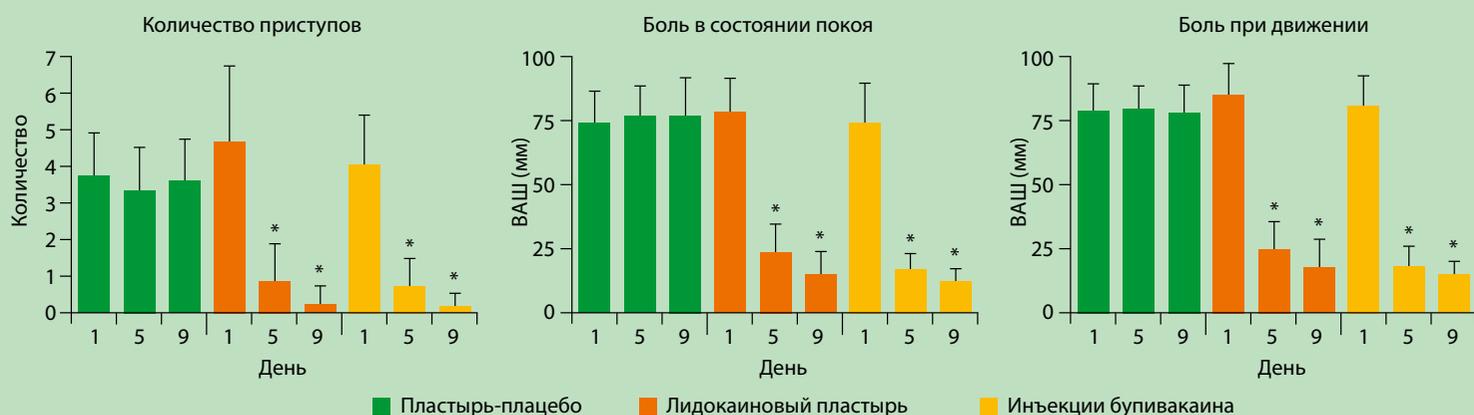
Показатели ВАШ по оценке дискомфорта, вызванного терапией, полученные в День 5, были существенно выше у пациентов, получавших инъекции, чем у пациентов, получавших лидокаиновые или плацебо пластыри (оба, p < 0,001) (рисунок 3). Средние (SD) показатели были 0,91 (0,31) мм для плацебо-пластыря, 0,87 (0,28) мм для лидокаинового пластыря и 51,45 (58,13) мм для инъекций.

В День 9 90% пациентов группы плацебо просили об инъекции бупивакаина (были сделаны 2 инъекции с

Таблица 2. Средние показатели (SD) изменений субъективных симптомов

Симптомы	Лидокаиновый пластырь			Пластырь-плацебо			Инъекции		
	День 1	День 5	День 9	День 1	День 5	День 9	День 1	День 5	День 9
Количество приступов	4,65 (2,11)	0,8(1,05)	0,2 (0,52)	3,7(1,21)	3,3 (1,21)	3,55(1,19)	4,05 (1,31)	0,7 (0,80)	0,15 (0,37)
Боль в покое, ВАШ, мм	75,00(16,55)	21,65(12,99)	14,40 (9,12)	73,30(12,67)	75,85 (12,63)	76,25 (14,13)	74,25 (14,71)	17,05 (5,95)	11,80 (5,08)
Боль при движении, ВАШ, мм	84,00 (12,80)	24,55 (12,04)	17,25 (12,05)	78,35 (11,25)	79,55 (9,36)	77,50 (11,12)	79,95 (12,77)	18,30 (7,57)	14,30 (6,45)
Влияние на:									
Повседневную деятельность, ВАШ, мм	77,45 (17,99)	19,55 (11,50)	12,55 (7,39)	74,85 (14,26)	73,60 (14,36)	72,75 (16,57)	78,85 (9,70)	15,25 (7,39)	11,05 (4,32)
Рабочую деятельность, ВАШ, мм	80,65 (14,28)	19,85 (12,04)	13,60 (7,30)	72,35 (17,03)	75,25 (15,52)	72,75 (16,45)	83,15 (9,20)	17,55 (8,41)	10,95 (4,60)
Настроение, ВАШ, мм	77,40 (13,25)	14,90 (9,81)	9,90 (4,91)	79,50(19,83)	80,30(17,76)	76,05 (18,17)	81,00(11,91)	12,10 (7,48)	8,80 (6,07)
Качество жизни, ВАШ, мм	75,80 (13,60)	19,00(10,57)	11,60(8,28)	75,65 (17,34)	76,90 (9,01)	75,65 (9,57)	79,80 (9,86)	14,00 (7,39)	10,45(4,76)

ВАШ – визуальная аналоговая шкала.



День 1 – до начала терапии; День 5 – окончание четырехдневного периода терапии; День 9 – 4 дня после приостановки терапии. ВАШ – визуальная аналоговая шкала. *P < 0,001 относительно исходного состояния.

Рисунок 1. Средние показатели (SD) субъективных болевых симптомов (количество приступов, интенсивность боли в состоянии покоя и в движении) у пациентов, получавших пластырь-плацебо, лидокаиновый пластырь или инъекции в триггерные точки (по 20 пациентов в группе)

интервалом 2 дня) в связи с сохранением болевых симптомов. Ни один из пациентов других двух групп об инъекции не просил. Разница в частоте обращений за инъекциями между группой плацебо и группами активной терапии была достаточно существенной (обе, $p < 0,001$).

ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Исходное состояние. 3 группы пациентов существенно не различались с точки зрения болевых порогов на любом из участков оценки (триггерные точки, контрольные зоны или безболезненные участки) (рисунки 4 и 5). В каждой группе все пороги в триггерной точке и контрольных зонах были значительно ниже, чем на безболезненных участках (все, $p < 0,001$), что указывало на гипералгезию всех 3 париетальных тканей на пораженных

участках (28-30, 37).

После терапии (Дни 5-9 по сравнению с Днем 1). В группе плацебо в Дни 5 или 9 не наблюдалось существенных изменений в средних (SD) показателях болевых порогов относительно исходного состояния (таблица 3, рисунки 4 и 5). В обеих группах активной терапии (лидокаиновый пластырь и инъекции), соматическая чувствительность в триггерной точке и контрольной зоне существенно улучшилась в День 5 по сравнению с исходным состоянием, с сохранением эффекта в День 9 (ANOVA, $p < 0,001$), в то время как на безболезненном участке значительных изменений не отмечено. Тем не менее, в дни 5 и 9 все пороги в триггерной точке и контрольной зоне были значительно ниже, чем в зоне наблюдения (все, $p < 0,01$), за исключением болевых порогов при воздействии электротока на коже

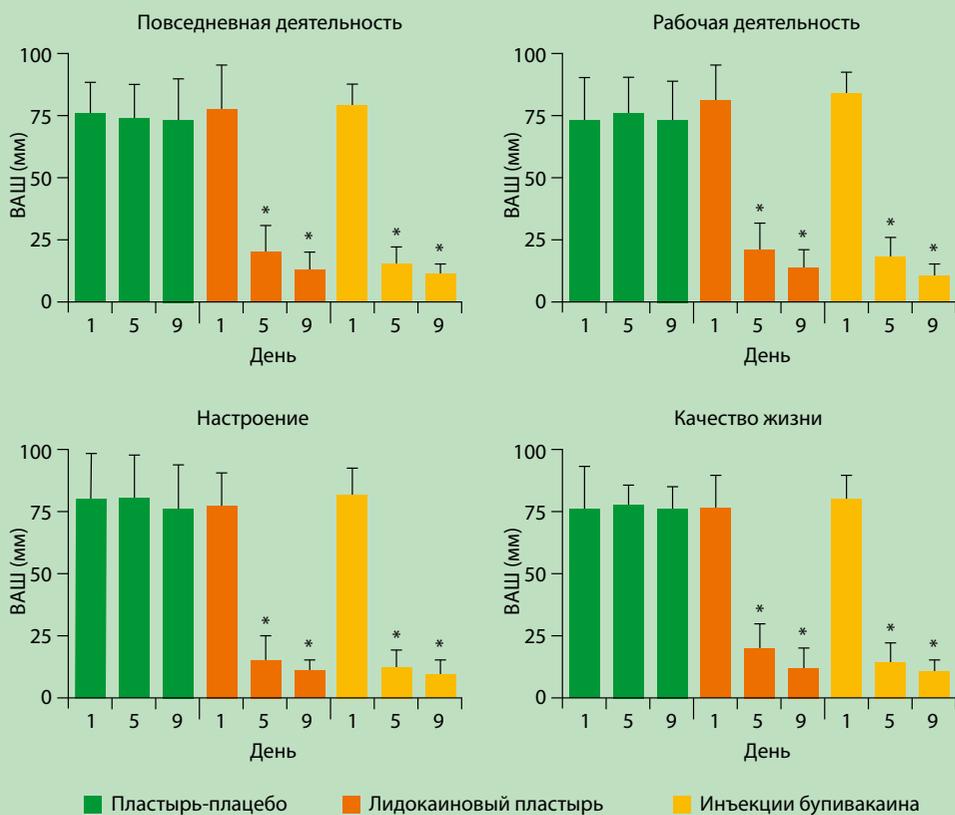
контрольной зоны в группе, получавшей лидокаин.

Сравнение порогов группы плацебо и каждой из групп активной терапии показало статистически достоверную разницу в День 5 и День 9 (оба, $p < 0,001$). Сравнение двух групп, получавших активную терапию, не показало существенных различий, за исключением болевых порогов при воздействии электротока в мышцах (при более значительном увеличении в группе инфильтрации), на уровне триггерной точки (День 5 и День 9; оба $p < 0,001$) и в контрольной зоне (День 5, $p < 0,03$; День 9, $p < 0,007$).

Побочные эффекты. Ни в одной из терапевтических групп пациенты не сообщали о побочных эффектах.

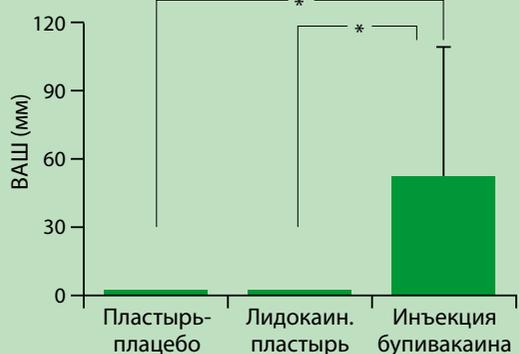
ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании терапия лидокаиновым пластырем актив-



День 1 – до терапии; День 5 – окончание четырехдневного периода терапии; День 9 – 4 дня после приостановки терапии. ВАШ – визуальная аналоговая шкала. *P < 0,001 относительно исходного состояния.

Рисунок 2. Средние показатели (SD) субъективных болевых симптомов (влияние боли на повседневную деятельность, рабочую деятельность, настроение и качество жизни)



ВАШ – визуальная аналоговая шкала. *P < 0,001.

Рисунок 3. Средние показатели (SD) дискомфорта, вызванного терапией (пластырь-плацебо, лидокаиновый пластырь или инъекции в триггерные точки), при оценке в День 5 (окончание четырехдневного периода терапии) (по 20 пациентов в группе)

плацебо нуждались в дополнительном обезболивании.

Сравнение эффектов от лидокаинового пластыря и стандартной инъекционной терапии не выявило существенных различий по большинству параметров оценки, включая спонтанные симптомы и сенсорные ресурсы кожи и подкожного слоя, в то время как инъекционная терапия оказывалась более эффективной при сокращении мышечной гиперчувствительности как в триггерных точках, так и в контрольной зоне.

Никто из пациентов, участвовавших в исследовании, не сообщил о побочных эффектах. Отсутствие местных побочных эффектов после наложения пластыря в нашем исследовании может быть связано с ограниченной поверхностью наложения/контакта с тканями, относительно малым количеством исследованных пациентов и коротким периодом проведения исследования.

После определенного количества инъекций периодически сообщалось о системных и местных побочных эффектах (3, 31, 39). Сообщения о системных побочных эффектах в отношении лидокаина были также редкими, даже при применении высоких доз (напр., 3 пластыря в сутки; общая суточная доза – 2100 мг) на протяжении нескольких недель (40). Поскольку количество случаев появления системных побочных эффектов пропорционально продолжительности терапии и величине поверхности воздействия, отсутствие таких эффектов у наших пациентов не удивительно, учитывая ограниченный период терапии (4 дня) и небольшую поверхность воздействия (по 1/4 пластыря два раза в сутки). Последний фактор также объясняет отсутствие местных побочных эффектов в нашем исследовании, поскольку после продолжительного применения целого пластыря изредка (6,6%) сообщалось о побочных эффектах (41).

При отсутствии побочных эффектов у обеих групп активной терапии пациенты считали лидокаиновый пластырь более подходящим, чем инъекции. Уровень дискомфорта,

ных триггерных точек давала существенное уменьшение болевых симптомов МБС и связанной с ним недееспособности. Кроме того, десенсибилизация соматической гиперчувствительности тканей в болезненных участках (триггерных точках и контрольных зонах) была значительно ниже при применении лидокаинового пластыря, чем с плацебо. Все пациенты, получавшие лидокаиновый пластырь, испытывали сокращение количества эпизодов острой боли, средней интенсивности боли в состоянии покоя и в движении, а также влияния боли на повседневную деятельность, рабочую деятельность и качество жизни. Более того, пациенты, получавшие лидокаиновый пластырь, не обращались за дополнительным обезболиванием в течение 4 дней после приостановки терапии, в то время как 90% пациентов группы

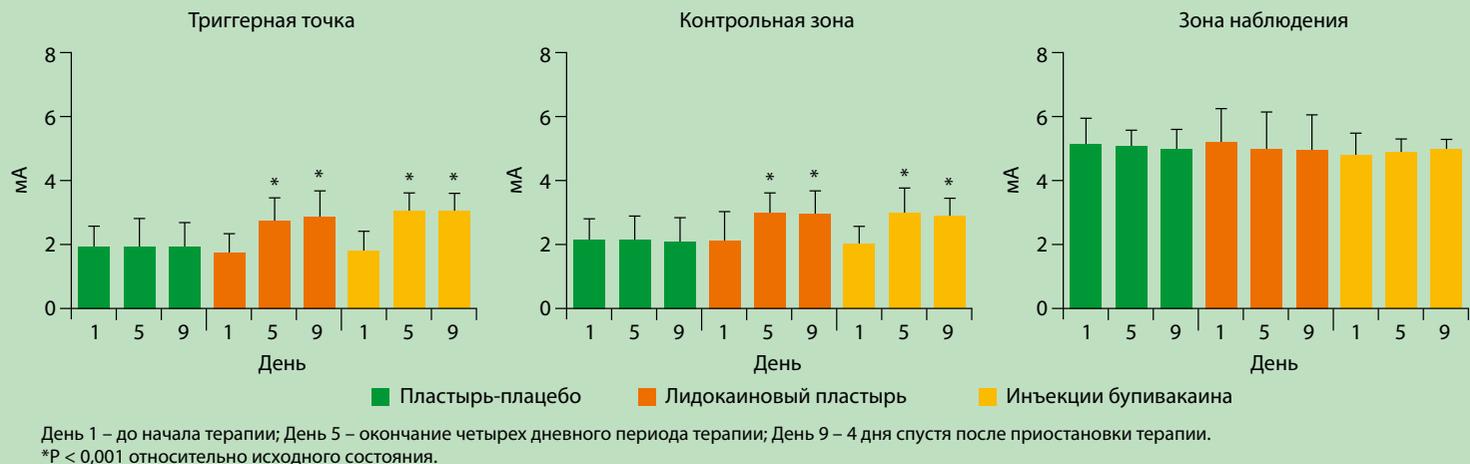


Рисунок 4. Средние показатели (SD) болевого порога при нажатии в триггерной точке, контрольной зоне и безболезненном участке (зоне наблюдения) у пациентов, получавших пластырь-плацебо, лидокаиновый пластырь или инъекции в триггерные точки (по 20 пациентов в группе)

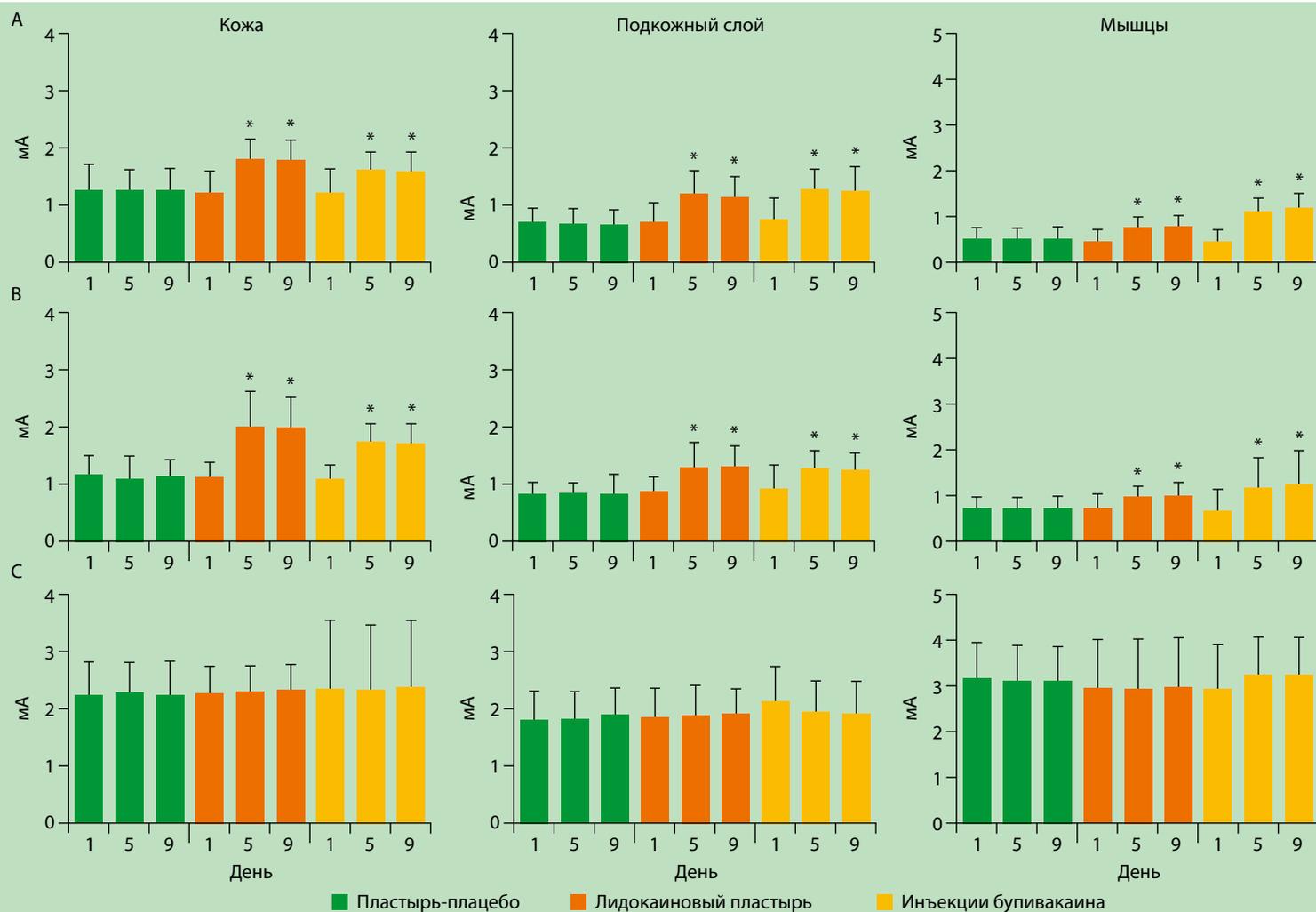


Рисунок 5. Средние показатели (SD) болевых порогов при воздействии электричества на кожу, подкожный слой и мышцы в (А) триггерной точке, (В) контрольной зоне, и (С) безболезненном участке (участке наблюдения)

Таблица 3. Средние показатели (SD) болевых порогов при нажатии и при воздействии электротока

Параметры	Лидокаиновый пластырь			Пластырь-плацебо			Иньекции		
	День 1	День 5	День 9	День 1	День 5	День 9	День 1	День 5	День 9
Болевой порог при нажатии, кгс									
Триггерная точка	1,70 (0,62)	2,72 (0,73)	2,85 (0,73)	1,82 (0,68)	1,91 (0,83)	1,82 (0,86)	1,74 (0,64)	3,05 (0,55)	3,05 (0,54)
Контрольная зона	2,16 (0,85)	3,01 (0,66)	3,00 (0,66)	2,18 (0,66)	2,12 (0,81)	2,09 (0,78)	2,05 (0,53)	2,97 (0,81)	2,89 (0,62)
Безболезненный участок	5,17 (1,06)	4,98 (1,15)	4,93 (1,08)	5,11 (0,89)	5,04 (0,57)	4,99 (0,62)	4,78 (0,71)	4,87 (0,48)	4,93 (0,39)
Болевой порог при воздействии электротока, мА									
<i>Триггерная точка</i>									
Кожа	1,23 (0,40)	1,79 (0,39)	1,76 (0,37)	1,27(0,48)	1,25 (0,41)	1,25 (0,40)	1,21 (0,42)	1,64 (0,34)	1,65 (0,31)
Подкожный слой	0,74 (0,30)	1,23 (0,37)	1,14 (0,37)	0,70 (0,27)	0,68 (0,25)	0,68 (0,24)	0,76 (0,37)	1,27 (0,38)	1,29 (0,40)
Мышцы	0,49 (0,23)	0,78 (0,25)	0,79 (0,25)	0,53 (0,21)	0,54 (0,22)	0,53 (0,22)	0,50 (0,25)	1,11 (0,28)	1,17(0,33)
<i>Контрольная зона</i>									
Кожа	1,12 (0,29)	2,04 (0,57)	1,95 (0,56)	1,15 (0,36)	1,09 (0,38)	1,07 (0,37)	1,07 (0,29)	1,72 (0,33)	1,70 (0,36)
Подкожный слой	0,86 (0,30)	1,30 (0,44)	1,29 (0,42)	0,84 (0,21)	0,86 (0,20)	0,83 (0,34)	0,89 (0,46)	1,26 (0,37)	1,26 (0,33)
Мышцы	0,72 (0,33)	1,00 (0,26)	1,02 (0,28)	0,74 (0,23)	0,74 (0,25)	0,74 (0,25)	0,71 (0,47)	1,18 (0,68)	1,29 (0,74)
<i>Безболезненный участок</i>									
Кожа	2,24 (0,51)	2,26 (0,48)	2,28 (0,49)	2,20 (0,63)	2,23 (0,60)	2,20 (0,63)	2,32(1,24)	2,35 (1,14)	2,35 (1,19)
Подкожный слой	1,88 (0,52)	1,92 (0,51)	1,88 (0,51)	1,87(0,48)	1,88(0,48)	1,91 (0,48)	2,20 (0,60)	2,00 (0,53)	1,99 (0,56)
Мышцы	2,98 (1,12)	3,01 (1,09)	3,05 (1,10)	3,22 (0,77)	3,20 (0,74)	3,14 (0,77)	3,09 (0,94)	3,30 (0,84)	3,31 (0,81)

связанного с терапией, был высоким при применении инъекций и очень низким (ноль для большинства пациентов) при применении пластыря.

Введение соляных инъекций в триггерные точки не считалось целесообразной симулирующей процедурой в данном исследовании, поскольку для триггерных точек оно является общепризнанной терапией (не плацебо) (3). Эффекты наложения лидокаинового пластыря на триггерные точки можно объяснить на основании предлагаемой патофизиологии триггерных точек. Триггерная точка рассматривается как фокальная зона устойчивого сокращения мышцы, возможно, на фоне случаев микротравм (1, 3-5, 17, 30, 31). Микротравмы повреждают мембраны мышечных клеток, вызывая высвобождение ионов кальция из саркоплазматической сети цитоплазматической среды, где они ответственны за постоянное взаимодействие актина и миозина, которое может прекратиться только при наличии аденозинтрифосфата (АТФ). Сокращение вызывает дефицит снабжения кислородом при недостатке АТФ, что делает цикл сокращений постоянным (3, 42). Местная ишемия также вызывает местное высвобождение альгогенных веществ (например, гистамина, кинина, калия, простагландинов), которые местно сенсбилизируют ноцирецепторы и отвечают за местную болезненность (43). Болевые ощущения в контрольной зоне

связаны с рефлекторным механизмом, который управляется спинным мозгом (рефлекторная боль с гиперальгезией) (42).

Терапевтический эффект лидокаина, возможно, является результатом блокирующего действия препарата на потенциалозависимые натриевые каналы в нервных окончаниях триггерной точки (24, 44). Сокращение сенсорного входа из триггерной точки в результате воздействия лидокаина не только снимает местные симптомы и местную болезненность, но также косвенно уменьшает симптомы в контрольной зоне, снижая степень действия рефлекторного механизма, ответственного за соответствующий симптом.

Маловероятно, что терапевтический эффект лидокаина является результатом системной абсорбции, которая оказалась минимальной (40, 41). Фактически, при применении 5% лидокаинового пластыря на максимальной поверхности кожи площадью 420 см² (соответствует применению 3 целых пластырей) в течение 12 часов, средний показатель (SD) максимальной плазменной концентрации лидокаина будет 0,129 (0,063) мкг/мл (в 10 раз ниже минимальной терапевтической плазменной концентрации, применяемой при сердечной аритмии) (45). С учетом того, что поверхность кожи, ежедневно подвергавшейся терапии в нашем исследовании, была 70 см², системная абсорбция лидокаина может считаться минимальной, что можно также пред-

положить на основании того факта, что во время проведения терапии не было обнаружено никаких сенсорных изменений вне участков триггерных точек и контрольной зоны (например, на безболезненных участках) (45).

Местные инъекции оказывают более сильное воздействие на сенсорные изменения, особенно на мышечном уровне, поскольку инъекция имеет два механизма воздействия: механическая деструкция триггерной точки (чего не происходит при применении лидокаинового пластыря) и введение местного анестетика (3). Однако преимуществом лидокаинового пластыря является возможность его самостоятельного применения.

Длительное воздействие лидокаина на триггерные точки требует проведения дальнейших исследований, отдельно посвященных вопросу спонтанных симптомов и сенсорных изменений в течение длительных периодов (недель) после проведения первоначальной терапии. Однако результат настоящего исследования можно считать благоприятным (например, значительное облегчение симптомов и десенсибилизация тканей в течение 4 дней после окончания терапии, которое указывает на то, что терапевтический эффект лидокаина намного превосходит действие непосредственного анестетика во время его применения). Хотя результаты не являются достаточно полными для того, чтобы предло-

жить лидокаиновый пластырь в качестве абсолютной альтернативы общепринятым стандартам терапии (инъекции), они позволяют предположить, что препарат может быть действенным дополнением лекарственным средством при МБС. Эти результаты в дальнейшем должны быть подтверждены на основании испытаний, проведенных двой-

ным слепым рандомизированным контролируемым методом.

ВЫВОДЫ

В настоящем исследовании применение лидокаинового пластыря в выбранной группе пациентов оказалось эффективным и крайне подходящим видом терапии при МБС. Если результаты данного ис-

следования будут подтверждены среди широких групп пациентов, применение лидокаинового пластыря может стать одним из вариантов терапии для пациентов с МБС и высокой гиперчувствительностью тканей, которые испытывают значительный дискомфорт при применении стандартной инъекционной терапии. 

Выражаем свою благодарность институту IBSA Institut Biochimique SA (Лугано, Швейцария) за предоставление плацебо и лидокаиновых пластырей и финансирование исследования и его публикации. Спонсор не принимал участия в разработке схемы или проведении исследования. Авторы выражают благодарность Артуру Ланцаротти (Обработка данных и статистика, Отдел исследований и развития, IBSA) за помощь в проведении статистического анализа. Авторы не имеют финансовых интересов в компаниях, продающих лидокаиновые пластыри.

Литература

- Gerwin R.D. Classification, epidemiology, and natural history of myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2001; 5: 412-420.
- Graff-Radford S.B. Myofascial pain: Diagnosis and management. *Curr Pain Headache Rep.* 2004; 8: 463-467.
- Simons D.G., Travell J.G., Simons L.S. Travell & Simons' Myo-fascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. 2-е изд. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1999.
- Lavelle E.D., Lavelle W., Smith H.S. Myofascial trigger points. *Anesthesiol Clin.* 2007; 25: 841-851.
- Lavelle E.D., Lavelle W., Smith H.S. Myofascial trigger points. *Med Clin North Am.* 2007; 91: 229-239.
- Bennett R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21: 427-445.
- Cummings M., Baldry P. Regional myofascial pain: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21: 367-387.
- Gerwin R.D. A study of 96 subjects examined for both fibromyalgia and myofascial pain. *J Musculoskeletal Pain.* 1995; 3: 121-125.
- Skoostky S.A., Jaeger B., Oye R.K. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med.* 1989; 151: 157-160.
- Ardic F., Gokharman D., Atsu S. et al. The comprehensive evaluation of temporomandibular disorders seen in rheumatoid arthritis. *Aust Dent J.* 2006; 51: 23-28.
- Borg-Stein J., Wilkins A. Soft tissue determinants of low back pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2006; 10: 339-344.
- Doggeweiler-Wiygul R. Urologic myofascial pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* 2004; 8: 445-451.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Alonso-Blanco C., Cuadrado M.L. et al. Myofascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache. *Headache.* 2006; 46: 1264-1272.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Alonso-Blanco C., Miangolarra J.C. Myofascial trigger points in subjects presenting with mechanical neck pain: A blinded, controlled study. *Man Ther.* 2007; 12: 29-33.
- Giamberardino M.A., Tafuri E., Savini A. et al. Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. *J Pain.* 2007; 8: 869-878.
- Jarrell J. Myofascial dysfunction in the pelvis. *Curr Pain Headache Rep.* 2004; 8: 452-456.
- Treaster D., Marras W.S., Burr D. et al. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work. *J Electromyogr Kinesiol.* 2006; 16: 115-124.
- Hayden R.J., Louis D.S., Doro C. Fibromyalgia and myofascial pain syndromes and the workers' compensation environment: An update. *Clin Occup Environ Med.* 2006; 5: 455-469.
- Alvarez D.J., Rockwell P.G. Trigger points: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2002; 65: 653-660.
- Gerwin R.D. A review of myofascial pain and fibromyalgia – factors that promote their persistence). *Acupunct Med.* 2005; 23: 121-134.
- Hong C.Z. Treatment of myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2006; 10: 345-349.
- Kroeling P., Gross A., Houghton P.E., for the Cervical Overview Group. Electrotherapy for neck disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 18: CD004251.
- Tough E.A., White A.R., Cummings T.M. et al. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Pain.* 2009; 13: 3-10.
- Dakin H., Nuijten M., Liedgens H., Nautrup B.P. Cost-effectiveness of a lidocaine 5% medicated plaster relative to gabapentin for postherpetic neuralgia in the United Kingdom. *Clin Ther.* 2007; 29: 1491-1507.
- Fischer A.A., ed. Muscle pain syndromes and fibromyalgia. Pressure algometry for quantification of diagnosis and treatment outcome. *J Musculoskel Pain.* 1998; 6: 152-157.
- Niddam D.M., Chan R.C., Lee S.H. et al. Central representation of hyperalgesia from myofascial trigger point. *Neuro-image.* 2008; 39: 1299-1306.
- Saggini R., Bellomo R.G., Affaitati G. et al. Sensory and biomechanical characterization of two painful syndromes in the heel. *J Pain.* 2007; 8: 215-222.
- Vecchiet L., Giamberardino M.A., de Bigontina P., Dragani L. Comparative sensory evaluation of parietal tissues in painful and nonpainful areas in fibromyalgia and myofascial pain syndrome. In: Gebhart G.F., Hansmond D.L., Jensen T.S., eds. *Progress in Pain Research and Management.* Vol 2. Seattle, Wash: IASP Press; 1994: 177-185.
- Vecchiet L., Giamberardino M.A., Dragani L. et al. Latent myofascial trigger points: Changes in muscular and subcutaneous pain thresholds at trigger point and target level. *J Med Pract Manage.* 1990; 5: 151-154.
- Vecchiet L., Giamberardino M.A., Saggini R. Myofascial pain syndromes: Clinical and pathophysiological aspects. *Clin J Pain.* 1991; 7 (Suppl 1): S16-S22.
- Simons D.G. Muscular pain syndromes. *Adv Pain Res Ther.* 1990; 17: 1-41.
- Chapman C.R., Syrjala K.L. Measurement of pain. In: JJ Bonica, ed. *The Management of Pain.* 2nd ed. Philadelphia, Pa, London, UK: Lea & Febiger; 1990: 580-594.
- France C.R., Froese S.A., Stewart J.C. Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. *Pain.* 2002; 98: 101-108.
- Guasti L., Zanotta D., Mainardi L.T. et al. Hypertension-related hypo-algesia, autonomic function and spontaneous baroreflex sensitivity. *Auto Neurosci.* 2002; 99: 127-133.
- Russell I.J. Fibromyalgia syndrome. In: Mense S., Simons D.G., Russell I.J., eds. *Muscle Pain: Understanding Its Nature, Diagnosis, and Treatment.* Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 289-385.
- Лиодерм (вкладыш в упаковку). <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/020612s008lbl.pdf>. Accessed February 4, 2009.
- Giamberardino M.A., Affaitati G., Lerza R. et al. Relationship between pain symptoms and referred sensory and trophic changes in patients with gallbladder pathology). *Pain.* 2005; 114: 239-249.
- Snedecor G.W., Cochran W.G. *Statistical Methods.* 7th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 1980.
- Zink W., Sinner B., Zausig Y., Graf B.M. Myotoxicity of local anesthetics: Experimental myth or clinical truth? [in German]. *Anaesthesist.* 2007; 56: 118-127.
- Davies P.S., Galer B.S. Review of lido-caine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2004; 64: 937-947.
- Lin P.L., Fan S.Z., Huang C.H. et al. Analgesic effect of lidocaine patch 5% in the treatment of acute herpes zoster: A double-blind and vehicle-controlled study. *Reg Anesth Pain Med.* 2008; 33: 320-325.
- Simons D.G. New views of myofascial trigger points: Etiology and diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89: 157-159.
- Shah J.P., Phillips T.M., Danoff J.V., Gerber L.H. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2005; 99: 1977-1984.
- Chang C.W., Chen Y.R., Chang K.F. Evidence of neuroaxonal degeneration in myofascial pain syndrome: A study of neuromuscular jitter by axonal microstimulation. *Eur J Pain.* 2008; 12: 1026-1030.
- Campbell B.J., Rowbotham M., Davies P.S. et al. Systemic absorption of topical lidocaine in normal volunteers, patients with post-herpetic neuralgia, and patients with acute herpes zoster. *J Pharm Sci.* 2002; 91: 1343-1350.

АН. Б. ДАНИЛОВ

Кафедра нервных
болезней ФППО,
1-й Московский
Государственный
Медицинский
Университет им.
И.М. Сеченова

Диагностика и лечение фибромиалгии

Фибромиалгия – заболевание, которое характеризуется хроническими диффузными болями, сопровождающимися такими симптомами, как повышенная утомляемость, нарушения сна, когнитивные нарушения и приступы депрессии. Характерным для фибромиалгии является повышенная чувствительность и болезненность в определенных точках тела. Женщины более подвержены развитию этой болезни, чем мужчины.

Всего около десяти лет назад научная база патогенеза фибромиалгии и других идиопатических болевых нарушений была весьма условна. Однако в течение последних лет достижения в области инструментальной диагностики и генетики привели к значительному прогрессу в понимании фибромиалгии (1).

ИСТОРИЯ

Хотя термин «фибромиалгия» введен сравнительно недавно, это состояние уже давно описано в научной литературе. В 1904 г. William

Gowers применил термин «фиброзит». Во второй половине XX в. одни врачи считали, что фиброзит является типичной причиной развития болей в мышцах, другие полагали, что фиброзит представляет собой следствие «напряжения» или «психогенного ревматизма», а сообщество ревматологов вообще не рассматривало данную патологию.

Современная концепция фибромиалгии была создана Smythe и Moldofsky в середине 1970-х гг. Они ввели новый термин «фибромиалгия». Окончание *-алгия* говорит о том, что это состояние в большей степени обусловлено болевым синдромом, чем воспалением соединительной ткани (*-итис*). Авторы определили наличие локальной повышенной чувствительности – так называемые болевые точки (tender points), как характерный симптом фибромиалгии. Кроме того, они установили, что у пациентов с фибромиалгией часто наблюдаются нарушения сна.

Следующим этапом исследования фибромиалгии стала разработка диагностических критериев фибромиалгии Американской Коллегии

Ревматологии (АКР), которые были опубликованы в 1990 г. (3). Согласно этой классификации у больного в анамнезе должны наблюдаться хронические диффузные боли и должно быть выявлено более 11 из 18 возможных болезненных точек. Существенный прогресс в изучении фибромиалгии был сделан после того, как исследователи пришли к выводу, что это состояние не обусловлено поражением или воспалением периферических тканей. Поэтому все усилия были направлены на изучение центральных механизмов патогенеза. По мнению большинства экспертов, фибромиалгия представляет собой мультисимптомное заболевание, характеризующиеся центральными нарушениями восприятия боли.

ЭТИОЛОГИЯ

Исследователи установили, что в развитии фибромиалгии важную роль играет наследственность. У родственников первой линии больных с фибромиалгией риск развития фибромиалгии в 8 раз выше по сравнению с общей популяцией. Близнецовые исследования показали, что приблизительно половина риска развития хронической диффузной боли обусловлена генетическими факторами, а другая половина – факторами внешней среды. Как и в случае большинства болезней, имеющих генетическую основу, факторы окружающей среды играют важную роль в «запуске» фибромиалгии и сопутствующей патологии.

К факторам, провоцирующим развитие фибромиалгии, относят

Прегабалин (Лирика) является первым и пока единственным препаратом в России, официально зарегистрированным для лечения фибромиалгии. Прегабалин связывается с $\alpha 2\text{-}\delta$ участком потенциалозависимых кальциевых каналов в ЦНС. Вследствие уменьшения притока кальция внутрь нейронов снижается высвобождение субстанции P, глутамата и норадреналина, обеспечивая анальгезирующее и анксиолитическое действие прегабалина. Активность этого препарата ограничена нейронами и не влияет на сосудистые кальциевые каналы.

Таблица 1. Диагностические критерии и клинические характеристики фибромиалгии (Американская Коллегия Ревматологии (АКР), 1990)

Критерий АКР	Определение
Анамнез диффузной боли (более 3 месяцев)	Боль считается диффузной, если она присутствует в 4 квадрантах тела (слева и справа, выше и ниже пояса). Должна присутствовать боль в осевом скелете (шейный отдел позвоночника или передняя часть грудной клетки, или грудной отдел позвоночника, или поясница). Боль в плечах и ягодицах рассматривается как боль для каждой пораженной стороны. Радикулит рассценивается как боль в нижней части тела
Боль в 11 из 18 болезненных точек при пальпации	Затылок: двусторонние, в области затылочных мышц
	Нижняя часть шеи: билатерально, спереди от C ₅ -C ₇
	Трапецевидные: билатерально, в средней части верхней границы
	Надостные: билатерально, над остью лопатки с медиального края
	Второе ребро: билатерально, в районе второго костно-хрящевого сустава немного латеральнее
	Латеральный надмыщелок: билатерально, 2 см дистальнее надмыщелков
	Ягодичные: билатерально, верхний наружный квадрант ягодиц
	Большой вертел: билатерально, кзади от вертлужного бугорка
Колено: билатерально, медиальнее коленного сустава	
Клинические симптомы	Описание со слов пациента
Повышенная утомляемость	Вялость, отсутствие мотивации, трудности при движении или физической нагрузке
Качество жизни	Влияние на способность составлять планы, достигать целей или выполнять задания
Общие функции	Снижение повседневной бытовой активности
Болезненность	Болезненность при касании
Сон	Плохо засыпает, поверхностный сон, вялое пробуждение
Нарушение когнитивных функций	Трудности концентрации внимания, заторможенность
Ригидность	Скованность по утрам
Депрессия/тревожность	Чувство усталости, разочарования, грусть

следующие: физическая травма (особенно травмы туловища), некоторые инфекции (например гепатит С, вирус Эпштейн–Барра, парвовирус и клещевой боррелиоз), а также эмоциональное напряжение и др. Примечательно, что каждый из перечисленных факторов приводит к развитию хронической диффузной боли или к фибромиалгии приблизительно в 5-10% случаев. Другими словами, эти факторы сами по себе не являются тем пусковым механизмом, который включает развитие патологии у больных на фоне инфекционного процесса или после травм.

Возможные факторы, запускающие развитие фибромиалгии и сопутствующей патологии:

- периферические болевые синдромы;
- инфекции (парвовирус, вирус Эпштейн–Барра, клещевой боррелиоз, Q лихорадка);
- физическая травма (например, в дорожно-транспортном происшествии);
- психическое напряжение/ди-стресс;
- гормональные нарушения (гипотиреоз);

- медикаменты;
- вакцины.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Механизмы, отвечающие за клиническую манифестацию фибромиалгии и связанных с ней расстройств, скорее всего, являются весьма сложными и многофакторными. Существенную роль играет фактор хронического эмоционального стресса. Исследования взаимосвязи между стрессом и развитием фибромиалгии выявляют изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и вегетативной нервной системе.

Исследования фибромиалгии последних двух десятилетий позволили лучше понять патофизиологию боли и процессы восприятия. Исследования показали, что болевой порог зависит от степени дистресса. Многие психологические факторы, такие как сверхнастороженность, мнительность, катастрофизация, внешний локус контроля боли могут играть важную роль в степени выраженности симптомов фибромиалгии.

Специальные исследования по-

казали, что у пациентов с фибромиалгией снижена серотонинергическая и норадренергическая активность. Так же было обнаружено, что у пациентов с фибромиалгией наблюдается снижение уровня сывороточного серотонина и его предшественника L-триптофана и снижение основного метаболита серотонина в ликворе (5-гидроксииндол ацетат).

В подтверждение этих данных говорит тот факт, что препараты, которые одновременно повышают уровни серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты, дулоксетин, милнаципрам и трамадол) обладают эффективностью в лечении фибромиалгии. Нейробиологические доказательства того, что фибромиалгия является состоянием с повышенной болевой чувствительностью и нарушениями процессов восприятия подтверждаются результатами аппаратных методов диагностики: однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и функциональной магнитно-резонансной томографией (1, 2).

Хотя нарушения сна довольно часто встречаются у пациентов с

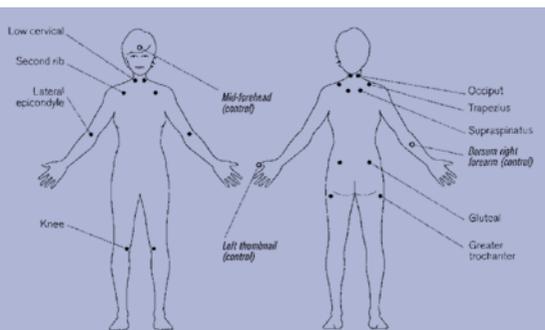


Рисунок 1. Исследование болезненных точек (tender points)

фибромиалгией, они редко коррелируют с другими симптомами фибромиалгии. Многие клиницисты обнаружили, что выявление и лечение конкретных нарушений сна (например, обструктивное апноэ, повышение сопротивления верхних дыхательных путей или нарушения движения конечностей во время сна) не обязательно приведет к уменьшению основных симптомов фибромиалгии.

Поведенческие и психологические факторы играют определенную роль в развитии клинической картины фибромиалгии. Установлено, что распространенность психиатрических сопутствующих заболеваний у пациентов с фибромиалгией может достигать 30-60%, а частота психических расстройств еще выше. Депрессия и тревожные расстройства – это наиболее распространенные состояния.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Некоторые врачи считают диагноз фибромиалгии весьма спорным и противоречивым. Другие не видят проблем при постановке диагноза. Обе точки зрения имеют право на существование. Разногласия при диагностике фибромиалгии сводятся к отсутствию четко определенной патологии. Фибромиалгия классифицируется как функциональное нарушение, подразумевая отсутствие органической патологии. Не существуют специфических диагностических лабораторных анализов, рентгенологических или иных критериев данной патологии. Единственный симптом, который может обнаружить врач – по-

вышенная чувствительность или болезненность мягких тканей при пальпации.

В 1990 г. Американской коллегией ревматологии были разработаны методические рекомендации по диагностике фибромиалгии – критерии АКР (таблица 1) (3). Хотя эти критерии не предназначены для использования в клинических условиях, а только в рамках исследований, тем не менее, они обеспечивают более 85% точность в дифференциальной диагностике пациентов с фибромиалгией от похожих заболеваний.

Основной симптом фибромиалгии – хроническая диффузная боль, не обусловленная какой-либо патологией скелетно-мышечного аппарата, которая беспокоит пациента не менее трех месяцев. Боль носит диффузный характер, распространяется по всему телу выше и ниже талии. Обычно пациенты описывают свое состояние как «я чувствую, что у меня болит везде» или «себя ощущаю постоянно простуженным». Пациенты обычно описывают боль, которая распространяется по всем мышцам, но иногда также отмечают боль и припухлость в суставах. Кроме того, больные часто жалуются на парестезии, онемение, покалывание, жжение, ощущение ползания мурашек по коже, особенно в области ног и рук.

У пациентов с фибромиалгией при физикальном обследовании обнаруживается лишь повышенная чувствительность или болезненность в определенных точках тела. Исследование болезненных точек требует опыта. Врач должен знать, где именно пальпировать и с какой силой. Согласно критериям АКР, определено 9 пар болезненных точек (см. рисунок).

Давление, производимое в этих точках, должно составлять 4 кг/см (давление, при котором белеют ногтевые ложа исследователя). При выполнении пальпации 18 болезненных точек рекомендуется оказывать равномерное давление на парные точки и с тем же усилием пальпировать другие участки тела для сравнения чувствительности. У больных с фибромиалгией в болезненных точках наблюдается повы-

шенная чувствительность по сравнению с другими участками тела. Кроме того, необходимо провести обследование суставов, исключить наличие синовита и определить чувствительность надсуставных областей.

Болезненные точки отражают участки повышенной чувствительности к болевым стимулам, а не являются следствием локального воспаления или поражения тканей.

Наличие положительной реакции более чем в 11 из 18 болезненных точек определено диагностическим критерием на основании анализа статистических данных больших популяций больных. Однако не у всех пациентов с фибромиалгией будет отмечаться повышенная чувствительность в более чем 11 точках. Еще раз отметим, что критерии фибромиалгии АКР предназначены для исследовательских целей, а не для постановки диагнозов конкретным больным. Тем не менее, обследование болезненных точек считается важной частью изучения функционирования скелетно-мышечной системы у больных с синдромом генерализованной боли. Пальпация мягких тканей и суставов позволяет выявить зоны повышенной чувствительности. Это обследование позволяет исключить синовит или миозит и является очень важным в диагностике фибромиалгии.

Как видно из критериев АКР, фибромиалгия – это не только болевой синдром. Это состояние включает в себя целый комплекс беспокоящих больного симптомов. Наряду с хронической диффузной болью другим типичным симптомом фибромиалгии является повышенная утомляемость. Этот симптом наиболее ярко проявляется при пробуждении, но встречается и во второй половине дня. Незначительная физическая нагрузка способна резко усилить боль и усталость, хотя и длительный отдых и отсутствие активности также могут обострять симптоматику. Так как диффузная боль и повышенная утомляемость могут наблюдаться на начальных этапах гриппа, простуды или перенапряжения, следует отметить, что при диагностике фибромиалгии продолжи-



Таблица 2. Немедикаментозные методы лечения фибромиалгии

Эффективность лечения	Методы лечения
Высокая	Когнитивная поведенческая терапия
	Обучение пациента
	Многопрофильное лечение
	Усиление физических нагрузок
Средняя	Гипнотерапия
	Биологическая обратная связь
	Бальнеотерапия
	Иглоукальвание
Слабая	Мануальная терапия и массаж
	Электротерапия

тельность этих симптомов должна быть более 3 месяцев.

Пациенты с фибромиалгией по утрам чувствуют скованность в теле и ощущают себя невыспавшимися, даже если спали 8-10 часов. Такие больные обычно спят некрепко, часто просыпаются и трудно засыпают. Обычно, больные говорят «неважно сколько времени я спал, но у меня ощущение, будто меня переехал грузовик».

Кроме того, у большинства пациентов наблюдаются когнитивные нарушения и патология настроения. Например, обычно больные описывают свои проблемы с концентрацией или вниманием как «туман в голове». Кроме того, множество других клинических симптомов негативно влияют на самочувствие пациента: головная боль, которая составляет > 50% случаев, головокружение, мышечные спазмы, шум в ушах, судороги ног, синдром беспокойных ног, болезнь Рейно, боль в грудной клетке, в пояснице и челюсти. В результате описанных нарушений у пациентов, как правило, снижается качество жизни.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Специально проведенный анализ различных немедикаментозных методов лечения фибромиалгии показал, что достоверной эффективностью обладают два метода – когнитивно-поведенческая терапия и физкультура (таблица 2) (4). На фоне проведения обоих методов лечения отмечалось стойкое улучшение симптомов фибромиалгии на протяжении одного года и

более.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Антидепрессанты. Среди лекарственных препаратов одними из первых для лечения болевого синдрома при фибромиалгии были использованы трициклические антидепрессанты (ТЦА). Было показано, что amitриптилин способен купировать интенсивность болей, укреплять сон и снижать утомляемость больных с фибромиалгией (5). При этом антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин) показали низкую эффективность в ходе рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований при фибромиалгии (5).

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) оказались более эффективными, чем СИОЗС. Эти препараты, также как и ТЦА, ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, однако в отличие от ТЦА практически не влияют на другие рецепторы. Такая избирательность приводит к снижению побочных эффектов и лучшей их переносимости. Данные по венлафаксину говорят о его успешном применении для лечения нейропатической боли и фибромиалгии (6).

В исследованиях с использованием дулоксетина отмечалось более выраженное снижение общего балла по шкале тяжести фибромиалгии (FIQ) (7) и 30% снижение боли у 54% принимавших препарат по сравнению с 33% из группы плацебо (8, 9). Наиболее частые нежелательные явления были следующими: тошнота (29,3%), головная боль (20,0%), сухость в рту (18,2%), инсомния (14,5%), повышенная утомляемость (13,5%), запор (14,5%), диарея (11,6%) и головокружение (11,0%). Дулоксетин утвержден FDA в качестве средства из группы ИОЗСН для лечения большого депрессивного расстройства, нейропатической боли при сахарном диабете и фибромиалгии.

Милнаципран, который широко

используется в качестве антидепрессанта, утвержден FDA для лечения фибромиалгии. В ходе 12-ти недельного РКИ 125 пациентов с фибромиалгией получали либо милнаципран один или два раза в день (в дозах до 200 мг/сут.), либо плацебо (10). Всего у 37% пациентов с фибромиалгией удалось достичь 50% снижения боли на фоне двукратного приема, у 22% – на фоне однократного приема и у 14% – в группе плацебо. Тем не менее, статистическое преимущество перед плацебо показал только милнаципран по схеме два раза в день. Сообщалось лишь о незначительных побочных эффектах. В ходе 27-недельного исследования милнаципрана у 888 пациентов с фибромиалгией у 56% интенсивность боли уменьшилась не менее чем на 30%, тогда как в группе плацебо таких случаев было 40% (11). Побочные эффекты обычно были легкими, и чаще всего наблюдались тошнота и головная боль.

Несмотря на то, что многие хронические болевые синдромы, включая фибромиалгию, сопровождаются депрессиями, некоторые исследования показали, что анальгетическая активность антидепрессантов не зависит от их влияния на эмоциональный статус больных (7-11).

Недавний мета-анализ результатов 18 РКИ подтвердил то, что антидепрессанты могут снизить интенсивность боли при фибромиалгии, уменьшить депрессию, утомляемость, восстановить сон и повысить качество жизни (5).

Антиконвульсанты. *Прегабалин*, лиганд $\alpha 2$ - σ кальциевых каналов, утвержден для лечения нейропатической боли и был первым препаратом, утвержденным FDA для лечения фибромиалгии.

Прегабалин (**Лирика**) является первым и пока единственным препаратом в России, официально зарегистрированным для лечения фибромиалгии. Прегабалин связывается с $\alpha 2$ - σ участком потенциалозависимых кальциевых каналов в ЦНС. Вследствие уменьшения притока кальция внутрь нейронов снижается высвобождение субстанции P, глутамата и норадреналина, обеспечивая анальгезирующее и анк-

сиолитическое действие прегабалина. Активность этого препарата ограничена нейронами и не влияет на сосудистые кальциевые каналы.

В ходе крупного РКИ с участием 528 пациентов с фибромиалгией прегабалин показал значительное снижение балла боли, повышал качество сна, снижал утомляемость и улучшал общее самочувствие (12). Участники исследования получали плацебо или одну из доз прегабалина (150, 300 или 450 мг/сут.) в течение 8 недель. У всех пациентов, принимавших препарат, наблюдалось улучшение в течение 2 недель, которое сохранялось вплоть до окончания исследования. Лечение прегабалином приводило к среднему, но статистически значимому снижению боли в зависимости от дозы препарата, улучшению сна и снижению утомляемости. Нежелательные явления встречались достаточно часто, но были легкими и кратковременными: головокружение (49%), сонливость (28%), сухость во рту (13%), периферические отеки (11%) и увеличение веса (7%).

В последующем 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 566 пациентов с фибромиалгией, завершивших 6-недельное открытое исследование и ответившие на лечение (респондеры) (13). Проводилась монотерапия прегабалином 300, 450 или 600 мг/день (2 раза в сутки). Участвовало 95 центров в США. Главная цель этого исследования заключалась в оценке продолжительности эффекта терапии прегабалином по сравнению с плацебо при лечении болевого синдрома при фибромиалгии у пациентов, ответивших на прегабалин. Кроме того оценивалась эффективность прегабалина по сравнению с плацебо по обезболивающему эффекту, общему самочувствию пациентов, лечению расстройств сна, утомляемости и безопасности. В результате показано, что ответная реакция на лечение прегабалином является протяженной во времени. Время до снижения терапевтического ответа у лиц, получавших плацебо, было значительно короче, чем у прини-

мавших прегабалин. В дозах 300, 450 и 600 мг/день прегабалин показал превосходство над плацебо по времени до утраты ответа на лечение. Прегабалин при длительной терапии приводил к более позднему ухудшению таких параметров, как нарушение сна, усталость и общее самочувствие пациента.

В двух других крупных РКИ, где лечение продолжалось 13-14 недель показано, что монотерапия прегабалином была эффективна для уменьшения интенсивности боли при фибромиалгии в дозировках 300, 450, и 600 мг/день (14, 15). Эффект наступал быстро и сохранялся при продолжении лечения. Кроме того, терапия прегабалином приводила к значительному и стабильному улучшению показателей самооценки состояния пациента по всем дозам в обоих исследованиях, значительному уменьшению тяжести фибромиалгии при приеме 450 и 600 мг/день в одном из исследований. Отмечено улучшение качественных и количественных характеристик сна.

Наконец, эффективность прегабалина в лечении фибромиалгии оценивалась в ходе мета-анализа результатов шести РКИ, в которых приняло участие более 2000 пациентов с фибромиалгией (16, 17). Этот анализ показал, что прегабалин вызывал снижение боли при фибромиалгии, улучшал сон и повышал качество жизни, но не влиял на тяжесть депрессивного настроения. Кроме того, у пациентов с фибромиалгией, получавших прегабалин, отмечалось снижение утомляемости и тревожности.

Габапентин, чьи фармакологические свойства сходны с прегабалином, применяли в ходе 12-недельного РКИ с участием 150 пациентов с фибромиалгией (18). В группе габапентина отмечалось достоверное снижение среднего бала интенсивности боли, чем в группе плацебо. Кроме того, габапентин значительно улучшал балл по шкале тяжести фибромиалгии (FIQ), шкале самостоятельной оценки пациентом своего состояния (PGIC) и по шкале оценки качества сна. По сравнению с плацебо габапентин приводил к

значительному повышению частоты встречаемости седативного эффекта, дурноты и головокружения.

Миорелаксанты. В настоящее время врачи используют в своей практике лечения фибромиалгии миорелаксанты (циклобензаприн, тизанидин), несмотря на отсутствие результатов соответствующих клинических исследований (19, 20). Препарат тизанидин зарегистрирован FDA как миорелаксант для купирования спастичности при рассеянном склерозе и нарушениях мозгового кровообращения. Он относится к группе агонистов α_2 -адренергических рецепторов. В исследовании тизанидина при фибромиалгии (4-24 мг/сут.) показано снижение концентрации нейроминеральных субстанции Р в цереброспинальной жидкости (20).

Трамадол. Анальгетик центрального действия, который связывается с μ -опиоидными рецепторами и ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина. Комбинация парацетамола (ацетаминофен) с трамадолом в отношении 8 : 1 показала синергизм обоих препаратов в условиях доклинических моделей боли. В ходе 13-недельного мультицентрового РКИ трамадол/парацетамол в дозах 37,5 мг / 325 мг купировали боль при фибромиалгии более эффективно, чем плацебо (21). Все нежелательные явления, зарегистрированные в ходе этого исследования (транзиторные и несерьезные нежелательные явления), представляли собой хорошо известные осложнения трамадола: головокружение/вертиго, тошнота, рвота, запор, сонливость, головная боль и слабость.

Бензодиазепины. Эффективность бензодиазепинов в лечении фибромиалгии до конца не изучена. Многие исследования дали противоречивые результаты. Например, бензодиазепины, включая алпразолам (0,5-3,0 мг перед сном), не показали преимущество перед плацебо для лечения боли при фибромиалгии, но клоназепам достаточно эффективно купировал болевой синдром височно-нижнечелюстного сустава, который часто наблюдается при фибромиалгии (22, 23). Кроме

Таблица 3. Рекомендации по медикаментозному лечению синдрома фибромиалгии

Стратегия	Лечение
1. Уменьшение боли периферических тканей	Местные анестетики
2. Купирование и/или профилактика развития центральной сенситизации	Антиконвульсанты. Антидепрессанты
3. Коррекция нарушений сна	Агонисты ГАМК
4. Лечение аффективных расстройств (депрессии)	Антидепрессанты

того, этот препарат достаточно эффективно купировал синдром беспокойных ног, который является частой причиной беспокойного и прерывистого сна у пациентов с фибромиалгией.

Местные анестетики. Системное применение лидокаина применялось для лечения пациентов с фибромиалгией: однократные и курсовые инфузии лидокаина в дозах 5-7 мг/кг приводили к достаточно заметному снижению боли у пациентов с фибромиалгией (24). В ходе недавнего РКИ с участием пациентов с фибромиалгией выполняли инъекции лидокаина 50 мг в болевую точку в области трапециевидной мышцы. В результате было

замечено не только локальное снижение боли в месте инъекции, но и общий анальгезирующий эффект (25). Это исследование показало важную роль периферических тканей в развитии гипералгезии при фибромиалгии и доказало возможность клинического применения локальных инъекций анестетиков для купирования боли при фибромиалгии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сегодня существуют четыре основных направления в лечении фибромиалгии (таблица 3): 1) уменьшение периферической боли, в частности боли в мышцах; 2) профилактика центральной сенси-

тизации; 3) нормализация нарушенного сна; 4) лечение сопутствующей патологии, в частности депрессии. Первый подход в большей степени направлен на купирование острой боли при фибромиалгии и включает в себя применение физиотерапии, миорелаксантов, мышечные инъекции и анальгетики. Центральная сенситизация успешно купируется когнитивно-поведенческой терапией, коррекцией сна, антидепрессантами и антиконвульсантами. Нарушения сна корректируются снижением стрессового воздействия, аэробными физическими нагрузками и агонистами ГАМК. Медикаментозная и поведенческая терапия вторичного болевого аффекта (тревожность, депрессия, страх) являются одними из самых перспективных лечебных стратегий при фибромиалгии. Хотя любые комбинации этих подходов могут быть весьма полезными для пациентов с фибромиалгией, только сравнительные исследования могут дать достоверные данные об эффективности того или иного метода лечения. 

Литература

- Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol.* 2005; 32 Suppl. 75: 6-21.
- Smythe H.A., Moldofsky H. Two contributions to understanding of the «fibrositis» syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1977; 28: 928-931.
- Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (2): 160-72.
- Jones K.D., Adams D., Winters-Stone K. et al. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes.* 2006; 4: 67-73.
- Hauser W., Bernardy K., Uceyler N. et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a metaanalysis. *JAMA* 2009; 301 (2): 198-209.
- Zijlstra T.R., Barendregt P.J., van de Laar M.A. Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized, placebocontrolled, double-blind trial (abstract). *Arthritis Rheum.* 2002; 46: S105.
- Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23 (5): S. 154-62.
- Arnold L.M., Rosen A., Pritchett Y.L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 2005; 119 (1-3): 5-15.
- Choy E.H.S., Mease P.J., Kajdasz D.K. et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clin Rheumatol.* 2009; 28 (9): 1035-44.
- Vitton O., Gendreau M., Gendreau J. et al. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19 Suppl. 1: S. 27-35.
- Mease P.J., Clauw D.J., Gendreau R.M. et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2009; 36 (2): 398-409.
- Crofford L.J., Rowbotham M.C., Mease P.J. et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (4): 1264-73.
- Crofford L.J., Mease P.J., Simpson S.L. et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-months, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008; 136: 419-31.
- Arnold L.M., Russell I.J., Diri E.W. et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008; 9: 792-805.
- Mease P.J., Russell I.J., Arnold L.M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2008; 35: 502-514.
- Hauser W., Bernardy K., Uceyler N. et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009; 145 (1-2): 69-81.
- Straube S., Derry S., Moore R., McQuay H. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology.* 2010; 49: 706-715.
- Arnold L.M., Goldenberg D.L., Stanford S.B. et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (4): 1336-44.
- Tofferi J.K., Jackson J.L., O'Malley P.G. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51 (1): 9-13.
- Xiao Y., Michalek J.E., Russell I.J. Effects of tizanidine on cerebrospinal fluid substance P in patients with fibromyalgia. In: Saper J.R., editor. *Alpha-2 adrenergic agonists: evidence and experience examined.* Worcester, UK: The Royal Society of Medicine Press, The Trinity Press, 2002: 23-8.
- Bennett R.M., Kamin M., Karim R. et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114 (7): 537-45.
- Russell I.J., Fletcher E.M., Michalek J.E. et al. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991; 34 (5): 552-6.
- Fishbain D.A., Cutler R.B., Rosomoff H.L. et al. Clonazepam open clinical treatment trial for myofascial syndrome associated chronic pain. *Pain Med* 2000; 1 (4): 332-9.
- Bennett M.I., Tai Y.M. Intravenous lignocaine in the management of primary fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1995; 15 (3): 115-9.
- Staud R., Nagel S., Robinson M.E. et al. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2009; 145: 96-104.

Василий Дмитриев: «За пять лет неврологическая



Дмитриев Василий Тимофеевич, заведующий неврологическим отделением ГУЗ ВОКБ №1, главный невролог Воронежской области

Василий Тимофеевич, по каким приоритетным целевым программам идет сегодня развитие неврологической службы области?

В рамках реализации национального проекта с целью совершенствования оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в 2008 году была принята ведомственная программа «Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга и инфаркта миокарда в Воронежской области на 2008-2010 годы». Для ее выполнения на базе четырех крупных многопрофильных ЦРБ в районах, а также в г. Нововоронеже были созданы первичные межрайонные сосудистые

Увеличение количества больных с цереброваскулярной патологией, травматическими, токсическими поражениями нервной системы, высокий в целом по стране уровень смертности и инвалидности от этих и других заболеваний нервной системы ставят перед неврологической службой задачи огромной медицинской и социальной значимости. Поэтому не случайно, что неврологическая служба по праву занимает одно из ведущих мест в системе здравоохранения Воронежской области. Об этом в интервью региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии» Сергею Волошину подробно рассказал главный невролог области, заведующий неврологическим отделением Воронежской областной клинической больницы №1, заслуженный врач РФ Василий Тимофеевич Дмитриев.

центры по 30 коек и еще два в самом Воронеже – в больницах скорой медицинской помощи (также по 30 коек). Кроме того, в областной клинической больнице №1 открылся Региональный сосудистый центр (РСЦ), в рамках которого функционирует нейрососудистое отделение для больных с инсультом на 60 коек. Во всех первичных сосудистых центрах выделены и оснащены палаты интенсивной терапии по 6 коек, а в РСЦ – блок интенсивной терапии и реанимации на 12 коек. Созданы и укомплектованы мультидисциплинарные бригады для лечения и ранней реабилитации больных, перенесших инсульт. Одним из важных направлений в лечении больных с ишемическим инсультом в сосудистых центрах является системный и селективный тромболитис. Всего в 2009 году в Воронежской области проведено 135 системных и 3 селективных тромболитиса. Действительно, сегодня благодаря усилиям Правительства Воронежской области и департамента здравоохранения, поддержке Министерства здравоохранения и социального развития РФ неврологическая помощь населению области поднялась

на качественно новый уровень. Улучшилась укомплектованность лечебных учреждений кадрами. Лечебно-диагностическая база пополнилась современной аппаратурой. Внедрены новые технологии в лечение, диагностику, реабилитацию неврологических больных. Широкое применение в консультативном и лечебно-диагностическом процессе получила телемедицина. В рамках национального проекта «Здоровье» создана система информирования населения о принципах здорового образа жизни, профилактике заболеваний нервной системы.

Как строится работа Регионального сосудистого центра?

Региональный сосудистый центр, НХО, отделение сосудистой хирургии и отделение ангиоконтрастных методов исследования представляют собой единое, работающее в круглосуточном режиме структурное подразделение, оснащенное современной аппаратурой. В этой структуре РСЦ координирует и контролирует лечение, реабилитацию больных с цереброваскулярной патологией, обеспечивает эпидемиологический мониторинг и проведение профилактиче-

«служба Воронежской области поднялась на качественно новый уровень»

ских мероприятий в регионе. Центром определены алгоритмы оказания помощи больным с ОНМК на догоспитальном и госпитальном этапах, установлены маршруты транспортировки больных с инсультом в РСЦ и межрайонные первичные сосудистые центры. Кроме того, в РСЦ функционирует круглосуточный консультативный центр. В его задачи входит консультативная помощь первичным центрам и всем ЛПУ области, организация экстренных выездов врачебных бригад медицины катастроф. В прошлом году было 69 таких выездов, в ходе которых проведено 16 оперативных вмешательств в первичных центрах больным с геморрагическими инсультами.

Заметен ли сегодня эффект от создания РСЦ?

Приведу всего две цифры. Благодаря четко скоординированной работе всех звеньев центра, внедрения новых методов лечения, таких как внутриартериальная эмболизация аневризм и фибринолиз внутримозговых гематом при помощи нейронавигационной техники, в 2009 году в РСЦ на 10% снизилась летальность от геморрагических инсультов и субарахноидальных кровоизлияний, с 37 до 50 увеличился процент пациентов с независимой двигательной активностью.

Готова ли созданная в области система неврологической службы оказывать эффективную помощь при тяжелых заболеваниях и травмах нервной системы?

Разумеется. Оказание неврологической помощи в области проводится на современном уровне на всех этапах. О центрах нервососудистого профиля я уже сказал. Их работа отмечена Минздравсоцразвития как одна из лучших в Центральном Черноземье. Лечение-диагностическим, консультативным и

организационно-методическим центром неврологической службы области является общее неврологическое отделение областной клинической больницы на 50 коек. Качество оказания медицинских услуг, уровень диагностики и лечения больных в отделении притягательны не только для пациентов из Воронежской области, сюда приезжают на лечение больные из соседних регионов, иногда даже по направлениям из московских клиник.

Что касается травматических повреждений нервной системы, то пациентам с этой патологией оказывается помощь в нейрохирургических отделениях двух больниц скорой медицинской помощи по 60 коек и нейрохирургическом отделении областной клинической больницы, где для этого выделено 80 коек. Все они оснащены операционными с современной техникой, а отделение в ВОКБ – еще и навигационной. Впрочем, учитывая рост травматизма и тяжесть последствий при травмах нервной системы, вопросы восстановительной терапии этой категории больных требует постоянной доработки.

Насколько уровень материально-технического оснащения неврологической службы в области соответствует современным требованиям?

Как я уже отметил, материально-техническая база службы за последние пять лет значительно улучшилась. В рамках реализации национального проекта «Здоровье» четыре ЦРБ, медсанчасть города Нововоронежа и две больницы Воронежа оснащены компьютерными томографами, десять лечебных учреждений – аппаратами для ультразвуковой диагностики, электроэнцефалографами. РСЦ оснащен современными

компьютерными томографами, в том числе 256-срезовым рентгенокомпьютерным, а также ангиографическими установками, ультразвуковыми комплексами экспертного класса, нейрохирургической навигационной техникой. Созданные реабилитационные отделения укомплектованы аппаратами для кинезитерапии, нормализации мышечного тонуса, коррекции нарушений равновесия и другим необходимым оборудованием.

Воронежская область – большая и густонаселенная территория. Хорошо, что можно рассчитывать на квалифицированную помощь в областном центре, но какова ситуация в глубинке?

Вопрос оказания неврологической помощи у нас отработан на всех ее этапах. Существует алгоритм поэтапного ведения больных. Основным звеном является ЦРБ, где практически во всех районах имеются квалифицированные специалисты, которые ведут амбулаторный прием. По графику (1-2 раза в неделю) они выезжают для его проведения в отдаленные населенные пункты. Стационарное лечение проводится в невро-



Здесь, в главном корпусе ГУЗ ВОКБ №1 на 7-м этаже размещается Региональный сосудистый центр (РСЦ) – «штаб» борьбы с цереброваскулярной патологией



В ГУЗ ВОКБ №1 нейрохирургическое отделение работает как единое структурное подразделение вместе с РСЦ, отделением сосудистой хирургии и отделением ангиоконтрастных методов исследования

логических отделениях или на койках, выделенных в терапевтических отделениях. При сложных в диагностическом отношении и тяжелых больных врачи ЦРБ могут проконсультироваться с областными специалистами с помощью телемедицинских технологий или по телефону. В случае необходимости госпитализация в областную больницу осуществляется безотлагательно. Один раз в неделю неврологи ВОКБ №1 выезжают в ЦРБ с консультативной и организационно-методической целью.

Существуют ли проблемы льготного обеспечения лекарствами пациентов с неврологическими патологиями?

Серьезных проблем в льготном обеспечении лекарствами, особенно пациентов с болезнью Паркинсона, эпилепсией, цереброваскулярной патологией нет. Иногда происходят непродолжительные задержки, но они не носят системного характера, поэтому устраняются оперативно. Есть некоторые сложности в льготном обеспечении больных миастенией, но решение этого вопроса находится в феде-

ральном ведении. Естественно, не всегда целесообразно приобретать или назначать «новомодное» лекарственное средство – необходим разумный индивидуальный подход врача при выборе плана лечения, основанный на существующих стандартах.

Сталкиваются ли лечебные учреждения неврологического профиля области с кадровыми проблемами? Соответствует ли профессиональный уровень медперсонала тем требованиям, которые стоят перед неврологами области?

Сегодня в неврологической службе Воронежской области кадровых проблем практически нет. Из 32 районов области только в одном нет невролога, но этот вопрос решается. В лечебных учреждениях города Воронежа укомплектованы практически все неврологические ставки. Всего в области работают 353 невролога (1,5 на 10000 населения). Все они имеют соответствующие сертификаты, 65% врачей-неврологов аттестованы, при этом 80 человек имеют высшую квалификационную катего-

рию, 151 – первую и 46 – вторую. Первичная подготовка неврологов осуществляется в интернатуре и клинической ординатуре Воронежской государственной медицинской академии, повышение квалификации – на базе кафедры института повышения квалификации ВГМА и центральных баз.

В неврологии, как, впрочем, и в других отраслях медицины, для полного выздоровления необходима реабилитация. Какие возможности для этого есть в области?

Вы правы. При ряде заболеваний нервной системы для полного, а иногда даже частичного выздоровления необходима реабилитация. Особенно для лиц, перенесших инсульты. За последние два года в области организовано три реабилитационных отделения для перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. В воронежской городской больнице №16 для этого выделено 60 коек, в Бобровской ЦРБ – 30 коек и еще 30 коек – в Семилукском районе. Эти отделения оснащены необходимым оборудованием. За истекший год в них прошли восстановительное лечение более 2,3 тыс. человек – это 17% перенесших ОНМК. Наряду с этим, практически во всех поликлиниках города Воронежа и в ряде ЦРБ организованы кабинеты реабилитации с мультидисциплинарными бригадами.

Эффективно ли лечение в дневных стационарах? Сколько таких отделений в области?

Несомненно, дневные стационары – одна из прогрессивных форм оказания медицинской помощи не только у нас в стране, но и за рубежом. При правильной постановке диагностического и лечебного процесса, хорошей квалификации специалистов дневные стационары вполне себя оправдывают, они эффективны и клинически, и экономически. В 8 лечебных учреждениях города Воронежа и 19 ЦРБ в районах области функ-

ционируют неврологические отделения дневных стационаров общей вместимостью 236 коек. Работа их постоянно совершенствуется.

Любую болезнь легче предупредить, чем лечить. Как организована профилактика неврологических заболеваний?

Профилактическое направление в здравоохранении нашей области было, есть и будет одним из приоритетных. Исходя из этого принципа, для наших врачей стали привычными выступления по радио, телевидению, в печати с лекциями и беседами по актуальным вопросам профилактики заболеваний нервной системы, особенно цереброваскулярных расстройств. Мы стараемся, чтобы эта информация доходила до каждого человека, в каждый дом. Большое значение в профилактике заболеваний нервной системы имеют школы здоровья по различным направлениям неврологии, работающие во всех поликлиниках города Воронежа и районах области. Набирают обороты кабинеты здорового образа жизни, созданные в поликлиниках.

Успешное лечение заболеваний нервной системы зависит от ранней диагностики. Насколько широко эта методика применяется в Воронежской области?

Стратегия профилактики и ранней диагностики заболеваний нервной системы, наряду с вышеуказанными мероприятиями, предусматривает выявление больных из групп высокого риска. В первую очередь учитывается возраст, наследственная предрасположенность, наличие в анамнезе артериальной гипертонии, сердечной патологии, сахарного диабета и т.д. Конечно, обращаем внимание и на факторы риска, связанные с образом жизни – курение, злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, неправильное питание. С учетом этого в области проводятся профилактические осмотры с использованием диагностической медицинской

техники – как среди организованных групп, так и индивидуально. В 2009 году профосмотр прошел каждый третий житель области.

В Воронежской области сохранены традиции клинической медицины. Какова тематика интересов воронежских ученых?

Основоположник российской нейрохирургии Николай Бурденко, неврологи Николай Иценко и Петр Бабкин – ученые с мировым именем и гордость воронежской неврологии. Прерогативой ученых-неврологов Воронежского региона в настоящее время являются проблемы цереброваскулярной патологии и демиелинизирующих заболеваний нервной системы, в частности рассеянный склероз. По этой тематике защищены три докторские диссертации (Михаил Луцкий, Сергей Маркин, Александр Скороходов) и десять кандидатских диссертаций. Ценность этих работ для практической неврологии связана с совершенствованием профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с цереброваскулярной патологией и рассеянным склерозом.

Какие наиболее актуальные проблемы сегодня стоят на пути совершенствования неврологической помощи в Воронежской области?

Неврологи области, вступая в 2010 год, четко осознают, что сделано, а главное – что еще предстоит сделать по совершенствованию организации неврологической службы. В этом году продолжается реализация региональной программы «Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга и инфаркта миокарда». Главное внимание будет уделено четкому выполнению алгоритма диагностики и лечения неврологических больных на всех этапах оказания медицинской помощи. Будем работать над повышением качества диспансеризации неврологических больных. В планах на ближайшую перспективу – создание отделения реабилитации для больных с патологией опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, а также организация Центра рассеянного склероза. По-прежнему актуальной остается проблема мотивации населения к ведению здорового образа жизни, первичной и вторичной профилактике заболеваний нервной системы. 



В блоке интенсивной терапии реанимации есть все необходимое для лечения больных в критическом состоянии, однако успех лечения зависит не только от технической оснащенности, но и от внимательного отношения квалифицированного медицинского персонала к каждому пациенту

I междисциплинарная конференция с международным участием «Расстройства движений»

12-13 ноября 2010 года в Москве, в конференц-зале «Сокольники» гостиницы «Холидей Инн Москва Сокольники» (ул. Русаковская, 24) состоится I междисциплинарная конференция с международным участием «Расстройства движений».

Конференция организуется кафедрой нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. В.Л. Голубев), Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений (проф. С.Н. Иллариошкин) и Межрегиональной общественной организацией специалистов ботулинотерапии (проф. О.Р. Орлова) при поддержке Департамента здравоохранения г. Москвы.

Основные направления конференции будут посвящены различным аспектам расстройств движений (болезнь Паркинсона, дистония, заболевания нервной системы, сопровождающиеся спастичностью, др.), вопросам их диагностики и современной терапии (фармакотерапия, ботулинотерапия, нейрохирургическое лечение) и другим формам двигательных нарушений при заболеваниях нервной системы. Планируется проведение образовательных лекций, симпозиумов, мастер-классов, видеосессия.

К участию в конференции приглашаются неврологи, нейрохирурги, специалисты по нейрореабилитации и врачи других специальностей, интересующиеся проблемой расстройств движений.

Участие в конференции для врачей бесплатно. Каждый участник конференции будет обеспечен питанием (ланч, кофе-брейк) и информационно-образовательными материалами (портфель участника).

Оргкомитет Конференции «Расстройства движений»

Председатель Оргкомитета конференции «Расстройства движений» – заведующий кафедрой нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова профессор Валерий Леонидович Голубев

Адрес Оргкомитета: 129128, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 43.

Тел.: 8 (495) 160-95-17, +7 (905) 544-56-78

E-mail: info@almedltd.ru

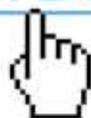
Сайт конференции: www.cnsinfo.ru

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«РАССТРОЙСТВА ДВИЖЕНИЙ»

РАССТРОЙСТВА
ДВИЖЕНИЙ 2010



ALMEDLTD.RU



12-13 НОЯБРЯ 2010 г.

Г.МОСКВА, УЛ. РУСАКОВСКАЯ, 24,
Г-ЦА СОКОЛЬНИКИ, ЗАЛ «СОКОЛЬНИКИ»

**Хорошее
настроение**



Хороший сон

Миртазонал

Замена комбинированных стратегий при лечении депрессии с расстройством сна



Регистрационное удостоверение ЛСР - 002281/08 от 01.04.2008

На правах рекламы.

ООО «Актавис»
127018, г. Москва, ул. Сущевский Вал, д. 18.
Тел/факс (495) 644-44-14, 644-44-24.
www.actavis.ru


creating value in pharmaceuticals