

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в неврологии и психиатрии

№ 1  
февраль 2010

Особенности депрессивных расстройств

Миофасциальный болевой синдром лица

Клиника, диагностика и лечение  
височной эпилепсии

Тема номера:



**БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА**

# Берлитион® 300

$\alpha$ -липоевая кислота

**АНТИОКСИДАНТ  
НУЖНОГО КАЛИБРА!**



-  Улучшает когнитивные функции<sup>1</sup>
-  Оказывает противоишемическое действие<sup>2</sup>
-  Снижает содержание холестерина и ЛПНП

<sup>1</sup>Стажеская Л. В., Шевцова К. В. «Антиоксидантная терапия в раннем восстановительном периоде инсульта». приложение к журналу *Современный Методы Неврология*, № 1, 2009.

<sup>2</sup>Соловьева Э. Ю. «Применение преформированных физических факторов (низкоинтенсивного лазерного излучения) и антиоксидантной терапии в лечении хронической ишемии мозга». *Неврологический вестник*, том XII, вып. 2, стр. 59–63, 2009.



**БЕРЛИН-КЕМИ  
МЕНАРИНИ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

VI ежегодная конференция

# «Вейновские чтения»

4-5 февраля 2010 г., Центральный дом ученых РАН

*Уважаемые коллеги!*

Приглашаем Вас принять участие в VI ежегодной конференции «Вейновские чтения», посвященной памяти известного российского невролога, академика А.М. Вейна. Конференция будет проходить 4-5 февраля 2010 г. в Москве в Центральном доме ученых РАН.

В последние годы такие конференции («Вейновские чтения») проводятся в Центральном доме ученых ежегодно и собирают большую аудиторию. Большинство московских неврологов хорошо помнят лекции самого профессора А.М. Вейна и его сотрудников на заседаниях Московского общества неврологов и хорошо знают традиционную тематику этих конференций. Она всегда вызывала живой интерес у практических врачей.

Основные направления работы планируемой конференции будут посвящены возрастным и гендерным аспектам проблемы боли, депрессии, инсульта, эпилепсии, а также экстрапирамидным нарушениям, вегетативным и психовегетативным нарушениям, пароксизмальным расстройствам и другим заболеваниям нервной системы. Планируется существенно дополнить программу предстоящей конференции новыми темами, дискуссионными сообщениями, интерактивными обучающими программами, мастер-классами и школами.

В этом году в рамках конференции «Вейновские чтения» пройдет международный симпозиум «Хроническая боль: международный опыт лечения», проводимый под эгидой Российского общества по изучению боли и Европейской федерации по изучению боли, в котором примут участие ведущие эксперты по проблеме боли из США, Швейцарии, Германии, Австрии, Италии и других стран.

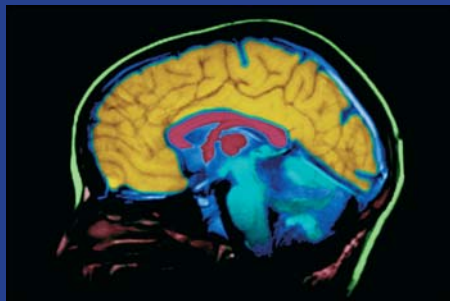
5 февраля 2010 года состоится пресс-конференция «Вместе против боли», в которой примут участие ведущие эксперты по проблеме боли из Европы, отечественные опинион-лидеры, представители Министерства здравоохранения и социального развития.

Конференция будет носить, как всегда, мультидисциплинарный характер. К участию в конференции приглашаются неврологи, психиатры, ревматологи, эндокринологи, урологи, анестезиологи, андрологи, врачи общей практики.

Участие в конференции бесплатное. Каждый участник получит портфель с программой, официальными журналами и другими материалами конференции, а также будет обеспечен бесплатным обедом.

Подробная информация о конференции размещена на сайте <http://www.veinconference.paininfo.ru>

**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.



## Редакция журнала

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

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

выпускающие редакторы **В. Маркова,**  
**В. Павлова**

ответственный секретарь **О. Разговорова**

корректор **Г. Альперина**

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

**Т.Т. Батышева**  
**В.А. Валенкова**  
**Н.В. Верещагин**  
**Л.И. Волкова**  
**Е.И. Гусев**  
**А.Б. Гехт**  
**С.В. Котов**  
**М.А. Лобов**  
**В.А. Михайлов**  
**Л.Б. Новикова**  
**М.А. Пирадов**

### НЕВРОЛОГИЯ

**В.И. Скворцова**  
**А.А. Скоромец**  
**Е.Л. Соков**  
**И.Д. Стулин**  
**З.А. Сулина**  
**Н.В. Федорова**  
**Е.Г. Филатова**  
**Ф.А. Хабилов**  
**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. Шмуклер**  
**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.

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия в неврологии и психиатрии

№ 1 февраль 2010

## СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

### тема номера: болезнь Паркинсона

**В.Л. Голубев**  
Лечение болезни Паркинсона **6**

### терапия люмбоишиалгического синдрома

**В.А. Широков, А.В. Потатурко**  
Эффективность и безопасность локального инъекционного введения  
Мовалиса в лечении миофасциального люмбоишиалгического синдрома **18**

### терапия депрессивных расстройств

**Т.Г. Вознесенская**  
Особенности депрессивных расстройств и их лечение  
в неврологической практике **24**

### терапия панических расстройств

**О.В. Воробьева**  
Диагностика и терапия панических расстройств **30**

### стандарты лечения

**Л.Р. Мингазова**  
Миофасциальный болевой синдром лица: клиника, диагностика и лечение  
с применением ботулинического токсина типа А (Лантокс®) **36**

### клиническая эффективность

**Г.Р. Табеева**  
Рациональная фармакотерапия приступа мигрени **44**

### клинические исследования

**А.С. Котов, И.Г. Рудакова, С.В. Котов**  
Клиника, диагностика и лечение височной эпилепсии **52**

### опыт регионов

«Квалифицированная неврологическая помощь доступна и в регионах»  
*Интервью с главным внештатным специалистом-экспертом по  
неврологии отдела лечебно-профилактической помощи Министерства  
здравоохранения Республики Мордовия Н.П. Кудавевым* **58**

## Решение головоломок и кроссвордов защищают мозг от проблем с памятью

**О**тсутствие высшего образования повышает риск развития проблем с памятью, познавательной дисфункции и болезни Альцгеймера. Образование играет ключевую роль на протяжении всей жизни для защиты от слабоумия, говорят неврологи. Доказано, что люди с университетским дипломом в пожилом возрасте обладают познавательными преимуществами перед менее образованными ровесниками.

Предположительно высшее образование на протяжении всей жизни стимулирует заинтересованность в познавательных усилиях и повышает стремление к получению новых навыков и знаний. Однако люди, не получившие высшего образования, могут компенсировать этот недостаток различными умственными упражнениями – решением головоломок и кроссвордов, чтением, логическими задачами и изучением иностранного языка, утверждают ученые Университета

Брандейс. Такие выводы были сделаны американскими медиками после контроля когнитивного здоровья более 3000 мужчин и женщин 32-84 лет, 40% из которых закончили колледж. Специалисты проанализировали работу 2 областей мозга – вербальной памяти и исполнительной функции, участвующих в процессах планирования, абстрактного мышления и познавательной гибкости. Участники прошли ряд тестов на языковые способности, запоминание слов и обратный счет. Как и ожидалось, люди с высшим образованием и чаще участвующие в познавательной деятельности (в том числе и не окончившие университета) получили лучшие результаты по окончании тестирования и имели лучшую память. При условии отсутствия высшего образования люди могут восполнить познавательный дефицит и защитить свой мозг упражнениями на интеллект, заключают клиницисты.

Источник: [ami-tass.ru](http://ami-tass.ru)

## Финголимод может стать первым препаратом в таблетках, зарегистрированным для лечения рассеянного склероза

**П**осле того как Комиссия по лекарствам и пищевым продуктам США отклонила заявку на регистрацию препарата Кладрибин, основным претендентом на регистрацию стал препарат Финголимод компании Novartis.

Финголимод показал высокую эффективность в клинических исследованиях (снижение частоты обострений у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом на 54%). Представители Novartis планируют подать заявление на регистрацию препарата в течение ближайшего времени и получить разрешение на коммерческое применение уже летом 2010 года. В 2012 году возможна регистрация еще 3 пероральных препаратов для лечения рассеянного склероза: Терифлюномид, Лаквинимод и BG-12.

Источник: [rscleros.ru](http://rscleros.ru)

## Механизм образования мигрени у людей, гиперчувствительных к свету

**В** исследовании принимали участие 2 группы слепых людей, страдающих мигренью. Оказалось, что свет вызывает реакцию в части нейронов головного мозга, которые после прекращения светового воздействия оставались электрохимически активными. Головная боль при мигрени в основном локализуется в одной половине головы и сопровождается тошнотой и головокружением.

Длительность приступа мигрени составляет от нескольких десятков минут до нескольких часов, а иногда и дней. Головная боль при этом может усиливаться при любых раздражителях, включая свет, звук и запахи.

Ученые заметили, что даже незрячие люди, предрасположенные к мигреням, могут испытывать гиперчувствительность к свету. За этим наблюдением последовал вывод о том, что усиление боли каким-то образом связано с сигналами света, которые поступают в зрительный нерв через сетчатку глаза.

Источник: [bbc.co.uk](http://bbc.co.uk)

## Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и атеросклероз взаимосвязаны

**У**ченые выяснили, что болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и атеросклероз вызваны общим механизмом. Это открытие поможет в поиске новых методов лечения.

Все перечисленные заболевания имеют весьма сложную природу, раскрыть которую в полной мере медикам пока не удастся. Проведенные в Университете Флориды (США) работы были сфокусированы именно на процессах, протекающих в нервных клетках при болезни Альцгеймера. Ученых заинтересовал обнаруженный ранее феномен, при котором у отдельных нейронов было необычное число хромосом. Вместо положенных 2 комплектов пораженные болезнью клетки содержали их несколько штук, что подтолкнуло исследователей к мысли о схожести ситуации с болезнью Дауна. Клетки при болезни Альцгеймера вырабатывают белок APP (*amyloid precursor protein*). Проведенные же специалистами из Университета Флориды опыты показали, что APP нарушает процесс разведения в разные стороны хромосом после деления.

В норме каждая из 2 клеток, получившихся после деления, получает 2 хромосомы. Но если микротрубочки, которые растягивают хромосомы в разные стороны, работают неверно, то одна из клеток получает ту самую лишнюю хромосому. Таким образом, внутри мозга при болезни Альцгеймера появляется клетка, практически идентичная клеткам при синдроме Дауна.

Исследователи также проанализировали потенциальную связь болезни Альцгеймера с атеросклерозом. С одной стороны, проявления атеросклероза и болезни Альцгеймера различны. Однако, оказывается, между ними может быть связь, основанная на вовлечении белка apoE в процессы переработки клетками холестерина.

Говорить о подборе лекарств в клинике пока рано. Но, зная то, что же именно в организме выходит из строя при болезни, можно искать вещества, способные влиять на патологические процессы.

Источник: [gzt.ru](http://gzt.ru)

## Излучение мобильных телефонов может предотвратить старческое слабоумие

**К** таким выводам пришли американские ученые в результате длительных экспериментов с мышами, генетически предрасположенными к развитию заболевания, аналогичного болезни Альцгеймера.

В исследовании, проведенном сотрудниками Университета Южной Флориды под руководством доктора Гари Арэндша, были задействованы в общей сложности 96 мышей. Клетки с грызунами были расположены на одинаковом расстоянии от источника электромагнитного излучения, воздействие которого на организм животных было аналогично воздействию работающего мобильного телефона. Как выяснилось, после продолжительного воздействия электромагнитного излучения мыши, генетически предрасположенные к развитию слабоумия, ни в чем

не уступали по результатам тестов своим здоровым собратьям. В подгруппе пожилых грызунов, у которых перед началом эксперимента наблюдались первые признаки заболевания, аналогичного болезни Альцгеймера, было отмечено улучшение функций головного мозга.

По мнению американских исследователей, обнаруженный ими положительный эффект связан с усилением кровообращения и обмена веществ в тканях мозга и с большой вероятностью может распространяться и на людей. В связи с этим ученые не исключают, что длительное воздействие электромагнитного излучения может стать в будущем доступным и безопасным методом профилактики, а возможно и лечения болезни Альцгеймера.

Источник: MIGnews.com

## Эмоциональный интеллект

**Г**руппа специалистов под руководством Джордана Графмана из Национального института нервных расстройств и инсультов (штат Мэриленд) провела исследование. Ученые изучили 38 ветеранов войны во Вьетнаме, получивших различные повреждения мозга. Ветеранам было предложено пройти тесты на определение уровня эмоционального интеллекта (ЭИ, EQ), результаты которых ученые сравнили с результатами аналогичных тестов 29 здоровых людей из контрольной группы.

ЭИ добровольцев исследователи оценивали по двум параметрам: стратегическому и эмпирическому. В первом случае измерялась способность оценивать эмоциональное состояние других людей и использовать полученные данные в поведенческих реакциях, а во втором – способность воспринимать эмоциональную информацию и применять ее в процессе мышления.

По результатам исследования, 17 ветеранов с повреждениями дорсолатеральной области префронтального участка коры головного мозга показали в тестах на оценку стратегического компонента ЭИ лучшие результаты, чем в ходе оценки экспериментального ЭИ. В результатах тестов 21 пациента с травмами вентромедиальной области префронтальной коры наблюдалась противоположная картина.

На основе полученных данных ученые сделали вывод о том, что дорсолатеральная область префронтальной коры отвечает за восприятие и интеграцию эмоциональной информации, а вентромедиальная область – за ее понимание и использование. Кроме того, исследователи выяснили, что повреждения указанных областей мозга не влияют на способности человека к познанию.

Источник: medportal.ru

## Повреждения в мозолистом теле ассоциируются с прогрессированием рассеянного склероза

**Д**октор Хинтцен из Нидерландов и коллеги оценили предикторную ценность повреждений в мозолистом теле независимо и в комбинации с МРТ критериями Barkhof у 155 пациентов с первой атакой, предполагающей демиелинизацию.

64 пациента развили рассеянный склероз (РС) во время периода наблюдения, сообщают ученые, со средним конверсионным временем 23 месяца.

Только у более половины (56 %) из 57 пациентов, имевших критерии Barkhof в начале исследования, развился рассеянный склероз, по сравнению с 32% из 98 пациентов, которые не соответствовали критериям Barkhof в начале исследования.

Подобный процент пациентов с 1 повреждением в мозолистом теле (57%) развили РС, по сравнению с 33 % из 104 пациентов, не имевших повреждений в мозолистом теле.

После стандартизации соответствие критериям Barkhof или, по крайней мере, 1 повреждение в мозолистом теле увеличивало риск развития РС на 80%.

Источник: solvay-pharma.ru

## Тест, позволяющий определить состояние мозга по анализу глазного дна

**У**ченые разработали тест, позволяющий определить состояние мозга по анализу глазного дна. Тест пока испытан только на животных. Новый метод диагностики основан на том факте, что сетчатка является, по сути, продолжением мозга и подвержена тем же изменениям, утверждает Франческа Кордейро, профессор Университетского колледжа в Лондоне.

Сетчатка, помимо чувствительных к свету клеток – палочек и колбочков, – содержит и множество нервных клеток, осуществляющих предварительную обработку изображения. Собственные нейронные сети сетчатки выделяют ряд деталей картин, и далее к зрительной коре идет уже не толстый пучок аксонов от каждой

из свыше ста миллионов клеток, а намного более тонкий «кабель» от нейронов сетчатки.

Именно наличие многочисленных нейронов в самом глазу и позволило ученым создать новый метод диагностики. Подопытным мышам и крысам вводили флуоресцентный краситель, который связывался только с умирающими клетками, и специально разработанный лазерный сканер выявлял эти метки. Если меток не было, это говорило о том, что все в порядке, а вот если они обнаруживались, то медики тут же получали информацию о начавшемся патологическом процессе. Причем, что особенно важно, в реальном времени.

Источник: gzt.ru

В.Л. ГОЛУБЕВ,  
д.м.н, профессор  
ММА им. И.М. Сеченова

# Лечение болезни Паркинсона

*Лечение болезни Паркинсона – это многоэтапный длительный процесс, детально описанный в соответствующем стандарте и предусматривающий разные терапевтические и реабилитационные возможности.*

**Т**ерапевтические и реабилитационные возможности можно сгруппировать следующим образом:

- фармакотерапия (симптоматическая терапия, нейропротекция);
- нефармакологическое лечение;
- медико-социальная реабилитация;
- нейрохирургическое лечение.

Таким образом, современная концепция фармакологического лечения болезни Паркинсона предполагает два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить, задержать или остановить ее прогрессирование (так называемая нейропротекция), и создание новых более эффективных способов симптоматической терапии. Последний подход считается в настоящее время основным.

Симптоматическая терапия существенно различается на ранних и поздних этапах болезни Паркинсона. Рассмотрим кратко основные принципы этой терапии.

## ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Впервые поставленный диагноз болезни Паркинсона не требует немедленного начала какой бы то ни было лекарственной терапии.

Решая вопрос о сроках начала лекарственной терапии, врач дол-

жен учитывать целый ряд обстоятельств, от которых может зависеть ответ на этот вопрос. Факторы, которые могут повлиять на сроки начала лечения:

- тяжесть заболевания (выраженность основных симптомов);
- длительность заболевания и темп его прогрессирования;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания;
- «личная ситуация», которая включает характер профессиональной деятельности; семейное положение и микросоциальное окружение больного в семье, особенности его отношения к своей физической «несостоятельности», к врачу, установка на лекарственное лечение, его ожидания, особенности личности и актуальное психическое состояние.

Совокупность перечисленных выше факторов позволяет по возможности точно ответить на главный вопрос, важный для определения времени начала лечения: «Какова степень функциональных нарушений у данного больного?» – или, иными словами, влияет ли она на его социальную адаптацию (профессиональную и повседневную активность). Эти субъективные и объективные факторы в своей совокупности и дают врачу основание для того, чтобы предложить больному лечебную помощь и приступить к лечению, предварительно обсудив ее с больным.

Пациент обычно осознает необходимость лечения, когда болезнь так или иначе начинает ограничивать его жизнедеятельность.

Планируя стратегию лечения, врач

имеет в своем арсенале потенциально разные варианты медикаментозной терапии, оперативное лечение, нелекарственные терапевтические подходы, социальную поддержку.

Принципы медикаментозной терапии болезни Паркинсона в значительной степени основаны на концепции дофаминергического дефицита, а также на современных представлениях о функционировании дофаминергического синапса и патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

Эти принципы нацелены на использование средств, позволяющих:

- увеличить синтез дофамина (DA) в мозге;
- стимулировать выброс DA из пресинаптической терминали и блокировать его обратное поглощение пресинаптическими структурами;
- задержать распад (катаболизм) DA;
- стимулировать постсинаптические DA-рецепторы;
- препятствовать прогрессирующей гибели нейронов и замедлить течение заболевания.

К числу препаратов, уже традиционно применяющихся в начальных стадиях болезни Паркинсона, сегодня относятся: аматантадины (Мидантан и ПК-Мерц), селективные ингибиторы MAO (Азилект, Юмекс) и, конечно, агонисты DA-рецепторов, список которых продолжает пополняться все новыми и новыми формами. Лечение начальных стадий заболевания указанными средствами возможно как в виде монотерапии (чаще), так



и в виде различных комбинаций перечисленных препаратов (реже). Именно этот комплекс фармакологических средств рекомендуется для лечения начальных (I-II) стадий болезни Паркинсона.

Целью терапии является восстановление нарушенных функций при минимальных эффективных дозах. Под восстановлением здесь понимается не полное купирование всех симптомов, а их достаточный регресс, позволяющий поддерживать бытовую и профессиональную деятельность.

При лечении начальных (I-II по Hoehn и Yahr) стадий заболевания используют:

- DA-агонисты: Мирапекс, Пропран и другие агонисты;
- амантадины: Мидантан или ПК-Мерц;
- селективные ингибиторы MAO-B: разагилин (Азилект), Юмекс.

Что касается ингибиторов КОМТ, таких как энтакапон (Комтан) и толкапон (Тасмар), то их эффективность в комбинации с леводопой на ранних стадиях болезни Паркинсона также показана в специальных исследованиях, но их применение на ранних этапах заболевания, по целому ряду причин, еще не превратилось в традицию и продолжает изучаться. Кроме того, их не используют в качестве средства монотерапии.

Как уже говорилось, все перечисленные лекарственные средства, несомненно, уступают в своей эффективности дофасодержащим препаратам, но вполне подходят для лечения первых этапов заболевания. Если же их терапевтическую эффективность сравнивать не с леводопой, а между собой, то обнаруживается не столь разительная разница в их антипаркинсоническом действии. Тем не менее большинство агонистов DA-рецепторов пусть незначительно, но все-таки эффективнее амантадинов и ингибиторов MAO, сохраняют больше способность проявлять антипаркинсоническую активность по сравнению с леводопой и, что еще важнее, обеспечивают несколько лучшие отдаленные перспективы для пациента.

Считается, что потенциально DA-агонисты способны: на ранних стадиях – отсрочить назначение леводопы, на поздних стадиях – уменьшить дозу леводопы. Это очень важные преимущества. Но следует отметить, что на практике удается решить (и то не всегда) лишь первую задачу и редко – вторую.

К недостаткам DA-агонистов относятся их меньшая эффективность по сравнению с леводопой, способность больше вызывать побочных эффектов (психические нарушения, ортостатическая гипотензия, язва желудка, вазоконстрикторный эффект, эритромелалгия, изменения в легких, ретроперитонеальный фиброз), их свойство снижать чувствительность постсинаптических DA-рецепторов и их высокая стоимость.

Таким образом, если при первом визите больного врач видит слабо выраженные симптомы с минимальным снижением функциональных возможностей, то DA-агонисты могут и не назначаться. Мидантан или Азилект будет вполне адекватными антипаркинсоническими препаратами, обладающими к тому же и нейропротективным действием. Если же клинические проявления таковы, что требуется более эффективный дофаминергический препарат, то более показанным будет DA-агонист. Хотя на рынке лекарственных средств этой группы (бромокриптин, каберголин, перголид, лизурид, прамипексол, ропинирол, пирибедил) каким-то препаратам уделяется больше внимания и рекламы, а каким-то меньше, терапевтическая активность отдельных DA-агонистов отличается, по-видимому, не очень существенно. Монотерапия этими препаратами на ранних стадиях болезни Паркинсона реже приводит к моторным осложнениям (феномен «истощения дозы», дискинезии, быстрые флюктуации «on-off») по сравнению с леводопой.

При ухудшении состояния (переход в III стадию), которое рано или поздно, но обязательно наступает при этом заболевании независимо от характера лечения, рекомендуется увеличение дозы этих же

препаратов (Мидантана, Юмекса и (или) DA-агонистов), что обычно приводит к улучшению самочувствия, повышает адаптацию и качество жизни больного. И лишь при последующем ухудшении, которое, к сожалению, миновать никому не удастся и которое характеризуется присоединением постуральных расстройств (III-стадия), ставится вопрос о назначении дофасодержащего препарата.

Жестких критериев, указывающих на оптимальное время начала лечения леводопой или дофасодержащими препаратами, не существует. Известен лишь принцип, согласно которому не следует торопиться с ранним назначением леводопы, как и не следует быстро форсировать ее дозу, добиваясь по возможности отсрочки ее применения. Полезно ориентироваться при этом и на возраст пациента. Если позволяет состояние больного, лучше не начинать лечение леводопой у лиц моложе 60-70 лет. У пожилых же пациентов с болезнью Паркинсона средством выбора при лечении даже начальных стадий заболевания являются дофасодержащие препараты (обычно Мадопар®, реже Наком), к которым, в случае такой необходимости, добавляются DA-агонисты, ингибиторы MAO, ингибиторы КОМТ и другие средства. Недавно появившийся новый препарат Сталево, несмотря на все его очевидные преимущества, не имеет прямых показаний к применению на ранних этапах болезни Паркинсона (появление флюктуаций – главное показание к его назначению).

Основным ориентиром в выборе дозы дофасодержащего препарата служит откликаемость больного на предложенную минимальную дозу Мадопара (Накома, Дуэллина, Сталево и т.д.), а также ее переносимость. При выраженной клинической картине слишком низкая доза (например, четверть таблетки Мадопара-250) может оказаться настолько недостаточной для данного пациента, что ее эффект может остаться просто незамеченным как пациентом, так и врачом. Как правило, первая (стартовая) доза

Мадопара составляет 125 мг в день (одна капсула или половина таблетки Мадопара-250). Иногда этой дозы вполне достаточно, чтобы удовлетворительно компенсировать больного или вернуть ему состояние более или менее приемлемой адаптации. Главный и вполне достаточный повод для любого увеличения дозы дофасодержащего препарата всегда заключается только в ухудшении адаптированности больного на работе и в быту. Препараты пролонгированного действия, содержащие леводопу, на ранних стадиях заболевания не имеют преимуществ перед стандартными формами.

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания арсенал используемых антипаркинсонических средств, как правило, расширяется и большинство больных получает комплексное лечение, которое заключается в той или иной комбинации вышеупомянутых препаратов. Все они не только хорошо сочетаются, но и потенцируют эффект друг друга. Естественно, при этом повышается стоимость такого лечения.

Несмотря на справедливость всего вышесказанного, на практике далеко не всегда удается следовать описанному здесь алгоритму лечения. Очень часто уже при первой встрече с больным врачом приходится назначать леводопу (Мадопар®). Все зависит от того, какой возраст у данного больного, на какой стадии болезни пациент обратился к врачу и какую проблему врач посчитает приоритетной для данного пациента (преодоление гипокинезии или профилактики дискинезии). Для преодоления гипокинезии леводопы будет препаратом выбора; для профилактики дискинезий лучше использовать DA-агонист. Решение этого вопроса осуществляется индивидуально, и абсолютно жесткой схемы здесь быть не может.

В целом достигнут консенсус в том, что более предпочтительным на ранних стадиях болезни Паркинсона является применение DA-агонистов, к которым на последующих ее этапах добавляются дофасодержащие препараты. Такая стратегия обеспечивает несколько

лучшие перспективы для некоторых больных, особенно молодого возраста, страдающих этим заболеванием. Пожилой же возраст или наличие когнитивных нарушений, напротив, делают более предпочтительным применение леводопы (Мадопара), а не DA-агонистов. Характер коморбидных расстройств также влияет на выбор препарата. Например, артериальная гипотензия может заставить отказаться от применения DA-агонистов. Следовательно, на выбор терапии влияет много факторов, и все их необходимо учитывать.

Холинолитики (антихолинергические препараты) становятся менее популярными в лечении болезни Паркинсона. Их побочные эффекты (тахикардия, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запоры, сухость во рту, галлюцинации, повышение внутриглазного давления и др.), ограниченная эффективность и целый ряд серьезных противопоказаний, в том числе ятрогенное снижение когнитивных функций, делает их применение при болезни Паркинсона весьма ограниченным. Не рекомендуется их назначение лицам старше 50-60 лет. Лишь у пациентов молодого возраста на ранних этапах заболевания при хорошей откликаемости и переносимости становится оправданным их применение.

Таким образом, решение вопроса о сроках начала лечения, выборе конкретного препарата и его стартовой дозы, а также последующего его титрования, включении в схему лечения других антипаркинсонических средств проводится, как уже говорилось выше, строго индивидуально: с учетом синдромальных особенностей паркинсонизма, возраста больного, характера его профессиональной деятельности, коморбидных расстройств и, что порой очень важно, отношения самого пациента к своей физической несостоятельности, его психологической реакции на заболевание и действия врача. Описанная выше стратегия лечения ранних стадий болезни Паркинсона допускает, следовательно, возможность выбора в решении обсуждаемых вопросов,

что и определяет принципиальную возможность индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту, без чего невозможно эффективное лечение и сотрудничество с ним и что, несомненно, требует высокого профессионализма со стороны врача.

### ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНИХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В процессе прогрессирования и лечения болезни Паркинсона обязательно наступает этап постепенной трансформации клинической картины. Она характеризуется не только нарастанием уже имеющихся и хорошо известных больному нарушений, но и появлением новых, ранее неизвестных пациенту симптомов, многие из которых считаются труднокурабельными и в то же время чрезвычайно стрессогенными для больного.

Указанная отрицательная динамика клинических проявлений начинается проявляться тем, что с течением времени изменяется привычный клинический эффект леводопы (изменяется откликаемость пациента на проводимую дофаминергическую терапию), а среди нарастающих клинических проявлений все более заметными становятся так называемые недофаминергические симптомы.

Изменение откликаемости пациента на леводопу проявляется двояким образом. С одной стороны, постепенно сокращается время действия каждой отдельной дозы леводопы, что и лежит в основе известного феномена флюктуации симптомов и падения эффективности терапии. С другой стороны, появляются и нарастают лекарственные дискинезии, в основе которых лежит формирование гиперчувствительности дофаминовых (DA) рецепторов. Повторное введение дофасодержащих препаратов приводит к периодической («пульсирующей») стимуляции рецепторов, что в условиях их гиперчувствительности приводит к возникновению периодических дискинезий.

Усиление прежних симптомов и появление новых ятрогенных и неятрогенных проявлений про-

**Таблица. Основные проблемы терапии поздних стадий болезни Паркинсона**

Ятрогенные осложнения	Неятрогенные осложнения
Падение эффективности дофаминергической терапии	Аксиальные и постуральные нарушения
Снижение порога появления побочных эффектов	Расстройства сфинктеров
Флюктуации «немоторных» симптомов	Дизартрия
Психические нарушения	Когнитивные и аффективные нарушения
	Периферическая вегетативная недостаточность

грессирующего заболевания создают сложную картину патоморфоза болезни Паркинсона (таблица), отдельные компоненты которого имеют принципиально разное происхождение и требуют дифференцированного терапевтического подхода, что существенно усложняет тактику ведения больных на поздних стадиях заболевания.

Рассмотрим последовательно основные проблемы терапии поздних стадий БП.

Падение эффективности терапии проявляется весьма характерным образом. Если в начале лечения больной ощущает равномерное улучшение своего состояния в течение дня, то с течением времени он начинает замечать, что каждая отдельная доза препарата имеет ограниченный срок действия и что время действия каждой принятой дозы постепенно укорачивается (феномен «wearing-off»). В связи с этим больному «не хватает» длительности действия препарата: перед каждым следующим приемом он ощущает «провал» в своем самочувствии, во время которого возвращаются симптомы паркинсонизма. И если в начале лечения эффект препаратов достаточно стабильный в течение всего дня, то в дальнейшем он становится флюктуирующим и фрагментарным. Формируется феномен «включения-выключения» («on-off»). Чтобы избежать этих колебаний самочувствия и поддержать эффект препаратов на желаемом уровне, больной рано или поздно начинает сокращать интервалы между приемами препарата. Такая тактика, в конце концов, вынуждает его повышать суточную дозу препарата. Но это запускает порочный круг, порождающий новые проблемы, многие из которых

становятся труднопреодолимыми или в буквальном смысле тупиковыми.

У врача не так уж много возможностей помочь больному в этой ситуации. Если суточная доза не очень большая и отсутствуют побочные эффекты, реальная помощь заключается в назначении дополнительной дозы леводопы, что позволяет сократить интервалы между приемами препарата и предотвратить «wearing-off». Альтернативой является добавление в схему лечения энтакапона (Комтан) или перевод пациента на лечение препаратом Сталево. Другие, традиционные в таких случаях, рекомендации (назначение пролонгированных форм дофасодержащих препаратов, DA-агонистов или современных ингибиторов MAO) также используются в неврологической практике, но, по-видимому, менее эффективно решают эту проблему.

Причины постепенного снижения эффективности дофаминергической терапии по мере прогрессирования заболевания окончательно не выяснены. Высказано несколько предположений. Известно, что формирование стриарной дофаминовой недостаточности обычно сопровождается компенсаторными изменениями. Считается, что оставшиеся сохранными пресинаптические нигро-стриарные нейроны образуют и высвобождают повышенное количество дофамина (DA). Постсинаптические рецепторы становятся гиперчувствительными к дофамину. Благодаря этим изменениям поддерживается функциональная активность синапса. Постоянное введение леводопы может нарушать указанные компенсаторные механизмы и является одной из возможных причин снижения эффективности лечения. Показано,

что у больных паркинсонизмом, не получающих леводопу, количество соответствующих DA-рецепторов становится больше, чем у здоровых (формирование феномена денервационной гиперчувствительности). Постоянное введение леводопы приводит к нежелательному снижению количества рецепторов (феномен десенситизации DA-рецепторов).

Причина падения эффективности лечения заключается, кроме того, не только в уменьшении количества рецепторов, но и в снижении способности оставшихся нигральных нейронов к синтезированию дофамина. Количество дофамина в мозге становится недостаточным еще и потому, что включаются конкурирующие механизмы леводопы и других аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) за интестинальный транспорт леводопы и за «вход в мозг» (гемато-энцефалический барьер). Таким образом, снижение клинических эффектов леводопы объясняется не только изменениями реактивности рецепторов, но и изменениям в кинетике доставляемого дофамина к рецепторам.

Снижение порога чувствительности к некоторым побочным эффектам проявляется, в частности, в том, что при длительном лечении возникает тенденция к появлению оральных (или других) гиперкинезов на фоне симптомов гипокинезии. При этом у больного в клинической картине парадоксальным образом могут присутствовать как симптомы дефицита дофамина (гипокинезия), так и его относительной избыточности (оральные гиперкинезы), связанные с развитием гиперчувствительности рецепторов. Это – одна из многочисленных тупиковых ситуаций, так как оба данных синдрома (гипокинезия

и гиперкинезы) нуждаются в лечении прямо противоположными и, следовательно, взаимоисключающими средствами.

В этой ситуации снижение дозы леводопы приводит лишь к временному устранению гиперкинеза. Спустя какое-то время оральный гиперкинез появляется вновь, несмотря на уменьшение дозы. При необходимости же повышения дозы эта локальная дискинезия может превратиться в генерализованный хореический гиперкинез, который начинает «вытеснять» и даже замещать типичные проявления паркинсонизма.

К наиболее типичным и трудным в терапевтическом отношении проблемам длительного лечения паркинсонизма относятся ортостатическая гипотензия, психические нарушения и колебания симптомов с дискинезиями.

Ортостатическая (постуральная) гипотензия чаще встречается на ранних этапах болезни, но может встречаться и при прогрессирующем паркинсонизме, особенно когда врач увеличивает дозу леводопы или добавляет в схему лечения DA-агонисты. Гипотензия обычно проявляется более или менее острым снижением артериального давления вскоре после приема дофасодержащего препарата (Мадопар®, Наком, Парлодел и другие). Липотимические состояния и обмороки развиваются при смене горизонтального или сидячего положения тела на вертикальное (вставание или просто длительное стояние). Поскольку паркинсонизмом болеют в основном люди зрелого и пожилого возраста, часто страдающие атеросклерозом, такие падения артериального давления пациенты переносят довольно тяжело и эпизоды гипотензии могут даже представлять определенную опасность. Врач в таких случаях вынужден полностью отказываться от этих лекарств. Однако отмена основного лекарственного средства чревата для больного возвратом мучительных симптомов паркинсонизма и заставляет врача искать компромиссные способы преодоления этой трудной ситуации.

Поскольку ортостатическую гипотензию способны вызывать все дофасодержащие препараты и агонисты дофаминовых рецепторов, первый вопрос, который необходимо в таких случаях выяснить, какое именно лекарственное средство вызывает ортостатическую гипотензию у данного больного.

Получить ответ на этот вопрос довольно легко, последовательно отменяя (и повторно назначая, если в этом есть необходимость) каждый из препаратов. Обычно больной без труда замечает, какой именно препарат вызывает головокружение. После выявления искомого медикамента не обязательно отменять его полностью. Нередко для преодоления ортостатической гипотензии достаточно уменьшить разовую дозу до подпорогового уровня, который обычно весьма индивидуален. В случае необходимости можно дополнительно назначить  $\alpha$ -адреномиметики (эфедрин), ингибиторы MAO и другие вазотонические препараты. Можно посоветовать больному после каждого приема Мадопара (парлодела, Пронорана и т.д.) полежать в течение 1-2 часов. Реже приходится прибегать к тугому бинтованию нижних конечностей и тазового пояса (как это делают, например, при синдроме Шая-Дрейджера). За рубежом в таких случаях с успехом применяют блокатор периферических DA-рецепторов – домперидон (Мотилиум). Последний препарат купирует также тошноту и рвоту, вызванную дофаминергическими средствами.

Из приведенного выше примера следует, что при появлении побочных эффектов стратегически правильнее врачу начинать свои действия не с отмены препарата, а с попыток адаптировать больного к нему. Реализация данного принципа на практике дается нелегко как больному, так и врачу и требует терпения и сотрудничества. Этот «принцип поиска компромисса» продиктован жизненной необходимостью, безвыходностью положения, в котором оказался больной, и применим также ко многим другим трудным ситуациям, часто возника-

ющим в процессе длительного лечения больного паркинсонизмом, о которых речь пойдет ниже.

Психические нарушения при паркинсонизме могут проявляться выраженной тревогой, ажитацией, депрессией, апатией, галлюцинациями (чаще зрительными), спутанностью, а также бредом, разнообразными поведенческими и другими психическими, в том числе психотическими, расстройствами. Большинство грубых психических нарушений (кроме деменции) при болезни Паркинсона, как правило, индуцируется лекарствами, то есть они являются ятрогенными по своему генезу.

Известно, что антипаркинсонические препараты всех типов способны вызывать психические нарушения, но особенно активны в этом отношении дофаминеметики (и агонисты DA-рецепторов в том числе) и холинолитики. Дело в том, что дофаминеметики усиливают дофаминергическую трансмиссию не только в нигро-стриарной системе, но и во всем мозге, в том числе в лимбических и некоторых корковых структурах, содержащих DA-рецепторы. Избыточная стимуляция DA-рецепторов в этих зонах мозга (особенно при их гиперчувствительности) способна спровоцировать грубые психотические расстройства. Первым признаком такой дофаминергической гиперстимуляции часто становится тревожный аффект, который в той или иной мере наблюдается практически у всех больных, длительно принимающих дофаминеметики. В дальнейшем у отдельных больных появляются зрительные галлюцинации, которые в типичных случаях сначала возникают по ночам, точнее, во время спонтанных ночных пробуждений. При этом зрительные галлюцинации возникают только в момент перехода от сна к бодрствованию и поэтому бывают весьма кратковременными.

Эти расстройства имеют и определенное прогностическое значение. При их появлении увеличивается вероятность развития психотических эпизодов в состоянии бодрствования.

Не менее типично для этих больных учащение ярких, запоминающихся сновидений. Все указанные нарушения склонны нарастать со временем. Рано или поздно к ним присоединяются психические нарушения в состоянии бодрствования, что является неблагоприятным прогностическим признаком, особенно когда они сопровождаются деменцией. Такие больные, в принципе, плохо поддаются какому бы то ни было лечению. Выраженные и постоянные психические нарушения отражают, по-видимому, распространение атрофически-дегенеративного процесса в мозге, то есть ту стадию заболевания, когда потенциальные возможности терапии становятся небольшими.

Терапия указанных психических расстройств требует компетенции и психиатра, и невролога. К сожалению, психиатры часто подходят к лечению этих больных точно так же, как и к любым другим психическим нарушениям, и назначают классические антипсихотические препараты (нейролептики), забывая, что имеют дело в данном случае с паркинсонизмом. Основной механизм действия нейролептиков состоит в блокаде DA-рецепторов в мозге. Данные рецепторы обладают определенной спецификой в разных отделах мозга. Классические же нейролептики (например, галоперидол), не обладая такой спецификой, блокируют DA-рецепторы в разных отделах мозга.

Естественно, при блокаде DA-рецепторов в лимбических структурах мозга (с их гиперчувствительностью связывают в настоящее время патогенез некоторых психозов) галоперидол купирует психотические проявления; блокада же DA-рецепторов в nigro-стриарной системе одновременно приводит к возникновению лекарственного паркинсонизма. В связи с этим всем классическим нейролептикам (галоперидолу, аминазину и другим) приписывают 2 кардинальных свойства: антипсихотическое и паркинсогенное.

Таким образом, больной паркинсонизмом, имеющий психические нарушения, попадает в своеобраз-

ную ситуацию «ножниц», когда он одновременно нуждается в лечении прямо противоположными средствами, а любое из этих средств, взятое в отдельности, устраняя одно нарушение, неизбежно усугубляет другое. Назначая, например, галоперидол такому больному, врач действительно может купировать психотические проявления болезни, но достигает этого ценой тяжелейшего акинеза, приводящего пациента в состояние обездвиженности, из которого его часто нелегко вывести.

Выход из этой трудной ситуации иногда возможен опять же на путях компромиссного ее разрешения. Если без нейролептиков обойтись не удастся, то чрезвычайно важны выбор конкретного нейролептика и способ его дозирования.

В настоящее время психофармакология располагает большим набором нейролептиков. Все они различаются не только особенностями психотропного действия, но и способностью вызывать побочные экстрапирамидные симптомы. Существуют нейролептики с выраженной способностью к соответствующим нейролептическим осложнениям (галоперидол, аминазин и др.); у других же нейролептиков эта способность минимально выражена или вовсе отсутствует. К последним относят атипичные нейролептики, такие как тиаприд, клозапин (Лепонекс, Азалептин), оланзепин (Зипрекса) и другие. Эти препараты являются средствами выбора при лечении больных болезнью Паркинсона с психическими нарушениями.

Однако не следует сразу начинать лечение с этих препаратов. Скомпрометированность дофаминергических систем мозга при данном заболевании в идеале требует справиться с психическими расстройствами без применения нейролептиков вообще. В связи с этим сначала надлежит выяснить, какое из вводимых больному средств для лечения паркинсонизма «виновно» в провоцировании психических нарушений.

Как обычно, этот вопрос решается последовательной отменой (а ино-

гда и повторным назначением) всех лекарств, потенциально способных вызвать такие нарушения. После выяснения этого вопроса, опять же, необязательно полностью отменить соответствующее антипаркинсоническое средство. Нередко можно ограничиться снижением его дозы, чтобы добиться полного регресса психических нарушений.

Если снижение дозы не устраняет эти нарушения, то рекомендуется полностью отменить его на срок от 3 до 7 дней. При этом следует соблюдать осторожность, так как «лекарственные каникулы» безопасно применять только на ранних стадиях заболевания. На поздних стадиях отмена дофасодержащих препаратов сопряжена с риском развития так называемой острой акинезии. Если же и эта мера не дает ожидаемого эффекта, то остается последняя возможность – назначение нейролептиков, о которых говорилось выше. Основным принципом назначения нейролептиков остается стремление ограничиться минимальной дозой (разовой, суточной и общей кумулятивной), достаточной для купирования психических расстройств и поддержания их ремиссии. Необходимо постоянно помнить, что любая «лишняя» доза нейролептика крайне нежелательна для таких больных.

Иногда достаточно воздействовать на тревогу и страх, провоцирующие более грубые психические нарушения. Применение с этой целью транквилизаторов и антидепрессантов может предотвратить более серьезные психические расстройства у отдельных больных.

Лекарственные дискинезии (и сопутствующие флюктуации двигательного дефекта) представляют другую типичную и довольно трудную терапевтическую проблему.

Насильственные движения по своему рисунку могут быть хореическими, дистоническими, баллистическими, миоклоническими и смешанными, а также в виде стереотипий. В целом клинический спектр колебаний двигательного дефекта при длительном лечении леводопой изучен достаточно хорошо. Для их обозначения предло-

жен ряд названий, довольно точно отражающих суть наблюдаемого феномена («хорея на пике дозы», «дискинезия на пике дозы», «дистония в конце дозы», «дистония раннего утра» и т.д.).

Непроизвольные движения, вызванные леводопой, встречаются у 30-80% больных паркинсонизмом, длительно получающих дофасодержащие препараты. Иногда дискинезии причиняют лишь косметическое неудобство больному, но нередко они становятся настолько выраженными, что дезадаптируют больного в большей степени, чем проявления паркинсонизма.

Существует несколько классификаций лекарственных дискинезий при паркинсонизме, построенных на разных принципах. С клинической точки зрения удобна классификация, предусматривающая 3 основных варианта дискинезий: «дискинезии на пике дозы», «двухфазные дискинезии» и «дискинезии периода выключения».

«Дискинезии на пике дозы» (дискинезии периода включения, дискинезии on-периода). Этот вид дискинезий появляется, когда влияние отдельной дозы леводопы на симптомы паркинсонизма становится максимальным. «Дискинезия на пике дозы» – самый типичный вариант лекарственных дискинезий при паркинсонизме. Она уменьшается в состоянии покоя и релаксации и нарастает в ситуации стресса или при произвольных движениях.

Двухфазная дискинезия проявляется также хореическими, дистоническими или баллистическими движениями, а также гиперкинезами смешанного происхождения, возникающими в начале и в конце клинического эффекта леводопы. Они минимально выражены или отсутствуют тогда, когда у больного в наилучшем состоянии моторные функции. Дискинезия этого типа может становиться крайне мучительной. К тому же она иногда сопровождается вегетативными расстройствами вплоть до сердечной аритмии (описан даже смертельный исход при двухфазной дискинезии).

«Дистония off-периода» (дистония

периода «выключения») проявляется статичными дистоническими позами, формирующимися, как правило, в ногах, реже в мышцах туловища и рук. «Дистония периода выключения» возникает тогда, когда действие отдельной дозы дофасодержащего препарата начинает снижаться («дистония в конце дозы») или полностью исчерпало себя, что часто бывает ночью и проявляется «дистонией раннего утра». Последний феномен наблюдается при утреннем пробуждении, когда больной либо еще в постели, либо проснулся, но не успел принять первую дозу препарата. «Дистония раннего утра» проявляется только в ногах, легко провоцируется ходьбой и, как правило, сопровождается болью. Дистония периода «выключения» обычно более выражена на той стороне тела, где симптомы паркинсонизма преобладают, и иногда может сопровождаться миоклоническими подергиваниями, хореическими движениями или тремором.

Нечасто в качестве побочного эффекта длительного лечения леводопой встречается миоклонус. Иногда этот феномен заключается в усилении физиологических миоклоний во время сна. При этом пациент может просыпаться от сильного вздрагивания. Эти вздрагивания в ногах нередко приближаются по своей клинической феноменологии к синдрому «беспокойных ног» в его классическом варианте, который также описан в качестве побочного эффекта леводопы. Акатизия у больных болезнью Паркинсона может предшествовать дофатерапии, но чаще появляется в процессе такого лечения и иногда усиливается в ответ на каждую отдельную дозу леводопы. Стереотипии (например, кивательные движения головой) представляют редкое осложнение заместительной терапии и двигательным рисунком мало отличаются от стереотипий при психических заболеваниях или вызванных нейролептиками.

Флюктуации двигательного дефекта в процессе длительной заместительной терапии паркинсонизма нередко приобретают, как

уже говорилось, чисто гипокинетиическую окраску. К этой группе симптомов относят «акинезию раннего утра», двухфазную акинезию, «акинезию на пике дозы», а также нарастание гипокинезии при ослаблении лечебного эффекта отдельной дозы леводопы («wearing-off»). Клинические проявления гипокинетиических состояний ничем не отличаются от гипокинезии, не связанной с лечением, и могут затрагивать любые моторные функции, включая разнообразные движения в процессе самообслуживания, а также ходьбу, речь и письмо.

Перечисленные выше флюктуации двигательного дефекта относят к так называемым предсказуемым побочным явлениям, так как они связаны со временем введения препарата и поэтому могут быть скорректированы путем изменения этого времени. Однако у некоторых больных развиваются непредсказуемые колебания, не связанные со временем введения препарата, которые невозможно прогнозировать. К таким двигательным симптомам относят определенный (классический) вариант синдрома «включения-выключения» («on-off syndrome»), когда внезапно наступают и повторяются в случайном порядке состояния акинеза, резко сменяющиеся дискинезиями, а также феномен «jo-jo-ing». В последнем случае у больного появляются эпизоды ярко выраженного генерализованного гиперкинеза, напоминающего движения «чертика на ниточке»; они абсолютно непредсказуемы во времени и не зависят от режима введения лекарственных препаратов.

В настоящее время накапливаются клинические наблюдения, в которых, кроме двигательных колебаний, описывают и другие («не моторные») флюктуации:

- сенсорные нарушения (боли, парестезии, гипестезии);
- вегетативные нарушения (сосудистые, кардиальные, дыхательные, терморегуляционные, зрачковые, мочепузырные, желудочно-кишечные и др.);
- эмоционально-когнитивные нарушения (галлюцинации, тревога,

паника, страх, депрессия, маниакальное состояние, гиперсексуальность и др.).

Перечисленные выше нарушения обычно нарастают во время ослабления действия отдельной дозы препарата («немоторные» синдромы «off-периода») и иногда могут достигать труднопереносимой для больного выраженности; они уменьшаются или исчезают после введения очередной дозы препарата. Особенно эффективны препараты пролонгированного действия, из которых в настоящее время на российском рынке присутствует Мадопар® ГСС.

Как видно из таблицы, особняком стоит состояние, названное острой акинезией. Клинически оно похоже на «нейролептический злокачественный синдром», развивается чаще при внезапной отмене дофасодержащих препаратов и требует особой терапевтической тактики (инъекции сульфат амантадина, апоморфина, лечение коморбидных расстройств и осложнений, поддержание и коррекция витальных функций).

Лечебная коррекция указанных флюктуаций с дискинезиями зависит от их типа. Большинство лекарственных дискинезий возникают на высоте действия препарата, что объясняется избыточной стимуляцией гиперчувствительных DA-рецепторов («дискинезии на пике дозы»). Для преодоления «дискинезий на пике дозы» самым надежным считается уменьшение разовой дозы. Чтобы избежать при этом нарастания гипокинезии, необходимо сохранить суточную дозу на прежнем уровне. Таким образом, дробный прием малых доз является одним из простых способов предотвращения флюктуаций и дискинезий этого типа. По нашему опыту, первую утреннюю дозу лучше давать, не дробя таблетку, а все последующие дозы вводить в половинном размере, но с укороченными интервалами с целью поддержания эффекта первой дозы.

Для купирования «дискинезий на пике дозы» используют также ГАМК-ергические препараты типа клоназепама, реже привлекают

для этой цели вальпроат натрия в обычных среднесуточных дозах. Хороший лечебный эффект может дать тиаприд (нейролептик, применяемый для лечения различных дискинезий и редко дающий побочные эффекты). Чаще используется клозепин (Лепонекс, Азалептин), который способен устранять или уменьшать дискинезии, не усугубляя симптомы паркинсонизма. В случае дискинезий на пике дозы возможно также применение ботулотоксина, антагонистов глутамата; иногда прибегают к стереотаксическому вмешательству. Полезно подсказать больному, что в этой ситуации нежелателен прием леводопы натошак.

Другая лечебная тактика рекомендуется для уменьшения синдромов «off-периода». Последние весьма разнообразны: дистония «off-периода», гипокинезия «off-периода», боль «off-периода», императивные позывы к мочеиспусканию «off-периода», депрессия «off-периода», и др. Все эти побочные эффекты появляются в связи со снижением концентрации леводопы в плазме, основным принципом их коррекции становится пролонгирование лечебного эффекта дофасодержащего препарата. Для достижения указанной цели применяют агонисты DA-рецепторов (так как период их полужизни больше, чем у леводопы), селективные ингибиторы MAO-B и, наконец, пролонгированные препараты, содержащие леводопу. Речь идет в данном случае о Мадопаре ГСС (Madopar HBS). Как вспомогательные средства можно использовать холинолитики, бензодиазепины и другие препараты, применяемые для лечения различных форм дискинезий (в том числе и упомянутые выше атипичные нейролептики).

Двухфазные дискинезии редко удается устранить полностью. Чаще используют пролонгированный Мадопар®, ботулотоксин, хирургическое лечение.

«Дистония раннего утра» как крайний вариант дистонии «off-периода» труднее поддается коррекции. Этот синдром, как и «акинезия раннего утра», развивается на

фоне минимальной концентрации леводопы (перед первым утренним приемом препарата), поэтому их коррекция часто достигается введением дополнительной (вечерней или ночной) дозы или перераспределением прежней суточной дозы. Таким образом, чтобы последний прием препарата был максимально приближен к ночному сну или осуществлялся ночью при спонтанных пробуждениях больного. Здесь также показаны холинолитические препараты в малых или средних дозах, литий, баклофен, а также дофасодержащие препараты пролонгированного действия (Madopar HBS). Некоторые формы флюктуаций, протекающие с гипокинезией (утренняя гипокинезия, послеобеденная гипокинезия, внезапно наступившая дисфагия и т.п.) неплохо поддаются коррекции диспергируемым (быстродействующим) Мадопаром.

Еще одна проблема поздних стадий описывается в современной литературе как несостоятельность дозы. Этим термином обозначается эпизод, когда пациент не откликается («не дает ответа») на принятую дозу леводопы. Другой феномен – отсроченной дозы – отражает увеличенный интервал до начала действия введенной дозы. Обе эти ситуации часто связаны с плохим опорожнением желудка и могут быть преодолены введением растворимой формы леводопы. Реакцию организма на леводопу можно в какой-то мере контролировать, меняя время приема леводопы по отношению к пище. Дело в том, что леводопа адсорбируется только из тонкой кишки, и ее всасывание зависит от возможности и скорости прохождения через желудок. Поэтому прием леводопы после еды приводит к отсроченной и более слабой реакции по сравнению с введением препарата примерно за 20 минут до еды. При приеме до еды выше вероятность развития дискинезии пика дозы. Применение низкобелковой пищи на завтрак и обед с восполнением белка на ужин будет способствовать тому, что «off-периоды» будут возникать преимущественно в ночное время,

когда пациент сможет их перенести лучше.

Глобальный вывод, к которому пришло сегодня большинство исследователей дискинезий, сводится к тому, что лекарственные дискинезии легче предотвратить или отсрочить, чем преодолеть. Этим в значительной степени и объясняется тот небывалый интерес, который стали повсеместно проявлять по отношению к DA-агонистам. Благодаря некоторым своим свойствам они обладают очень важными преимуществами; в частности, они дают возможность отсрочить назначение леводопы на ранних стадиях болезни и в ряде случаев уменьшить дозу леводопы на поздних этапах заболевания. Реализация этих возможностей на практике действительно уменьшает риск появления лекарственных дискинезий.

Флюктуации симптомов могут иметь место и без дискинезий, последние обычно присоединяются к флюктуациям на очередном этапе течения заболевания. Но дискинезии, появившиеся на фоне флюктуаций, всегда строго определенным способом связаны с колебаниями моторного дефекта («моторного ответа»). Согласно господствующей точке зрения, их патогенез в целом связывают, как уже говорилось, с периодическим «пульсирующим» характером стимуляции DA-рецепторов в силу кратного введения леводопы в условиях нарастающей денервации стриатума и формирующейся денервационной гиперчувствительности постсинаптических DA-рецепторов. Придается также значение селективности DA-рецепторов, активируемых леводопой: не только D2, но и D1-рецепторов. Ключевым фактором в развитии моторных осложнений при лечении леводопой сегодня считается пульсирующая активация DA-рецепторов.

Отсюда следует, что для предотвращения основных моторных осложнений длительного лечения леводопой (феномена «истощения» и, следовательно, феномена «включения-выключения», а также дискинезий) необходимы прежде

всего дофаминергические препараты с более длительным периодом полужизни, при котором создаются условия не пульсирующей, а постоянной и непрерывной («физиологической») стимуляции постсинаптических DA-рецепторов.

Попытки создания таких препаратов предпринимались неоднократно (старые формы ингибиторов MAO, DA-агонисты, пролонгированные формы Мадопара и Накома, ингибиторы КОМТ и др.). Среди последних наиболее популярны на данный момент энтакапон (ингибитор КОМТ) и препарат, созданный на его основе, – Сталево (трехкомпонентный препарат, содержащий энтакапон, ингибитор дофадекарбоксилазы и леводопу в 3 разных вариантах ее дозы), а также новый ингибитор MAO B – разагилин (Азилект).

Здесь будет уместно отметить, наилучший результат лечения препаратом Сталево наблюдается при легкой и средней степени тяжести заболевания у больных с феноменом истощения дозы. У больных на поздних стадиях заболевания Сталево, как и все другие дофасодержащие препараты, становится относительно менее эффективным. Лечение Сталево может быть иницировано, как только становится клинически очевидным сокращение продолжительности действия отдельной дозы леводопы, не откладывая его назначение до последней стадии болезни. Что касается Азилекта, то в настоящее время накапливается опыт по его применению и объективной оценке его эффективности.

Самой типичной и трудной проблемой лечения поздних стадий является поиск компромисса между необходимостью преодоления гипокинезии и профилактикой или устранением дискинезий. Действительно, на поздних стадиях заболевания, вне зависимости от используемых препаратов, пациент и врач неизбежно сталкивается с дилеммой: требуемое увеличение дозы дофаминергических препаратов приводит к нарастанию дискинезии, а ее снижение – к увеличению гипокинезии («off-времени»). В этой

трудной ситуации ничего иного не остается, кроме как выбрать компромиссное решение, при котором для каждого больного индивидуально сбалансированы дискинезии и «off-время». При этом желательнее назначать меньшие дозы более часто. Рекомендуется подбирать дозу, которая является достаточной, чтобы «включить» пациента, не вызывая слишком тяжелой дискинезии. Время исчезновения эффекта определяет соответствующий интервал между введениями препарата. В идеале следующую дозу нужно вводить так, чтобы она вступала в силу, когда предыдущая доза начинает истощаться. Всегда полезно помнить, что более выраженное дезадаптирующее действие на самого больного оказывает паркинсоническая обездвиженность по сравнению с дискинезиями.

Преодоление проблем поздних стадий болезни Паркинсона затруднено еще тем обстоятельством, что многие из них обусловлены совершенно разными механизмами и не все они доступны для терапевтической коррекции. В основе, например, гипокинезии лежит прогрессирующий дефицит дофамина в мозге. Казалось бы, что введение дофасодержащих препаратов должно оказывать только положительный эффект. Но оказалось, что длительное введение дофаминимитиков при гемипаркинсонизме (через стадию гемипаркинсонизма проходят все больные с болезнью Паркинсона) снижает чувствительность рецепторов не только в пораженном, но и в интактном полушарии, что может неблагоприятно сказаться на гипокинетических проявлениях этого прогрессирующего заболевания.

Появление таких симптомов, как феномен «on-off», дискинезия, болезненные спазмы стопы (до лечения леводопой этих симптомов не бывает), имеет совершенно другой генез, а именно относительная избыточность дофамина (гиперчувствительность DA-рецепторов), препятствовать которой в этой ситуации очень трудно.

Приступы застывания, пропульсии и падения нередко выходят в клинической картине болезни



на первый план и почти не поддаются терапии. Дело в том, что эти симптомы, согласно современным представлениям, находятся не под дофаминергическим контролем (изменение доз дофаминомиметиков не влияет на их выраженность), а под контролем норадренергических механизмов мозга, вмешиваясь в которые с лечебной целью мы пока не можем, так как не располагаем эффективными лекарственными формами.

Некоторые психические нарушения, особенно деменция, и вегетативные расстройства могут быть связаны в большей степени с продолжающимся прогрессированием заболевания и вовлечением все новых и новых нейрональных систем головного и спинного мозга. Напомним, что патогенез болезни Паркинсона связан не только с дефицитом дофамина в мозге. Показано, что в реализации отдельных симптомов болезни Паркинсона могут также участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМК-ергические, холинергические и пептидергические биохимические системы, для коррекции которых пока еще мало терапевтических возможностей.

Симптомы, рефрактерные к леводопе:

- постуральные нарушения (дисбазия, фризинг, падения);
- нарушения речи;
- психические нарушения (деменция, депрессия);
- нарушения сна;
- симптомы периферической вегетативной недостаточности, включая запоры, сексуальную дисфункцию, пузырьные нарушения и другие;
- сенсорные феномены.

Перечисленные симптомы не откликаются на леводопу, что уже само по себе говорит о том, что в их основе лежит не дофаминергическая, а иная медиаторная недостаточность.

Говоря о поздних стадиях болезни Паркинсона, мы должны вновь указать на некоторые, ставшие уже классическими, препараты фирмы Hoffmann La-Roche. Речь идет прежде всего о стандартном Мадопаре

125, 250, который заслуженно считается одним из лучших антипаркинсонических препаратов («стандарт лечения»), быстрорастворимом (Мадопар® диспергируемый) и пролонгированном (Мадопар® ГСС) Мадопаре. Оба последних препарата содержат по 125 мг Мадопара. Основные преимущества первой формы (Мадопар® Ds) заключаются в его способности уменьшать латентное время «он-периода», не снижая длительность «оп». Быстрорастворимый Мадопар® действует примерно в 2 раза быстрее обычного (стандартного) Мадопара за счет ускоренного всасывания; при этом длительность его клинического эффекта остается такой же, как у стандартного Мадопара. Поэтому основными показаниями к назначению быстродействующего Мадопара являются:

- ситуации, при которых имеет место задержка по каким то причинам наступления фазы «оп» (например, утренняя акинезия или послеобеденная акинезия);
- дисфагия в «оп-периоде»;
- необходимость быстрого купирования неожиданно наступившего «off-периода»;
- в качестве фармакологического нагрузочного теста.

Необходимо отметить, что Мадопар® Ds хорошо сочетается с пролонгированным Мадопаром ГСС (если возникают показания для их совместного применения).

Преимущества другой (пролонгированной) формы связаны с тем, что Мадопар® ГСС: увеличивает общее суточное время «оп», уменьшает число фаз «off», обладает менее переменными и более предсказуемыми эффектами, ему свойственна лучшая переносимость и мягкое действие.

Известным недостатком Мадопара ГСС является более низкая биодоступность препарата в организме. Поэтому для достижения равнозначного с леводопой эффекта рекомендуют назначать Мадопар® ГСС в дозе на 40-50% более высокой, чем изолированной леводопы, что и превратилось в основной лимитирующий фактор его применения в дневное время. Безусловным

показанием к назначению этого препарата в настоящее время являются трудно курабельные ночные проблемы (повороты в постели, вставания для мочеиспускания и т.п.). Среди прочих антипаркинсонических препаратов стандартный Мадопар® продолжает оставаться основной формой лечения прогрессирующей болезни Паркинсона.

Наком – другой дофасодержащий препарат – обладает такими же свойствами, но выпускается, к сожалению, лишь в одной лекарственной форме и в этом плане существенно уступает Мадопару.

Все упомянутые дофасодержащие формы Мадопара могут хорошо сочетаться друг с другом. Наиболее популярная на данный момент схема лечения заключается в назначении быстродействующего Мадопара утром, стандартного Мадопара – днем и пролонгированного – на ночь. Правило заключается в том, что любое изменение в схеме лечения больного должно быть осуществлено по возможности с минимальным повышением суточной дозы леводопы. Любое повышение суточной дозы леводопы должно быть мотивировано соответствующими клиническими проявлениями и допустимо лишь при отсутствии других возможностей оказания помощи.

Таким образом, современные трудности терапии болезни Паркинсона связаны, как видно из вышеизложенного, в основном с применением дофаминергических средств. Что касается нейропротекции, то она более актуальна на ранних стадиях этого заболевания, хотя находит ограниченное применение и на стадии прогрессирующего паркинсонизма. Применяют препараты, улучшающие митохондриальные функции (коэнзим Q); разагилин и другие ингибиторы MAO-B; антагонисты NMDA-рецепторов (амантадины); новые DA-агонисты, в том числе применяемые трансдермально и др. Проблема в том, что мы вообще не располагаем в настоящее время достаточно эффективными методами нейропротекции. ➡

Дополнительная симптоматическая терапия, напротив, широко используется на всех этапах болезни, особенно на поздних. Как уже говорилось выше, помимо основных двигательных проявлений паркинсонизма, у некоторых пациентов на первый план в клинической картине могут выходить другие симптомы, требующие дополнительной симптоматической терапии:

- депрессия;
- симптомы периферической вегетативной недостаточности;
- дизартрия;
- расстройства поведения, связанные с быстрым сном;
- сиалорея;
- пароксизмы профузного гипергидроза;
- тремор действия;
- дневная сонливость;
- болевой синдром;
- инсомния;
- запоры;
- поструральные нарушения и падения;
- синдром беспокойных ног.

Лечение указанных нарушений осуществляется с применением традиционной симптоматической терапии. Так, депрессия чаще всего требует назначения трициклических антидепрессантов (если отсутствуют противопоказания) или ингибиторов обратного захвата серотонина. За рубежом с этой целью используют также электроконвульсивную терапию, которая обладает также и антипаркинсоническим действием.

Деменция требует немедленной отмены антихолинэргических средств. Антихолинэстеразные препараты не противопоказаны такого рода пациентам. Однако их эффективность оставляет желать лучшего.

Уменьшение дизартрии достигается клоназепамом и логопедическими приемами. Иногда полезна коррекция антипаркинсонической терапии.

Избыточное слюноотечение можно преодолеть холинолитиками (но они менее эффективны), ботулотоксином, перевязкой слюноотделительного протока, пересечением *chorda tympany*. Описан лечебный

эффект радиационного облучения слюнных желез.

Тремор действия, в отличие от паркинсонического тремора покоя, лучше откликается на β-адреноблокаторы, гексамидин и клоназепам.

Запоры рекомендуют преодолевать назначением цизаприда, который стимулирует перистальтику, а также форлакса, который не метаболизируется, безопасен и не имеет побочных эффектов. При усилении запоров возможна временная комбинация нескольких средств (например, препараты сенны, вазелиновое масло, форлакс, смягчающие свечи, обильное питье, увеличение объема принимаемой пищи, клизмы и т.д.).

Болевой синдром нередко уменьшается под влиянием дофаминсодержащих препаратов, нестероидных противовоспалительных средств и иногда миорелаксантов.

Синдром беспокойных ног, в зависимости от его генеза, откликается на препараты леводопы, DA-агонистов или клоназепама.

Нарушения поведения, связанные с быстрым сном, поддаются коррекции клоназепамом. Желательна верификация этого синдрома полиграфической регистрацией ночного сна и видеомониторингом.

Профузный гипергидроз может потребовать назначения β-адреноблокаторов, холинолитиков или ботулотоксина.

Нарушения сна требуют уточнения их природы, оптимизации антипаркинсонической терапии, обучения пациента правилам гигиены сна, включения в схему лечения дополнительных лекарственных средств.

Симптомы периферической вегетативной недостаточности в зависимости от их типа (ортостатическая гипотензия, пузырьные нарушения, нарушения сексуальных функций и т.д.) пытаются уменьшить с помощью традиционных в таких случаях рекомендаций, широко обсуждаемых в литературе. Так, ортостатическая гипотензия может уменьшиться под влиянием мидодрина, фторсодержащих синтетических кортикостероидов;

с осторожностью (в связи с гиперчувствительностью) используют α-адреномиметики. Показаны β-адреноблокаторы, кофеин, богатая солью диета и другие средства. Расстройства мочеиспускания могут иметь разное или смешанное происхождение (аденома простаты, ятрогенные нарушения мочеиспускания, периферическая вегетативная недостаточность). Адекватная терапия возможна лишь при уточнении их природы.

В настоящее время разработаны и апробированы разнообразные нелекарственные подходы к лечению и реабилитации больных на ранних стадиях и на этапе прогрессирующего паркинсонизма. Некоторые из этих рекомендаций применимы и на поздних стадиях болезни Паркинсона. Для этих целей используют такие методы, как модификация диеты, фототерапия, депривация сна, электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, разнообразные программы по использованию физической активности, хирургическое лечение, в том числе глубокая стимуляция мозга, психотерапия, методы «модификации окружающей среды в целях безопасности и комфорта» и другие. Эти методы получают все большее распространение и заслуживают отдельного обзора.

Необходимо также помнить, что поздние стадии этого заболевания становятся тяжелым бременем не только для самого пациента, но и для его ближайших родственников, у которых нередко появляются те или иные симптомы дезадаптации, требующие терапевтической, иногда специализированной помощи. Это важное обстоятельство необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий в семье такого больного.

Что касается нефармакологического подхода к лечению (социальная поддержка и психотерапия; советы по режиму двигательной активности и профессиональной деятельности; характеру питания и т.д.), то оно уместно на всех стадиях этого заболевания, а некоторые из нефармакологических подходов

могут применяться и на самых ранних его этапах. Важно разъяснить больному, что ему одинаково нежелательны как избыточная физическая активность, так и чрезмерное избегание ее. Оптимальным будет для него сохранение на прежнем уровне того режима двигательной активности (впрочем, как и психической), к которой он привык. Сохранение привычного темпа жизни и тех стереотипов, которые были ему свойственны до болезни, и стремление удержать свою активность на прежнем уровне – вот та стратегия, которой должен придерживаться пациент.

Лечение различных проявлений болезни Паркинсона может потребовать привлечения терапевта, психолога, психотерапевта, логопеда и врачей других специальностей. Их усилия могут способствовать более эффективному лечению, улучшению качества жизни и иногда – снижению дозы некоторых лекарственных антипаркинсонических средств.

Нейропротекция на ранних этапах заболевания стратегически, безусловно, более важна, чем на поздних его стадиях. К сожалению, препаратов этой группы с доказанной эффективностью пока не создано, и перспективы лечения болезни Паркинсона во многом будут зависеть от успешного решения этой проблемы.

Тем не менее дополнительная фармакотерапия недофаминергическими средствами, включая препараты с предполагаемыми нейропротекторными свойствами, антиглутаматные (NMDA-антагонисты) и антиапоптозные средства, антиоксиданты, средства, улучшающие метаболизм в мозге, нейротрофические факторы, иммуномодуляторы, рекомендуют проводить регулярными повторными курсами как вспомогательную, но стратегиче-

ски важную лекарственную терапию. По данным литературы среди препаратов указанных групп чаще других упоминаются амантадины, рилузол, ремацемид, коэнзим-Q, DA-агонисты, токоферол и другие. И хотя многие представители этих фармакологических групп препаратов по своей эффективности оставляют желать лучшего, именно с ними связывают перспективы более успешной терапии болезни Паркинсона в будущем.

При лечении сопутствующих, в том числе соматических, заболеваний больному нежелательно назначение препаратов с нейролептическими свойствами и требуют осторожности блокаторы кальциевых каналов.

Ранние побочные эффекты дофаминергических средств (тошнота, рвота, анорексия, ортостатическая гипотензия, реж – другие симптомы) преодолеваются изменением (снижением) рекомендованной дозы, советами по диете, реж – сменой препарата или назначением дополнительных лекарственных препаратов. Как правило, ранние побочные эффекты не столь трудны для коррекции, как поздние побочные эффекты, и в большинстве случаев удается адаптировать к ним пациента, не прибегая к отмене антипаркинсонического средства. Некоторые проблемы, свойственные более поздним стадиям заболевания (запоры, болевой синдром, нарушения поведения в быстром сне, нейрогенный мочевой пузырь и многие другие), нередко появляются в начале заболевания и требуют активного симптоматического лечения.


Вопросы хирургического лечения болезни Паркинсона с применением конструктивных и деструктивных методов редко становятся актуальными на ранних ее стадиях и чаще всего обсуждаются на бо-

лее поздних этапах, когда фармакотерапия перестает справляться с возложенными на нее задачами и теряет свою эффективность. Тем не менее дрожательные формы болезни Паркинсона, в случае низкой эффективности фармакотерапии, предпочтительнее оперировать в более ранние сроки и в молодом возрасте, пока не появились соматические противопоказания к операции.

Наилучшие результаты оперативного лечения наблюдаются при дрожательной форме синдрома паркинсонизма. Применяют стереотаксическую деструкцию вентролатерального ядра таламуса или субталамического ядра, а также ставшую очень популярной глубокую стимуляцию мозга. При выраженном акинетико-ригидном синдроме более показана паллидотомия, а также глубокая стимуляция бледного шара или субталамического ядра.

Эффективность различных методов хирургического лечения, частота осложнений и вопросы последующей терапии подробно рассматриваются в специальной литературе и требуют отдельного обсуждения.

Трансплантация эмбриональных мезенцефальных дофаминсодержащих клеток для лечения болезни Паркинсона, так же как и терапия стволовыми клетками, в настоящее время находится на стадии экспериментального изучения.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что все пациенты с болезнью Паркинсона нуждаются в адекватной психотерапии (у каждого второго пациента развивается депрессия) и социальной поддержке, организации специальных обществ и интернет-сайтов, которых уже достаточно много в англоязычном Интернете и где они могут получить ответы на свои вопросы. 

## Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999; с. 416.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: Orion Pharma. 2006; с. 256.
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; с. 41-81.
4. Яхно Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003; с. 76-96.
5. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002; с. 606.
6. Jankovic J., Tolosa E., Lippincot W. Parkinson's disease and movement disorders // Fourth ed., editors. 2002; 721.
7. Waters CH. H. Diagnosis and management of Parkinson's disease. Fifth ed. Professional Communications Inc. 2006; 297.
8. Hauser R. Parkinson's disease. Questions and answer. 5 ed. Merit publishing internat. 2006; 278.

В.А. ШИРОКОВ,  
А.В. ПОТАТУРКО

Уральская  
государственная  
медицинская академия,  
Екатеринбургский  
медицинский научный  
центр профилактики  
и охраны рабочих  
промышленных  
предприятий  
Роспотребнадзора

# Эффективность и безопасность локального инъекционного введения Мовалиса в лечении миофасциального люмбоишалгического синдрома

*Болевой синдром в поясничной области с иррадиацией в ногу (люмбоишалгический синдром) остается объектом внимания врачей различных специальностей. В России боли в нижней части спины составляют от 20 до 80% случаев временной нетрудоспособности в активной социальной группе и 20,4% в общей структуре инвалидности при дегенеративных заболеваниях костно-суставной системы (6, 7, 15).*

**В** отечественной классификации заболеваний периферической нервной системы люмбоишалгический синдром был отнесен к рефлекторным вертеброгенным болевым синдромам, предполагая боль в поясничной области с иррадиацией в ногу без неврологических дефицитов. Источником рефлекторной импульсации являются дегенеративно-дистрофические изменения мышечно-связочных структур позвоночно-двигательного сегмента, включая изменения в фиброзном кольце диска, межпозвоноковых (фасеточных) суставах, микроразрывы сухожильно-связочных структур и др. (7). Кроме этого, понятие люмбоишалгический синдром используется отечественными неврологами при характеристике болевых проявлений при компрессионных и/или ишемических повреждениях спинномозговых нервов – радикулопатиях, и в этом случае данная дефиниция приобретает более широкое толкование.

В последние годы значительно возрос интерес не только неврологов, но и врачей других специальностей (ревматологов, хирургов) к проблеме миофасциального болевого синдро-

ма. Во многом это обусловлено появлением исследовательского труда авторов Д.Г. Симонса и Ж.Г. Трэвелла, (2005 г.), по определению которых «миофасциальная боль – это локальная неспецифическая мышечная боль, обусловленная возникновением в мышце фокусов повышенной раздражимости (триггерных точек)». Принципиальным положением является и то, что миофасциальный болевой синдром может быть первичным. Чаще в клинической практике гиперраздражимый участок в уплотненном тяжке скелетной мышцы или ее фасции формируется вторично под влиянием разнообразных экзогенных и эндогенных факторов (микротравмы, вирусные инфекции, патология внутренних органов, гинекологические заболевания и др.).

До настоящего времени нет однозначного мнения о патоморфологическом субстрате и нейрофизиологической основе болевого паттерна, исследования этого феномена продолжаются. Тем не менее основными звеньями патогенеза соматогенных болевых синдромов, в том числе и мышечной боли, являются раздражение ноцицепторов при повреждении тканей и выделение аллогенов и сенситизация рецепторов в области повреждения. Вследствие этого происходит усиление ноцицептивного афферентного потока и сенситизация ноцицептивных нейронов на различных уровнях ЦНС.

В огромном разнообразии клинических форм болевых проявлений миофасциального болевого синдрома являются рефлекторными тоническими изменениями в мышце или на ее ограниченном участке и локальной

вазомоторной дисфункцией (7).

В тех случаях, когда такая вазомоторная и мышечно-тоническая дисфункция может претерпеть обратное развитие, компенсироваться, можно говорить о функциональной или мышечно-тонической стадии поражения, которую называют миалгией. Однако ее целесообразнее обозначить как алгическую стадию, не подчеркивая исключительного значения мышечных расстройств и учитывая также значение начальных нейродистрофических нарушений в фиброзных тканях. Алгическая стадия на том или ином этапе заболевания, как правило, переходит в органическую, мышечно-дистрофическую или триггерную, которую обозначают как миозит или фибромиозит. При этом определение мышечно-дистрофической стадии подразумевает поражение мышцы с ее сухожильно-связочным комплексом – миофиброз (7).

Патогномичным признаком миофасциального болевого синдрома является наличие миофасциальных триггерных точек. Миофасциальная триггерная точка представляет локальную зону исключительно высокой чувствительности, расположенную обычно в пределах «тугого» тяжка заинтересованной мышцы. Существенно, что для постановки диагноза миофасциального болевого синдрома необходимо воспроизвести ту боль, на которую жалуется больной, надавив на активную триггерную точку. Воспроизводимость боли – одно из необходимых условий диагностики миофасциальных синдромов (8).

Стимуляция триггерных точек вызывает боль в удаленном от давления, но строго определенном месте. При

таким надавливанием пациент непроизвольно пытается устранить вызвавший боль раздражитель, что известно под названием «симптом прыжка», который является характерным признаком миофасциального болевого синдрома. Помимо боли, миофасциальный болевой синдром часто вызывает напряженность мышц, сопровождающую мышечной утомляемостью, что усиливает функциональные нарушения, возникающие при этом заболевании, и осложняет его лечение. Диагноз миофасциальный болевой синдром ставится на основе клинического обследования и требует систематизированного подхода, включающего тщательное изучение анамнеза заболевания, целенаправленное выявление триггерных точек и обнаружение сопутствующих соматических, психологических и поведенческих нарушений. Критерии диагностики миофасциального болевого синдрома делятся на 2 группы.

I группа – «большие» критерии (необходимо наличие всех 5 признаков):

- жалобы на региональную боль;
- пальпируемый «тугой» тяж в мышце;
- участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа;
- характерный паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств;
- ограничение объема движений.

II группа – «малые» критерии (необходимо наличие одного из трех):

- воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при стимуляции триггерных точек;
- локальное вздрагивание при пальпации триггерных точек заинтересованной мышцы или при инъекции в триггерные точки;
- уменьшение боли при растяжении или при инъекции в мышцу.

Разнообразные лечебные методики воздействия на триггерные зоны предлагались с момента описания данного феномена. При лечении болевого синдрома имеются данные о предпочтительном введении в триггерные точки перед обычным внутримышечным введением новокаина и лидокаина (8), кортикостероидов (9, 11), мидакалма (2, 10).

Абсолютно доказанной является необходимость, как можно скорейшего обезболивания пациента. Чем рань-

ше начато лечение и быстрее достигнут значимый анальгетический эффект, тем меньше вероятность хронизации боли и лучше общий прогноз. Общеизвестным для болей в спине является обезболивание с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (11, 14, 16).

Была предпринята оценка эффективности воздействия на триггерные точки инъекциями селективного ингибитора циклооксигеназы-2 мелоксикама (Мовалис) при лечении люмбоишиалгического синдрома. Этот препарат был выбран по ряду причин. Во-первых, на данный момент на российском рынке Мовалис® является единственным селективным ингибитором циклооксигеназы-2 в инъекционной (раствор) форме. Во-вторых, результаты многих клинических исследований свидетельствуют о достаточно низкой частоте развития побочных явлений Мовалис и достаточной эффективности в лечении болей в нижней части спины (1, 3, 5, 12, 13). В-третьих, одним из осложнений при локальном введении нестероидных противовоспалительных препаратов является местное раздражение и очаговый некроз тканей, подтвержденное повышением уровня креатинфосфокиназы. Ни в исследованиях на добровольцах, ни в клинических исследованиях повышения креатинфосфокиназы, изофермента, специфического для скелетных мышц, после внутримышечного введения мелоксикама отмечено не было (3, 5). Данный препарат не вызывает местного раздражения и очагового некроза тканей, что представляет несомненное преимущество при введении препарата в триггерные зоны.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью изучения эффективности различных лечебных комплексов проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Обследованные 94 пациента распределялись по группам с помощью генератора случайных чисел, при этом в группах не отмечалось су-

щественных различий по профессиональному составу, возрасту, сопутствующей патологии, которые могли влиять на исход заболевания.

Критерием включения являлось наличие болевого люмбоишиалгического синдрома, сопровождающегося формированием миофасциальных триггерных зон. Критериями исключения являлись: непереносимость мелоксикама, наличие «аспириновой триады», язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, клинически значимые нарушения функции печени или почек, а также беременность и кормление грудью.

Продолжительность болевого анамнеза, а также обострения люмбалгии и люмбоишиалгии в исследуемых группах были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) (таблица 1).

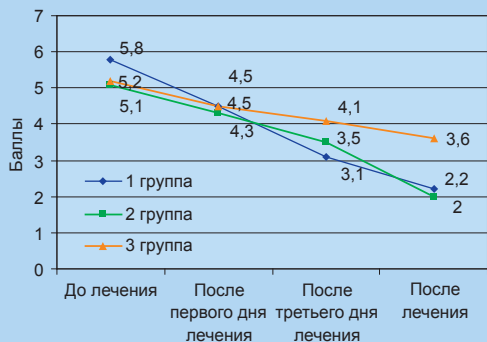
В I группу (основную) было включено 45 пациентов, которым вводился Мовалис® в триггерные точки по 15 мг/1,5 мл ежедневно в течение 3 суток с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 суток. Наиболее часто триггерные зоны локализовались у гребня подвздошной кости (место прикрепления средней ягодичной мышцы), в проекции крестцово-подвздошного сочленения, паравертебрально. Во II группе (28 человек) пациентам проводилось внутримышечное введение Мовалис по 15 мг/1,5 мл (1 ампула) ежедневно в течение 3 суток с последующим назначением таблетированной формы 15 мг ежедневно в течение 20 суток. В III группу (контрольную) было включен 21 пациент, которые не принимали Мовалис® и/или другие нестероидные противовоспалительные препараты. Все больные также получали массаж пояснично-крестцовой области, лечебную физкультуру по стандартным методикам.

Оценка эффективности лечения проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (Quadruple Visual Analogue Scale), шкале пятибалльной оценки вертебро-неврологической

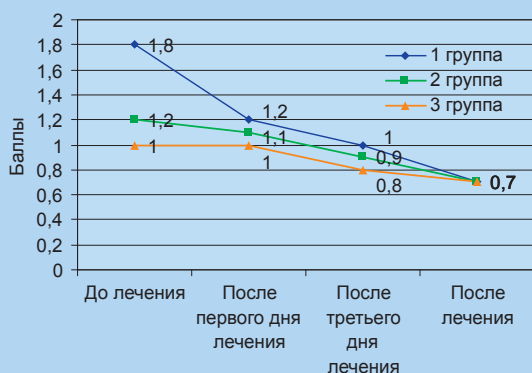


**Таблица 1. Продолжительность болевого синдрома в изучаемых группах**

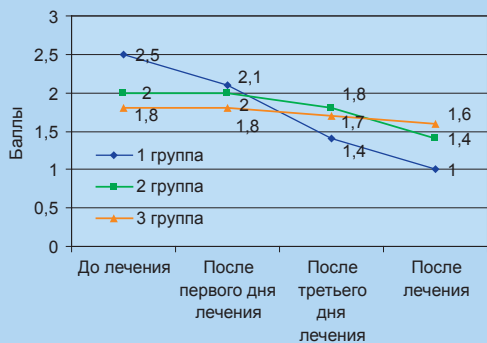
Группы	Длительность боли в пояснице (лет)	Длительность люмбоишиалгии (лет)	Длительность обострений (мес.)
I группа	12,4 ± 1,6	4,1 ± 0,8	1,4 ± 0,2
II группа	12,3 ± 2,4	4,5 ± 1,2	1,4 ± 0,2
III группа	12,9 ± 1,9	5,6 ± 1,8	1,7 ± 0,3



**Рисунок 1. Динамика болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале**



**Рисунок 2. Динамика объема движений**



**Рисунок 3. Динамика нейродистрофического синдрома**

симптоматики (4). Динамика самочувствия больных оценивалась до лечения, после первого и третьего дня и после завершения курса лечения. До и после лечения использовался Освестровский опросник нарушений жизнедеятельности при болях в нижней части спины (по J. Fairbank, 1980), а также опросник Мак-Гилла. Для изучения функционального состояния нервов был использован метод стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ). Исследование проводилось по общепринятой методике на аппарате «Нейрон-Спектр-4» («Нейрософт» г. Иваново). Анализировались показатели М-ответа и скорость проведения импульса (СПИ) до и после лечения.

Обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Primer of Biostatistics 4.03 («БИОСТАТ») общепринятыми методами вариационной статистики.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

По визуально-аналоговой шкале начальный уровень выраженности болевого синдрома был сопоставим в группах, хотя в I группе был несущественно выше. Достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома отмечено с первого дня лечения в I и II группах ( $p < 0,05$ ). Более выраженный анальгетический эффект отмечался после третьей инъекции Мовалиса в триггерные зоны по сравнению с внутримышечным введением. Улучшение в III группе отмечено с третьего дня лечения. К концу курса лечения показатели выраженности болевого синдрома в I и II группах выровнялись (рисунок 1), имея достоверные различия в сравнении с III группой.

Оценка состояния пациентов по шкале пятибалльной оценки неврологической симптоматики, по объему движений и нейродистрофическому синдрому выявила положительную динамику во всех группах. Существенное улучшение показателей объема движений отмечалось в I группе уже с первого дня лечения, во II и III группах с третьего дня лечения ( $p < 0,05$ ) (рисунок 2), хотя изначально в I группе уровень ограничения движений и показатель нейродистрофического синдрома были выше, чем во II и III ( $p < 0,05$ ). К концу лечения улучшение

объема движений было более выражено в I группе.

После завершения курса лечения снижение показателей выраженности нейродистрофического (миофасциального) синдрома в I группе имели достоверные отличия ( $1 \pm 0,1$ ) ( $p > 0,05$ ), а во II ( $1,4 \pm 0,2$ ) и III ( $1,6 \pm 0,3$ ) группах наблюдалась тенденция к уменьшению степени нейродистрофических проявлений (рисунок 3).

Положительная динамика по показателю «корешковый синдром» отмечена в I и II группе с третьего дня лечения ( $p < 0,05$ ). В III группе достоверной разницы до и после лечения не выявлено ( $p > 0,05$ ). Динамики по сколиозу не отмечено ни в одной из групп ( $p > 0,05$ ).

При оценке эффективности лечения по Мак-Гилловскому опроснику, детализирующему интенсивность и характер болевых ощущений, выявлено, что сумма рангов и число слов-дескрипторов в группах до лечения сопоставимы. Достоверное улучшение по сумме рангов отмечается во всех группах, но во II группе ( $8,6 \pm 1,7$ ) оно более выражено, чем в I ( $17,8 \pm 2,3$ ) и III ( $17,3 \pm 2,6$ ). По количеству слов-дескрипторов достоверное улучшение наблюдается в I ( $8,9 \pm 1$ ) и более во II группе ( $5,5 \pm 1$ ).

При оценке эффективности лечения по Освестровскому опроснику, оценивающему качество жизни пациентов, получены достоверные различия во всех группах ( $p < 0,05$ ). Улучшение отмечено во всех 3 группах, но более выражено в I группе ( $42,0 \pm 2,6$ ) до и ( $28,1 \pm 2,7$ ) после лечения ( $p < 0,01$ ). Менее выражено улучшение во II группе до и после лечения ( $30,1 \pm 2,4$  и  $19,6 \pm 2$  соответственно) и в III – до ( $31,6 \pm 3,6$ ) и после ( $23,4 \pm 3,3$ ) лечения.

При проведении электронейромиографии анализировались показатели М-ответа и скорость проведения импульса (СПИ). У 38 (84,4%) человек в I группе, 26 (92,9%) человек во II и 16 в III группе (76,2%) были обнаружены изменения: при исследовании мышц ног снижение амплитуды ЭМГ и единичные потенциалы фасцикуляций, а также снижение СПИ и увеличение латентного периода М-ответа. Положительная динамика – повышение СПИ и уменьшение латентности М-ответа отмечалась у 20 больных

**Таблица 2. Оценка эффективности лечения по Мак-Гилловскому опроснику**

Группы	Сумма рангов		Число слов-дескрипторов	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I группа	$31,1 \pm 2,2$	$17,8 \pm 2,3^*$	$13,8 \pm 0,8$	$8,9 \pm 1^*$
II группа	$29 \pm 2,8$	$8,6 \pm 1,7^*$	$13,4 \pm 1,1$	$5,5 \pm 1^*$
III группа	$24,2 \pm 2,6$	$17,3 \pm 2,6^*$	$12,2 \pm 1,1$	$10 \pm 1,1$

Примечание: \* статистически значимые различия между показателями по дням лечения в группе ( $p < 0,05$ ).

# МОВАЛИС 15

МЕЛОКСИКАМ



таблетки 15 мг

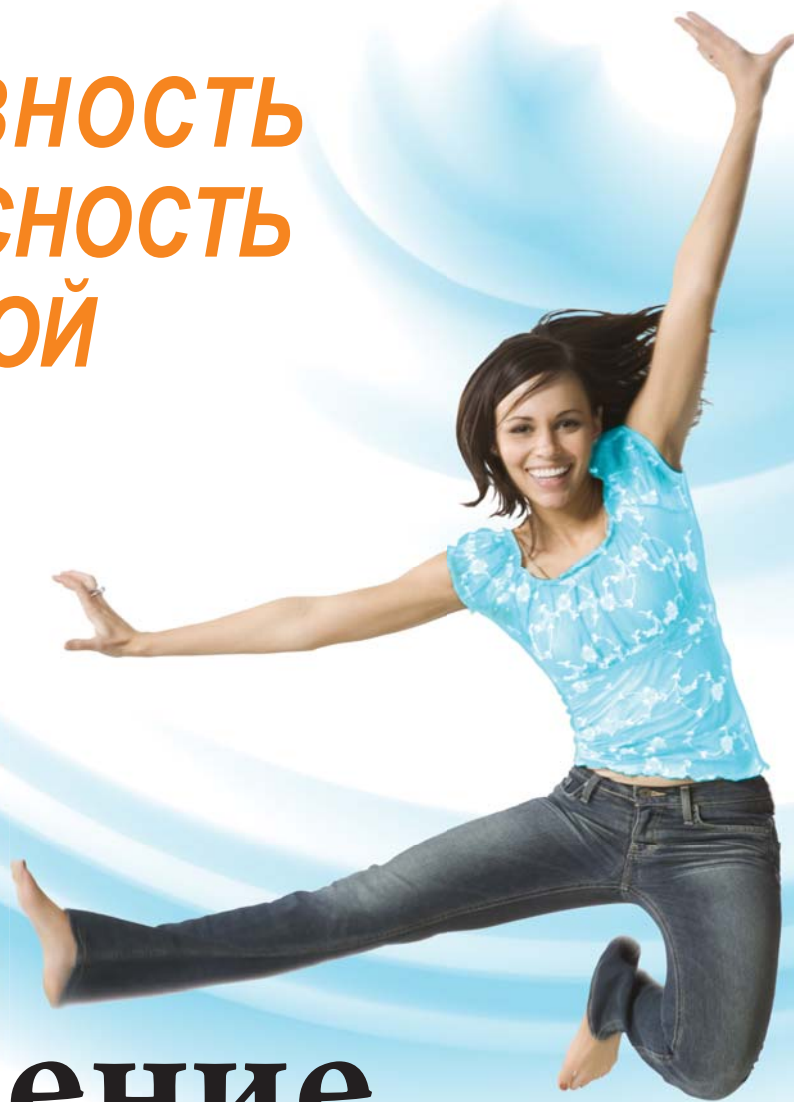


суппозитории 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
И БЕЗОПАСНОСТЬ  
ДЛИТЕЛЬНОЙ  
ТЕРАПИИ**



**Движение**



**без боли**

**Таблица 3. Эффективность лечения больных с люмбоишиалгическим синдромом**

Группы	Улучшение		Незначительное улучшение		Без динамики		Ухудшение		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа	34	75,6	10	22,2	1	2,2	0	0	45	100
II группа	18	64,3	7	25	3	10,7	0	0	28	100
III группа	7	33,3	9	42,9	4	19	1	4,8	21	100

(44,4%) в I группе, 7 (25,0%) во II и 9 (42,9%) в III группах. Динамики СПИ и М-ответа не наблюдалось у 6 больных (13,3%) в I группе, 9 (32,1%) и 6 (28,6%) во II и III группах соответственно. Отрицательная динамика, т.е. снижение СПИ и увеличение латентного периода М-ответа, отмечена у 1 больного (2,2%) в I группе, у 2 (7,1%) во II и 3 (14,3%) в III группах.

В понятие «улучшение» была включена положительная динамика неврологической симптоматики, улучшение по ВАШ, Мак-Гилловскому и Освестровскому опросникам. Более высокий эффект от лечения отмечен в I группе (75,6%), затем во II группе (64,3%), в III всего лишь в 33,3% случаев (таблица 3). «Незначительное улучшение» – улучшение по ВАШ, Мак-Гилловскому и Освестровскому опросникам, но отсутствие неврологической динамики. Незначительное улучшение в I и II группах одинаково (22,2% и 25% соответственно), оно более выражено в III группе (42,9%). Отсутствие динамики по опросникам и неврологической симптоматике после проведенного курса лечения чаще имело место во II и III группах (10,7% и 19% соответственно), реже

в I – (2,2%). В III группе в одном случае (4,8%) отмечена отрицательная неврологическая динамика, что потребовало корректировки и продолжении лечения.

При ведении Мовалиса как в триггерные зоны, так и внутримышечно не было отмечено местных побочных явлений. В I группе у 2 (4,4%) больных отмечалось повышение артериального давления. Диспепсические расстройства – у 2 (4,4%). В одном случае (2,2%) отмечено появление головной боли после первой блокады Мовалисом, тем не менее лечение было продолжено и впоследствии головные боли у больной не повторялись.

Во II группе: повышение артериального давления у 2 (7,1%) больных, диспепсические расстройства – у 2 (7,1%). В одном случае (3,6%) зарегистрировано обострение хронического эрозивного гастрита.


В III группе в одном случае наблюдались спонтанная головная боль и тошнота.

Таким образом, улучшение субъективных показателей и результатов клинико-инструментального обследования после проведенного курса

лечения в I группе составило 75,6%, во II группе – 64,3%, в III группе – 33,3%. При этом более выраженный анальгезирующий эффект отмечался после 3-й инъекции Мовалиса в триггерные зоны, но к окончанию курса лечения эффективность, оцениваемая по визуально-аналоговой шкале, в обеих группах была сопоставима.

## ВЫВОДЫ

При введении Мовалиса как в триггерные зоны, так и внутримышечно не было отмечено местных побочных явлений. Количество больных с диспепсическими расстройствами и кратковременным повышением артериального давления были сопоставимы в I и II группах.

Эффективность лечения после проведенного курса по показателям визуально-аналоговой шкалы, Освестровского опросника и пятибалльной шкалы оценки вертебро-неврологической симптоматики была выше среди пациентов I группы, которым Мовалис® вводился в триггерные зоны пояснично-крестцовой области (75,6%), по сравнению с группой больных получавших Мовалис® внутримышечно (64,3%). При этом анальгетический эффект после 3-кратной инъекции Мовалиса в триггерные зоны был более выраженным, чем при внутримышечном введении, что позволяет получить анальгетический эффект в более ранние сроки. 

## Литература

- Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В. Мелоксикам в лечении люмбоишиалгического синдрома // Патогенез. 2005; том 3, №1, с. 59.
- Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. Актуальные вопросы острой и хронической боли / Тезисы докладов. Часть 1. Самара, 2005, 28-30 июня.
- Андреев А.В., Громова О.А., Скоропец А.А. Применение миокалловых блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования // Русский медицинский журнал. 2002; том 10, № 21: с. 1-4.
- Бадюкин В.В. Переносимость и безопасность мелоксикама // Русский медицинский журнал. 2007; том 15, № 26 (307): 2037-2041.
- Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: под ред. А.Н. Беловой, О.И. Щепетовой. М.: Антидор. 2002; с. 440.
- Одинак М.М., Емелин А.Ю. Применение Мовалиса в лечении дорсопатий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004; 104: 12: 29-32.
- Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи): руководство. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ. 2007; с. 172.
- Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертебро-неврология). Казань, 1997.
- Симонс Д.Г., Трэвелл Ж.Г., Симонс Л.С. Миофасциальные боли и дисфункции: Руководство по триггерным точкам. В 2 т. / Пер. с англ. 2-е изд., переработанное и дополненное. М.: Медицина, 2005; с. 1192.
- Широков В.А. Диагностический алгоритм при боли в области плечевого пояса // Вертебро-неврология. 2002; № 1-2, с. 111-114.
- Широков В.А., Юн О.П., Бахтерева Е.В. Эффективность локальной инъекционной терапии препаратом миокалм при миофасциальных болевых синдромах шейно-плечевой области // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109, 6: 78-81.
- Borenstein D.G. George Washington University Medical Center, Washington, DC 20006, USA. Epidemiology, etiology, diagnostic evaluation, and treatment of low back pain // Curr Opin Rheumatol. 1999, march 1; 11 (2): 151-157.
- Bosch H., Sigmund R., Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: comparison with intramuscular and oral piroxicam // Curr. Med. Res. Opinion. 1997; 14(1): 29-38.
- Colberg K., Netting M., Sigmund R. et al. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago // Curr. Med. Res. Opinion. 1996; 13 (7): 363-377.
- Koes B.W., Tuijter M.W., Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain // BMJ. 2006; 332; 1430-1434.
- Andrew J. Cole M.D., Stanley A. Herring M.D. The low back pain. Handbook. A Guide for the Practicing Clinician. Second Edition Edited by.
- WHO. Department of noncommunicable disease management. Low back pain initiative. Geneva. 1999.
- Широков В.А., Юн О.П., Бахтерева Е.В. Эффективность локальной инъекционной терапии препаратом миокалм при миофасциальных болевых синдромах шейно-плечевой области // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109; 6: 78-81.



# Календарь мероприятий на 2010 год

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

3 ФЕВРАЛЯ

## **Современные возможности диагностики и лечения неврологических заболеваний**

Руководитель: профессор **В.И. Шмырев**, главный невролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

25-26 ФЕВРАЛЯ

## **Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы. II Всероссийская видеоконференция**

Руководители: профессор **С.П. Даренков**, главный уролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии РГМУ им. Н.И. Пирогова, профессор **Д.Ю. Пушкарь**, главный уролог МЗиСР РФ, заведующий кафедрой урологии МГМСУ

3 МАРТА

## **Совершенствование организации оказания специализированной акушерской помощи (на основе «Порядка оказания медицинской помощи женщинам вне и во время беременности»)**

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

17 МАРТА

## **Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний молочной железы**

Руководитель: академик РАН и РАМН **М.И. Давыдов**, президент РАМН, главный онколог ГМУ УД Президента РФ, директор ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

31 МАРТА

## **Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины**

Руководители: профессор **А.С. Лопатин**, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; член-корреспондент РАМН **Г.З. Пискунов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

14 АПРЕЛЯ

## **Новые подходы к лечению психических заболеваний**

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

21 АПРЕЛЯ

## **Перинатальная патология у детей, связанная с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом во время беременности и родов**

Руководитель: профессор **А.С. Петрухин**, заведующий кафедрой нервных болезней педиатрического факультета РГМУ

28 АПРЕЛЯ

## **Современные аспекты диагностики и лечения аллергических заболеваний**

Руководитель: профессор **Л.А. Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УД Президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии РМАПО Росздрава

19 МАЯ

## **Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза**

Руководитель: профессор **С.А. Чорбинская**, главный специалист по семейной медицине и гериатрии ГМУ УД Президента РФ, заместитель директора по учебной работе, заведующая кафедрой семейной медицины УНМЦ УД Президента РФ

26 МАЯ

## **Сердечная недостаточность. Школа ВНОК**

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

2 ИЮНЯ

## **Современные принципы диагностики, лечения и реабилитации женщин с доброкачественными опухолями внутренних половых органов**

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

9 ИЮНЯ

## **Новое в диагностике, лечении и профилактике гепатитов**

Руководитель: академик РАМН **Н.А. Мухин**, заместитель главного терапевта ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой терапии и профессиональных заболеваний ММА им. И.М. Сеченова

23 ИЮНЯ

## **Диагностика, лечение и профилактика гинекологических заболеваний**

Руководитель: профессор **В.Н. Прилепская**, заместитель директора по научной работе ГУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова

Т.Г. ВОЗНЕСЕНСКАЯ  
ММА им. И.М. Сеченова

# Особенности депрессивных расстройств и их лечение в неврологической практике

*Депрессивные расстройства, наблюдающиеся у неврологических больных, имеют особенности клинической картины и течения. Наиболее часто в неврологической практике наблюдается легкая или умеренная степень депрессивных расстройств и субсиндромальные депрессии (2, 8, 9).*

**Д**

ля диагностирования депрессии следует использовать диагностические критерии по МКБ-10 (таблица).

При легком депрессивном эпизоде основные проявления депрессии выражены слабо, обычно присутствуют не более двух дополнительных симптомов. В клинической картине может доминировать один моносимптом – повышенная утомляемость, снижение энергии, нарушения сна или аппетита. Депрессивные проявления могут быть замаскированы тревожными, болевыми, вегетативными жалобами, особенно это характерно для лиц пожилого возраста. Обычно при легкой депрессии наблюдается минимальное снижение социального функционирования.

При депрессии средней тяжести должны присутствовать 2 основных и 3 или 4 дополнительных сим-

птома, они выражены умеренно, при этом более отчетливо определяются затруднения в социальном и профессиональном функционировании.

Депрессию легкой или умеренной степени тяжести нередко обозначают как «малую» депрессию.

Особого внимания заслуживает субсиндромальная депрессия, весьма распространенная в неврологической практике (16). Субсиндромальная депрессия в 50% случаев в течение двух лет переходит в клинически выраженную депрессию. L.L. Judd определяет субсиндромальную депрессию как любые 2 или более одновременно существующих симптома депрессии, длительно или постоянно присутствующие в течение хотя бы двух недель, приводящие к нарушению социального функционирования и не соответствующие критериям малой или большой депрессии или дистимии, т.е. не подпадающие под диагностические критерии МКБ-10 или DSM-IV (15). В данном определении существенно, что для выделения субсиндромальной депрессии не требуется обязательно присутствия основных депрессивных симптомов – пониженного печального настроения, снижения

или утраты интересов и возможности получать удовольствие.

По типу течения неврологи чаще встречаются с единичными депрессивными эпизодами, рекуррентной депрессией и хронической депрессией (дистимией).

Депрессивные расстройства, как правило, характеризуется не только преобладанием «малых» депрессий, но и рядом клинических особенностей:

- более выраженными соматическими жалобами, среди которых преобладают жалобы на различные болевые синдромы (варианты маскированной депрессии);
- ипохондрической фиксацией на соматических проявлениях;
- преобладанием жалоб тревожного и астенического характера.

Генез депрессивных расстройств в ряде случаев может быть связан со структурно-функциональными повреждениями головного мозга, специфичными для того или иного неврологического заболевания. Депрессивные расстройства могут быть психологической реакцией на инвалидизацию, связанную с неврологическим заболеванием.

Одной из важнейших проблем в неврологической практике является соотношение хронических болевых синдромов и депрессивных расстройств. Депрессивные расстройства при хронических болевых синдромах наблюдаются очень часто (2, 3, 4, 8, 14). Ряд исследователей утверждают, что любой хронический болевой синдром сопровождается той или иной степенью депрессии. По данным D.A. Fishbain, J.M. Romano, S. Verma, M. Pappagallo,

**Таблица. Диагностические признаки депрессии по МКБ-10**

Основные	Дополнительные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пониженное или печальное настроение;</li> <li>• снижение интересов или утрата чувства удовольствия;</li> <li>• снижение энергии и повышенная утомляемость.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• нарушения сна; заниженная самооценка и отсутствие уверенности в себе;</li> <li>• чувство вины;</li> <li>• трудности сосредоточения;</li> <li>• возбуждение или заторможенность движения и речи; расстройства аппетита;</li> <li>• суицидальные мысли или действия.</li> </ul>

представленность депрессивных синдромов у пациентов с хронической болью колеблется в пределах от 10% до 100% (3, 14, 17, 18, 23). Такая значительная вариабельность выявляемости депрессии при хронической боли связана с тем, что ряд исследователей учитывают депрессивные расстройства любой степени выраженности, тогда как другие, напротив, фиксируют лишь случаи «большой» депрессии. (11, 17). По мнению большинства авторов, депрессия чаще является следствием хронической боли, чем основной причиной хронического болевого синдрома.

Частая сочетаемость хронической боли с депрессией вполне объяснима. Длительно существующая боль, принося страдания и ограничивая повседневные возможности больного, может стать причиной формирования депрессивных расстройств. Обычно это происходит у пациентов, предрасположенных к развитию депрессивных расстройств и/или имевших в анамнезе депрессивные эпизоды. Присоединяющаяся к боли депрессия всегда усиливает ее и способствует ее хронификации.

Возможны и противоположные причинно-следственные отношения, при которых депрессия является основной причиной болевого синдрома. Это наблюдается при соматизированных депрессиях, при которых боль может служить клинической «маской» депрессии. По данным А.Б. Смулевича, стойкие идиопатические алгии являются одной из наиболее распространенных в общемедицинской практике «масок» депрессии (9). В любом из перечисленных случаев сосуществующие боль и депрессия всегда усугубляют клинические проявления друг друга, формируя типичный порочный круг боль–депрессия–боль–депрессия.

Частая сочетаемость депрессии и хронического болевого синдрома объясняется наличием общих патофизиологических механизмов депрессии и хронической боли (2, 3, 4, 8, 20, 21). Преимущественное значение в патогенезе депрессии имеют дефицит норадреналина и серотонина. Нисходящие норадре-

нергические и серотонинергические пути являются частью антиноцицептивных (противоболевых) систем и активно включены в контроль боли. Их дисфункция, наблюдающаяся при депрессии, является одним из механизмов формирования хронических болей.


В патогенезе депрессии в последнее время широко обсуждается хронический стресс с длительной гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и его роль в нарушении нейрональной пластичности (21, 19, 24). Многочисленные данные нейровизуализационных исследований при депрессии свидетельствуют о структурных и функциональных изменениях в префронтальной коре, амигдале и гиппокампе. По мнению S. Stahl, изменения в амигдале и гиппокампе играют одну из решающих ролей в формировании и одновременном присутствии как симптомов депрессии, тревоги, так и хронической боли (21). В настоящее время все больше внимания уделяется нейрокининовой теории депрессии. Предполагается, что важную роль в патогенезе депрессии играет нарушение метаболизма субстанции-P и повышение активности рецепторов нейрокина-1 в области амигдалы. При этом очевидна и их роль в формировании хронической боли (20, 21).

При хронических болевых синдромах могут иметь место типичные проявления депрессии в виде очевидно сниженного настроения, апатии, тоски, чувства вины, утраты прежних интересов и возможности получать удовольствие, пессимистической оценки себя, своего будущего и окружающего мира, суицидальные мысли. Однако гораздо чаще при хронических болевых синдромах наблюдается скрытая, соматизированная депрессия (2, 8, 9). Общим признаком соматизированных депрессий является наличие многочисленных соматических симптомов, которые выступают на первый план, перекрывая по степени выраженности аффективные депрессивные расстройства.

Соматизированные депрессии часто носят хронический затяжной характер. Хроническую невротиче-

скую неглубокую депрессию, длящуюся более двух лет, называют дистимией. Именно при дистимией на первый план в клинической картине часто выходят хронические болевые синдромы различной локализации.

Хроническая боль, при которой депрессия является основным симптомообразующим фактором, имеет свои особенности (2). Диагностические исследования не выявляют органических причин болевого синдрома. Хроническая боль носит постоянный или рецидивирующий характер. Если боль непостоянна, а возникает лишь эпизодически, ее возможно отнести к хронической, если болевые эпизоды наблюдаются не реже 15 дней в месяц, что прослеживается более 3 месяцев подряд. Характерна сенестопатическая окраска боли. Хронические болевые синдромы обычно имеют не одну локализацию. Так у больного с хроническими головными болями могут выявляться боли в пояснице, суставах или периодические боли во всем теле. Боль может менять свою локализацию и характер, мигрировать по всему телу. У пациентов определяется несовершенство психологических защит и стратегий преодоления боли. Пациенты катастрофизируют свой болевой синдром, фиксируют на нем внимание, постоянно требуют посторонней помощи, соблюдают строгий постельный режим, ограничивают повседневную активность, злоупотребляют анальгетическими препаратами. Другими словами, преобладают пассивные, неадаптивные стратегии преодоления боли. Жизнь самого пациента и его семьи становится полностью подчиненной его боли. Болевой синдром приводит к изменению жизненных стереотипов, ограничению социальных контактов, переходу на инвалидность, постоянному обращению за медицинской помощью. В анамнезе нередко выявляются эпизоды длительных болей у близких родственников с аналогичным болевым поведением.

Таким образом, чтобы считать хронический болевой синдром проявлением соматизированной депрессии, необходимо: 

- отсутствие органического заболевания, которое может объяснить хроническую боль;

- специфика самого болевого синдрома, которая свидетельствует о его психогенном характере;

- выявление клинических признаков депрессивного расстройства.

Следующие клинические формы хронических болевых синдромов нельзя считать проявлением соматизированной депрессии. Однако депрессия играет особую роль в их происхождении. Это хронические ежедневные головные боли, фибромиалгия, хронические мышечно-скелетные боли в спине.

Хронические ежедневные головные боли наблюдаются в 4-5% популяции. Понятие «хроническая ежедневная головная боль» используют как собирательный термин, объединяющий любые формы первичной головной боли, длящиеся более 4 часов в день и возникающие чаще 15 дней в месяц. В основном они представлены хроническими мигренями и хроническими головными болями напряжения. Первостепенную роль в трансформации мигрени и эпизодической головной боли напряжения в хронические формы играет присоединяющаяся депрессия.

При фибромиалгии боли носят упорный монотонный характер, специфическую локализацию, имеют среднюю интенсивность, могут сопровождаться мышечной скованностью. Депрессия является практически облигатным признаком фибромиалгии и играет лидирующую роль в клиническом симптомообразовании.

Боль в нижней части спины – одна из самых частых причин инвалидизации лиц трудоспособного возраста. У 10-15% пациентов острые боли в спине трансформируются в хронические под влиянием комплекса факторов: физиологических, психологических и социальных. Особую роль в хронификации боли играет депрессия (2, 3, 22, 23). Присутствие депрессивных расстройств значительно увеличивает риск развития хронических мышечно-скелетных болей. По данным Sullivan и соавт., представленность большой де-

прессии у пациентов с хроническими болями в нижней части спины в 3-4 раза выше, чем в общей популяции (22). Пациенты с хронической болью и депрессией имеют большую интенсивность боли, чаще используют пассивные стратегии преодоления боли, у них наблюдается более низкая самооценка и значительное снижение качества жизни (5).

При выявлении депрессивного расстройства прежде всего следует определить: может ли невролог самостоятельно проводить лечение, или ему следует передать больного психиатру. Наблюдение психиатра необходимо в случаях, если депрессивный эпизод сопровождается суицидальными мыслями или попытками; если имеет место тяжелая степень депрессии с психотическими чертами; если депрессия резистентна к первому адекватному курсу терапии с применением современных антидепрессантов; если диагностировано биполярное депрессивное расстройство. Неврологи могут лечить только малые депрессии (легкие и умеренные по степени тяжести), дистимии, субсиндромальные депрессивные состояния. Во всех случаях целесообразна оценка тяжести депрессии психиатром.

Лечение хронических болевых синдромов, даже если не выявляются очевидные признаки депрессивного состояния, может включать применение антидепрессантов. Эффективность антидепрессантов при хронических болевых синдромах достигает 75% (1, 2, 3, 8, 14, 22). Высокая эффективность антидепрессантов еще раз подтверждает патогенетическую общность хронической боли и депрессии. Анальгетический эффект антидепрессантов наступает быстрее, чем антидепрессивный и антитревожный клинические эффекты, что свидетельствует о том, что противоболевой эффект антидепрессантов достигается не только в связи с редукцией депрессивной и тревожной симптоматики. Антидепрессанты реализуют собственный анальгетический эффект в основном через активацию норадренергических и серотонинергических нисходящих антиноцицептивных

систем, нормализацию метаболизма субстанции-Р и активности рецепторов нейрокинина-1 (20, 21).

Антидепрессантами первого ряда в практике невролога и терапевта признаны антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам) и антидепрессанты третьего поколения с двойным действием – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН (венлафаксин, милнаципран и дулоксетин).

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) обладают оптимальным антидепрессивным, анксиолитическим и анальгетическим эффектами, но их применение ограничено из-за широкого спектра серьезных побочных эффектов и значительных лекарственных взаимодействий (2, 8, 9).

Новое поколение антидепрессантов из группы СИОЗСН по терапевтической эффективности не уступают ТЦА, а незначительность их побочных эффектов и лекарственных взаимодействий сопоставима с СИОЗС (2, 6, 7, 12, 13, 21). Первое объясняется воздействием СИОЗСН на обмен сразу двух моноаминов: как серотонина, так и норадреналина, а второе – их относительной селективностью с отсутствием воздействия на другие рецепторы. Двойное действие СИОЗСН лежит в основе их одновременно хорошей антидепрессивной, анксиолитической и анальгетической эффективности, а также способствует более быстрому наступлению клинического эффекта.

Наиболее широкая доказательная база по клинической эффективности лечения хронических болевых синдромов, в том числе ассоциированных с депрессией из препаратов СИОЗСН, имеется у дулоксетина (Симбалта®). Так, в плацебо-контролируемых исследованиях показана эффективность дулоксетина в лечении генерализованных болевых синдромов, хронических болей в нижней части спины и болевых синдромов при диабетической нейропатии (1, 2, 5, 6, 22). Важно, что антидепрессивное действие препаратов этого класса наступает



**Антидепрессант  
нового поколения**

**Мощный и Безопасный**

**Симбалта**  
эффективно избавляет  
от хронической боли  
при депрессии

**Сбалансированного  
ДВОЙНОГО действия**



**Симбалта<sup>®</sup>**  
дулоксетин

*исцеляет душу и боль уходит*

быстрее, обычно к концу первой недели терапии. Интенсивность боли в спине под влиянием дулоксетина достоверно уменьшается также на первой неделе терапии, при этом максимальный регресс боли обнаруживается на 2-3 неделе лечения. СИОЗСН высокоэффективны при лечении депрессии в сочетании с тревогой, что наиболее часто встречается в неврологической практике (2, 8, 9).

О.В. Воробьевой и Е.С. Акарачковой исследовалась эффективность дулоксетина у 25 больных с хроническими головными болями напряжения (1, 2). После 8 недель терапии в дозе 60 мг в сутки 61% пациентов полностью перестали испытывать головные боли. У 39% больных головная боль снизилась более чем в половину по интенсивности, исчезла потребность в приеме анальгетических препаратов. Наряду с этим достоверно снизились уровни депрессии и тревоги, повысилось качество жизни.

В работе Е.Г. Филатовой, А.Р. Артемченко было проведено исследование клинической эффективности дулоксетина в течение 8 недель в дозе 60 мг/сут у 23 пациентов с хроническими ежедневными головными болями (2). Группу составили пациенты с хронической мигренью 78,3% и хронической головной болью напряжения 21,7%. Прием дулоксетина привел к достоверному


снижению количества дней с головной болью в месяц, снижению интенсивности головной боли, а также уменьшению количества анальгетических препаратов. Одновременно отмечено достоверное снижение тревоги и нормализация сна.

А.Д. Соловьевой, А.В. Недоступом с соавторами исследовано 33 больных с хроническими психогенными кардиалгиями, которые были пролечены дулоксетином в дозе 60 мг/сут в течение 8 недель (1, 10). Проведенное исследование выявило достоверное уменьшение частоты и интенсивности болевого синдрома, увеличение порога ноцицептивного рефлекса, снижение выраженности тревожно-депрессивных расстройств и повышение качества жизни пациентов.

Нами совместно с А.Р. Леоновой и И.В. Кавериной было проведено исследование клинической эффективности дулоксетина у 30 пациентов с хроническими мышечно-скелетными болями в нижней части спины (5). Монотерапия дулоксетином в дозе 60 мг/сут проводилась в течение 6 недель. У 90% пациентов достоверно снизился уровень боли. При этом у 10% болевой синдром полностью купировался, а у 55% достигнуто значительное улучшение (интенсивность боли снизилась более чем на 50% по данным визуальной аналоговой шкалы). Снижение интенсивности боли подтверж-

дено положительной динамикой по данным болевого опросника Мак-Гилла, исчезновением антальгических поз и антальгических приемов, снижением напряженности и болезненности мышц при пальпации и повышением порога боли по данным альгометрии. Купирование болевого синдрома сопровождалось достоверным уменьшением тревожно-депрессивных расстройств, повышением качества жизни и качества сна.

Во всех приведенных работах побочные эффекты дулоксетина, проявлявшиеся в основном в виде тошноты и дневной сонливости, были незначительно выражены, проходили к концу первой недели терапии и не требовали ни коррекции дозы, ни отмены препарата.

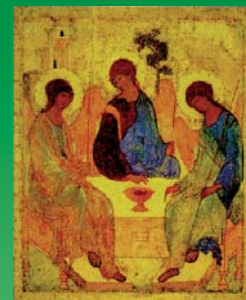
Таким образом, депрессивные расстройства широко распространены в неврологической практике. Их необходимо вовремя диагностировать и решать вопрос о направлении пациентов к психиатру или о самостоятельном их лечении с применением антидепрессантов и психотерапии. Предпочтительны препараты второго и третьего поколения – СИОЗС и СИОЗСН. Препараты двойного действия из группы СИОЗСН обладают большей клинической эффективностью, особенно если в структуре депрессивных расстройств имеет место хроническая боль. 

## Литература

- Акарачкова Е.С., Соловьева А.Д. Хроническая боль и депрессия: антидепрессанты в терапии хронической боли // Консилиум Медикум. 2008; том 10, № 2: с. 67-69.
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессии в неврологической практике. М.: МИА. 2007; 3 изд., с. 198.
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МедПресс. 1999; с. 372.
- Вознесенская Т.Г. Современные подходы к терапии хронической боли // Консилиум Медикум. Экстравыпуск. 2008; с. 7-10.
- Вознесенская Т.Г., Леонова А.Р., Каверина И.В. Хронические боли в нижней части спины. Опыт применения Симбалты // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; т. 107; № 7, с. 20-24.
- Воробьева О.В. Возможности антидепрессантов в лечении хронической боли // Фарматека. 2007; 12 (146): с. 92-97.
- Дробижев М.Ю. Синдромы дефицита моноаминов и выбор антидепрессанта (на модели дулоксетина) // Психиатрия и психофармакология. 2008; с. 28-33.
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов СПб., 1995, 565с.
- Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003; с. 432.
- Соловьева А.Д., Акарачкова Е.С., Торопина Г.Г., Недоступ А.В. Клинический опыт применения дулоксетина (Симбалты) в терапии хронических кардиалгий // Лечение нервных болезней. 2007; № 3 (22): с. 26-30.
- Burchhardt C.S., O'Reilly C.A. Weins A.N. et al. Assessing depression in fibromyalgia p-s // Arthritis Care Res. 1994; Vol 7, № 1: 35-39.
- Detke M.J. et al Duloxetine, 60mg jnce daily, for major depressive disorder // J. Clin Psychiatry. 2002. 63 (4): 308-315.
- Goldstein D.G., Yili Lu., Detke M.J. et al Duloxetine in the treatment of depression // J. Clin. Psychopharmacology. 2004; 24 (4): 389-399.
- Fishbain D.A., Gutler R., Rossomoff H.L. et al. Evidens-based data on pain relief with antidepressants // Ann Med. 2000; 32: 305-316.
- Judd L.L., Rapaport M.N., Paulus M.P. et al. Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder // J Clin Psychiatry. 1994; 555: 18-28.
- Kanner A.M. Depression in neurological disorders. The Lundbeck Institute. 2005; 161.
- Pappagallo M. The neurological Basis of pain. McGraw-Hill MPD. 2005; 527- 544.
- Romano J.M., Turner J.A. Chronic pain and depression. Psychol Bull. 1985; 97: 18-34.
- Shakesby A.C. et al. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antide pressant agents // J. Neurosci. 2002; 22: 3638-3644.
- Schwarz M.J., Ackenheil M. The role of substance P in depression // In Dialogues in clinical neuroscience. 2002; Vol. 4, No 1: 21-29.
- Stahl S.M. Essential Psychopharmacology of depression and Bipolar disorder // Cambridge university press. 2000; 175.
- Sullivan M. et al. The treatment of depression in chronic low back pain-review and recommendations // Pain. 1992; № 50: 5-13.
- Verma S., Gallagher R.H. Evaluating and treating co-morbid pain and depression // Int.Rev. of Psychiatry. 2000; Vol.12. Issue 2; 103-115.
- Wayne Drevets C. Neuroplasticity in mood disorders in Dialogues in clinical neuroscience // Neuroplasticity. 2004; V. 6. (2): 199-216.



# XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



12–16 апреля 2010 года • Москва

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Министерство образования и науки Российской Федерации  
Российская академия наук  
Российская академия медицинских наук  
Российская медицинская академия последиplomного образования  
Фонд «Здоровье»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи  
■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и пожилые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (атеросклероз)
- Пульмонология
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология
- Дерматология
- Стоматология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гепатология)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Инфекционные болезни
- Неврология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология
- Стоматология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 09	30. 12. 09
Тезисы	01. 09. 09	15. 12. 09
Конкурсные работы	01. 09. 09	18. 01. 10
Регистрационные карты	01. 09. 09	05. 04. 10
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 09	12. 03. 10

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

О.В. ВОРОБЬЕВА,  
профессор  
ММА им. И.М.Сеченова

# Диагностика и терапия панических расстройств

*30-летняя недавно разведенная женщина жалуется на ежедневные эпизоды ощущения тяжести в левой половине грудной клетки, «зажатие», переходящее в чувство острой боли в сердце («сильнейшее зажатие»), сопровождающееся ощущением сильнейшего сердцебиения, нехватки воздуха, потливостью, резкой общей слабостью, дрожью. В момент сильных приступов «наваливается ощущение близкой смерти», в эти моменты не может совладать с собой, всегда вызывает СМП. Пациентка крайне напугана своим состоянием, предполагает, что у нее может быть стенокардия. Пациентка сообщает, что из-за болезни стала уклоняться от профессиональных и семейных обязанностей, утратила присущую ей ранее энергетику, стала плохо спать. Она не принимала никаких лекарств, отрицает прием алкоголя, продуктов, содержащих кофеин, наркотических веществ. Соматический статус больной в норме. Как следует лечить такую пациентку?*

имеющих кардиальные нарушения, выше, чем в общей популяции (приблизительно 9-10%). Близкие соотношения имеет паника и респираторные заболевания.

## ДИАГНОСТИКА

Спонтанно повторяющиеся панические приступы – основное проявление заболевания. Диагностика панической атаки не вызывает затруднений. Приступ развивается быстро, обычно без симптомов предвестников. Большинство пациентов описывают пугающие соматические симптомы: внезапно начавшееся сердцебиение, удушье, боли в груди, жар, озноб, головокружение, сильная слабость и многие другие. Именно соматические симптомы заставляют пациента искать помощи у врача в общесоматической практике. Чаще всего основные симптомы атаки пациенты связывают с кардиальной патологией, что побуждает их после первых атак обращаться к кардиологу. Соматические симптомы сопровождаются тревогой, которая может варьировать в широких пределах от выраженного аффекта паники до ощущения внутреннего напряжения. Аффект страха иногда достигает степени ужаса, сопровождается психомоторным возбуждением вплоть до акатизии. Пациент не находит себе места, не может сидеть, лежать, пытается прибегнуть к помощи окружающих, вызывает СМП. Некоторые пациенты, напротив, отрицают наличие какой-либо тревоги в момент пароксизма и отчитываются только об ощущении внутреннего напряжения (эквива-

лент тревоги). В последнем случае, когда на первый план выступает вегетативная составляющая, говорят о «нестраховой» ПА или о «панике без паники». Другие страховые феномены (страх смерти, страх потери контроля) практически не встречаются в структуре «нестраховых» атак.

В то же время «нестраховые» атаки, так же как и типичные атаки, приводят к изменению поведения пациента сразу после испытанного первых атак. Поэтому в современных классификациях основополагающим для диагностики панического расстройства считается изменение поведения, связанное с атаками. Атаки, обедненные эмоциональными проявлениями, чаще встречаются в терапевтической и неврологической практике. Например, до 40% пациентов, наблюдаемых кардиологами с неишемическими кардиалгиями, имеют панические атаки (2). Высокая частота встречаемости «нестраховых» панических атак описана у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Кроме того, по мере повторяемости атак интенсивность страха уменьшается.

Приступ длится от 20 минут до 2 часов. Атака разрешается спонтанно или под воздействием лекарственных препаратов, не оставляя никаких следов, и не представляют реальной угрозы для жизни пациента.

Диагностические критерии панического расстройства (составленные на основе DSM-IV(3) и МКБ-10(4)) содержат следующие пункты. Повторяющиеся неожиданные

**Р**аспространенность панического расстройства (ПР) в общей популяции составляет 1,9%-3,6% (1). Приблизительно 6% лиц, первично обращающихся за медицинской помощью к врачам общей практики, имеют панические атаки (ПА). Обращаемость больных ПР к врачам различных специальностей сильно варьирует, оставаясь неизменно высокой в общесоматической практике, особенно в кардиологии и скорпомощной службе. Распространенность панического расстройства у пациентов,



панические атаки, описываемые пациентом как ограниченный период интенсивного страха или дискомфорта, сопровождающийся четырьмя (или более) из следующих симптомов, которые развиваются внезапно и достигают пика своей интенсивности в течение 10 минут:

- пульсация, сильное сердцебиение, учащенный пульс;
- потливость;
- озноб, тремор, ощущение внутренней дрожи;
- ощущение нехватки воздуха, одышка;
- затруднение дыхания, удушье;
- боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки;
- тошнота или абдоминальный дискомфорт;
- ощущение головокружения, неустойчивость, легкость в голове или предобморочное состояние;
- ощущение дереализации, деперсонализации;
- страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок;
- страх смерти;
- онемение или покалывание (парестезии) в конечностях;
- ощущение прохождения по телу волн жара или холода.

Панические атаки в течение месяца (или более) сопровождаются как минимум одним из следующих симптомов:

- постоянной озабоченностью по поводу повторения атак;
- беспокойством по поводу осложнений атак или их последствий (утрата контроля над собой, тяжелая органическая патология);
- значительными изменениями поведения, связанными с атаками.

Возникновение атак не обусловлено непосредственным действием каких-либо веществ или соматическими заболеваниями (аритмия, тиреотоксикоз, гипертонический криз, ишемическая болезнь сердца и т.д.), а также психическими заболеваниями (в частности, социальной фобией, специфической фобией, посттравматическим стрессовым расстройством и другими).

Паническое расстройство – нозологическая категория, диагностические критерии которого включают панические атаки, тревогу ожи-

дания повторения атак и ограничительное поведение. Кроме беспокойства о повторении панических атак (тревога ожидания) между атаками может наблюдаться нефокусируемая тревога. ПР имеет особый стереотип становления и развития симптоматики. Первые атаки оставляют неизгладимый след в памяти больного, что ведет к появлению синдрома тревоги «ожидания» приступа, который в свою очередь закрепляет повторяемость атак. Повторение атак в сходных ситуациях (транспорт, пребывание в толпе и т.д.) способствует формированию ограничительного поведения, т.е. избегания потенциально опасных для развития ПА мест и ситуаций. Тревога по поводу возможного развития атаки в определенном месте (ситуации) и избегание данного места (ситуации) определяется как агорафобия. Нарастание агорафобической симптоматики приводит к социальной дезадаптации пациента.

Из-за страха пациенты могут быть не в состоянии покинуть дом или оставаться в одиночестве. Несмотря на то что интенсивность тревоги и выраженность избежательного поведения могут быть различны, этот синдром наиболее дезадаптирует пациентов, а некоторых полностью «приковывает» к дому. ПР часто ассоциировано с развернутой агорафобией, развивающейся как осложнение ПР. Наличие агорафобии при ПР указывает на более тяжелое заболевание, худший прогноз и требует особой терапевтической тактики.

В период между ПА у подавляющего большинства больных наблюдается вегетативная дисфункция, при этом ее выраженность варьирует от минимальной, когда больные в межприступном периоде считают себя практически здоровыми, до максимальной, при которой больные затрудняются провести четкую границу между кризом и межкризовым состояни-

ем. Клинические проявления вегетативной дисфункции в межприступном периоде характеризуются полисистемностью и динамичностью (замена одного симптома на другой, спонтанное исчезновение симптома и вновь его появление). Симптомы вегетативной дисфункции межприступного периода во многом повторяют вегетативные симптомы приступа, но характеризуются меньшей степенью выраженности.

Паническое расстройство редко возникает изолированно. По мере развития ПР заболевание может осложняться появлением дополнительных симптомов тревоги, депрессии, нарушением сна, злоупотреблением лекарством. Свыше половины пациентов, страдающих ПР, имеют одно или более комор-

Среди представителей СИОЗС наиболее изучен антипанический эффект пароксетина (препарат Паксил). Паксил – первый антидепрессант из группы СИОЗС, который был одобрен в США и большинстве европейских стран для лечения панических атак. Эффект Паксила соответствует эффекту кломипрамина (16). Но Паксил развивает полноценный антипанический эффект ранее чем через 6 недель от начала приема и его переносимость существенно выше, о чем свидетельствует меньшее количество побочных эффектов и значительно меньшее число пациентов, отказывающихся от лечения.

бидных расстройств. Чаще всего с ПР сочетаются депрессия (23%), генерализованное тревожное расстройство (16%), социальная фобия или специфические фобии (15%). Хотя у трети пациентов отчетливая депрессивная симптоматика выявляется до манифестации ПА, частота коморбидной депрессии прогрессивно нарастает с давностью заболевания ПР. Многими исследователями доказано, что при сочетании ПР и депрессии оба расстройства проявляются в более тяжелой форме. ➡

### ФАКТОРЫ РИСКА

Большинство исследователей склонны считать, что ПР – мультифакториальное заболевание, обусловленное полигенной генетической компонентой и средовыми воздействиями. Монозиготные близнецы достоверно чаще заболевают ПР, чем дизиготные близнецы (5). Риск развития ПР значительно повышается у родственников первой степени родства больных паникой пробанда (6).

ПР может быть результатом избыточной сенситивности пулов нейронов, обеспечивающих чувство тревоги, например нейрональные связи префронтальной коры, инсулы, таламуса, миндалин и локуса корулеуса, в результате чего формируется уязвимость к стрессорным факторам (7). Приблизительно 80% пациентов с ПР сообщают о значимых для них стрессорных событиях, произошедших за год, предшествующий первой панической атаке.

### ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ПР – заболевание преимущественно молодых людей. Средний возраст начала – обычно 3-е десятилетие жизни (24-25 лет). Женщины в 2 раза чаще заболевают ПР, чем мужчины. Эта закономерность прослеживается по всему миру. Женское преобладание объясняется многими причинами, в частности культуральной приемлемостью избегательных реакций для женщин и различием копинг-стратегий у мужчин и женщин.

В большинстве национальных культур нормальным поведением женщины считается открытое


обсуждение собственных страхов и избегание множества ситуаций, вызывающих страх, в то время как от мужчин ожидается минимизация страха и преодоление его. Тенденция избегать ситуаций, вызывающих страх, снижается по мере усиления маскулинизации (сексуальная ролевая шкала) независимо от половой принадлежности. Эти факты подтверждают представления, что избегательное поведение (агорафобия) частично культурально детерминировано и наиболее жестко ассоциировано с личностными характеристиками. Кроме того, значительно больше мужчин по сравнению с женщинами используют для купирования тревоги и паники «собственные» медикаменты (алкоголь, никотин и субстанции с наркотическим эффектом). Использование данных субстанций культурально более приемлемо для мужчин, чем для женщин.

ПР имеет рекуррентное хроническое течение. Приблизительно 20% пациентов имеют хроническое течение (8). Ремиссия наблюдается приблизительно у 40% пациентов независимо от половой принадлежности. В то же время рекуррентные панико-ассоциированные симптомы чаще наблюдаются у женщин. Важно отметить, что наличие ремиссии не исключает обострений ПР в дальнейшем. Проспективных исследований, изучающих естественное течение заболевания и фармакологическое влияние на течение заболевания, проведено крайне мало. Katschnig и соавт. (1995), основываясь на четырехлетнем наблюдении более 400 пациен-

тов, завершивших курс фармакологического лечения, отметили, что у 31% наблюдается полная ремиссия, 24% испытывают эпизодические периоды ухудшения состояния, а 45% имеют персистирующие симптомы паники (9). Однако имеющиеся у пролеченных пациентов симптомы не обязательно полностью удовлетворяют критериям ПР, у многих из них наблюдаются субпороговые синдромы. Приблизительно у 1 пациента из 5 после лечения сохраняется социальная дезадаптация.

Лечение панического расстройства – крайне сложная и ответственная задача как для врача-специалиста, так и для врача общего профиля. Очень часто пациенты трактуют панические атаки (особенно в дебюте заболевания) как потенциально опасное для жизни заболевание. Это приводит к частым посещениям врача, консультациям у специалистов различного профиля, проведению многочисленных диагностических исследований, что в свою очередь может привести к представлению пациента о трудности диагностики его заболевания.

Неверные представления пациента о сути заболевания ведут к формированию ипохондрических идей, способствуют ухудшению течения болезни. Например, оценочная установка первой панической атаки является важным компонентом в развитии агорафобии. У пациентов с трактовкой первой панической атаки как катастрофического события быстрее развивается агорафобия по сравнению с теми, кто правильно понимает ПА как реакцию тревоги (10). Поэтому лечение ПР должно наряду со специфической фармако- или психотерапией обязательно включать элементы неспецифической, рациональной психотерапии: объяснение сути болезни, ее причины, возможностей терапии.

Лечение ПР включает купирование собственно ПА, предупреждение развития (контроль) ПА и воздействие на вторичные по отношению к панике синдромы (агорафобия, депрессия, тревога, ипохондрия и т. д.). 

**Инициальная доза Паксила составляет 10 мг/день, лекарство обычно принимается однократно утром с или без приема пищи. В случае развития дневной сонливости прием препарата следует перенести на вечернее время. Через несколько недель (2-4) оценивают эффективность Паксила и решают вопрос о необходимости увеличения дозы. В случае недостаточной эффективности повышают дозу на 10 мг/день в неделю. Максимально допустимая доза для лечения панических атак составляет 60 мг/день (однократный прием).**

# СВОБОДА ОТ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ



**ПАКСИЛ™**  
пароксетина гидрохлорид

**Краткая инструкция по применению препарата Паксил™:** Паксил™ (пароксетина гидрохлорид): Мощный и селективный ингибитор обратного захвата серотонина. **Показания:** Депрессия всех типов, обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, социальная фобия, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство. **Режим дозирования:** Препарат принимают 1 раз в день утром. Дозу повышают постепенно, на 10 мг/сут в течение 2-3 недель, до достижения адекватного клинического эффекта. **Депрессия:** Рекомендованная доза - 20 мг/сут. Максимальная доза - 50 мг/сут. **Обсессивно-компульсивное расстройство:** Начальная доза - 20 мг/сут. Рекомендованная доза - 40 мг/сут. Максимальная доза - 60 мг/сут. **Паническое расстройство:** Начальная доза - 10 мг/сут. Рекомендованная доза - 40 мг/сут. Максимальная доза - 60 мг/сут. **Социальная фобия:** Рекомендованная доза - 20 мг/сут. Максимальная доза - 50 мг/сут. **Генерализованное тревожное расстройство:** Рекомендованная доза - 20 мг/сут. Максимальная доза - 50 мг/сут. **Посттравматическое стрессовое расстройство:** Рекомендованная доза - 20 мг/сут. Максимальная доза - 50 мг/сут. Для пожилых пациентов максимальная доза - 40 мг/сут. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к пароксетину или другим компонентам препарата. Не следует применять с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), в течение 2 недель после их отмены, а также не следует назначать

ингибиторы МАО в течение 2 недель после отмены пароксетина. Нельзя назначать вместе с тиоридазином и с препаратами, содержащими триптофан. Беременность и лактация. **Предостережения:** С осторожностью следует применять при печеночной, почечной недостаточности, закрытоугольной глаукоме, гиперплазии простаты, патологии сердца, эпилепсии, при повышенном риске кровотечения. **Побочные эффекты:** Побочные эффекты при приеме пароксетина, как правило, умеренно выражены, не влияют на образ жизни пациентов и не требуют отмены препарата. Выраженность и частота побочных эффектов обычно уменьшаются с течением времени. К наиболее частым побочным эффектам относятся тошнота, сонливость, потливость, тремор, астения, сухость во рту, бессонница, сексуальные нарушения, головокружения, запор. Как и другие СИОЗС, вызывает транзиторное изменение артериального давления, обычно у пациентов с гипертонией и тревогой. Очень редко отмечают повышение уровня печеночных ферментов. Если повышение сохраняется длительно, следует прекратить прием пароксетина. При резкой отмене препарата возможно развитие головокружения, сенсорных нарушений, нарушений сна, возбуждения, тревоги. **Форма выпуска:** Таблетки 20 мг. Упаковки по 30 и 100 таблеток. **Регистрационное свидетельство:** П№0162238/01 от 27.05.2005 г.

**Пожалуйста, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению!**

Более подробную информацию можно получить в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: Россия, 121614, Москва, Бизнес-Парк «Крылатские Холмы», ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5, тел.: +7 (495) 777 89 00, факс: +7 (495) 777 89 01  
Дата выпуска рекламного материала: апрель 2009 г.

**gsk**  
ГласкоСмитКляйн

### КУПИРОВАНИЕ ПАНИЧЕСКИХ АТАК

Наиболее эффективными препаратами для купирования развившейся ПА являются бензодиазепины (11), из них более предпочтительны препараты быстрого действия с мощным седативным эффектом: диазепам, лоразепам. Используются средние терапевтические дозы. Возможно как пероральное, так и внутривенное введение препарата. Купирование атаки достигается спустя несколько минут (15-30) после введения лекарства. При отсутствии эффекта через 15-20 минут после первого введения препарата рекомендуется повторный прием лекарства в равнозначной или большей дозе. При повторном приеме лекарства более оправдано использовать внутривенный способ введения бензодиазепинов, поскольку анксиолитический эффект более выраженный и развивается быстрее. В частности, практически сразу после поступления диазепам в венозную кровь наблюдается выраженная седация. Эти эффекты не характерны для сопоставимых доз препарата при приеме внутрь.

### КОНТРОЛЬ ПАНИЧЕСКИХ АТАК

Пять классов препаратов в рандомизированных клинических исследованиях демонстрируют превосходство над плацебо у пациентов с ПР: трициклические антидепрессанты (ТЦА), обратимые ингибиторы MAO, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) и высокопотенциальные

бензодиазепины (12). В настоящее время селективные ингибиторы обратного захвата серотонина большинством исследователей и врачей-практиков признаны препаратами первой очереди выбора для лечения панического расстройства. Это положение базируется на несомненной антипанической эффективности и хорошей переносимости препаратов этой группы. Бесспорным достоинством СИОЗС является высокая эффективность в отношении агорафобии, превосходящая классические ТЦА. Конечно, как и любые антидепрессанты, они влияют на депрессивные расстройства.

Крайне сложно достоверно определить разницу в эффективности СИОЗС и других классов препаратов, поскольку недостаточно прямых сравнительных исследований СИОЗС с другими препаратами. Большинство наиболее доказательных метаанализов клинических исследований свидетельствуют об эквивалентной эффективности в целом препаратов класса СИОЗС и ТЦА. Например, одно из современных исследований с использованием метаанализа, базирующееся на 43 работах (34 рандомизированных и 9 открытых), подтвердило равнозначную эффективность СИОЗС и ТЦА (13). В цитируемом исследовании обе группы антидепрессантов показали равнозначную эффективность в отношении редукции панических симптомов, агорафобического избегания, депрессивной симптоматики и генерализованной тревоги. Также процент пациентов, избавившихся от ПА после курса

лечения, в обеих группах не различался. Но переносимость СИОЗС была достоверно выше, также в группе СИОЗС достоверно меньший процент пациентов, которые прекратили лечение до окончания исследования (18% в группе СИОЗС против 31% в группе ТЦА).

Немногочисленные проспективные исследования, основанные на изучении самоотчетов пациентов с ПР о типе лечения, свидетельствуют, что среди пациентов с адекватным по дозе и длительности лечением большинство получает препараты СИОЗС (14). Это подтверждает приверженность этой категории пациентов к препаратам СИОЗС и косвенным образом лучшую их переносимость по сравнению с другими антипаническими препаратами.

Следовательно, мы можем констатировать, что СИОЗС обеспечивают лучшее соблюдение режима приема лекарства и тем самым лучшие отдаленные результаты лечения. Хорошая переносимость позволяет использовать СИОЗС для проведения длительной терапии (в течение нескольких месяцев или лет). Длительное лечение препаратами СИОЗС ведет к отчетливому и стабильному улучшению состояния лиц, страдающих ПР.

Кроме того, в последнее время появляется все больше свидетельств, что не только переносимость, но и собственно серотонинергический эффект СИОЗС обеспечивает преимущества этой группы АД. Сравнительные исследования эффективности отдельных препаратов СИОЗС и классических антидепрессантов демонстрируют более раннее наступление антипанического эффекта СИОЗС. Некоторые исследователи считают, что уже на 2-й неделе лечения СИОЗС по шкале общего клинического впечатления (CGI-I) можно прогнозировать успех или неуспех препарата, что существенно сокращает сроки индивидуального выбора тактики лечения.

Фармакоэкономические исследования показали, что адекватное лечение ПР препаратами СИОЗС снижает стоимость прямых затрат (оказание скорой медицинской помощи, затраты на визиты к врачу и

**Паксил обладает всеми позитивными эффектами в отношении панического расстройства, которые характерны для класса СИОЗС. В тоже время у препарата имеются некоторые дополнительные фармакологические свойства, которые могут быть полезными при лечении панических атак и коморбидных синдромов. В частности Паксил имеет мягкое антихолинергическое действие, что способствует более быстрому развитию его антитревожного и гипнотического эффектов по сравнению с другими СИОЗС.**

лабораторные обследования) на ведение данной категории больных на 85-30% в зависимости от препарата (15).

Редкость и мягкость побочных эффектов позволяет назначать полную терапевтическую дозу СИОЗС с самого начала лечения (инициальная доза соответствует терапевтической) без титрования. Суточные дозы СИОЗС, применяемые при лечении ПР, соответствуют дозам, используемым в лечении депрессивных эпизодов средней тяжести. Но в случае толерантности ПА к препарату или недостаточной эффективности повышают дозы до максимальных. Кроме того, многие из этих препаратов имеют длительный период полувыведения, который позволяет принимать лекарство один раз в сутки и минимизирует ущерб от пропуска приема (улучшение *Compliance*). Крайне существенным является отсутствие симптомов отмены СИОЗС, что облегчает одномоментную отмену препарата. Такое упрощение режима лечения – большое преимущество препаратов этой группы с точки зрения их переносимости.

Таким образом, лидирующее положение СИОЗС в фармакотерапии ПР обеспечивается:

- более высокой антипанической эффективностью по сравнению с другими классами препаратов;
- сравнительно быстрым началом развития антипанического эффекта;

- самыми лучшими отдаленными результатами лечения;
- наиболее благоприятным спектром переносимости;
- простотой режима лечения;
- высокой степенью приверженности пациентов лечению;
- позитивными фармакоэкономическими показателями.

Среди представителей СИОЗС наиболее изучен антипанический эффект пароксетина (препарат Паксил). Паксил – первый антидепрессант из группы СИОЗС, который был одобрен в США и большинстве европейских стран для лечения панических атак. Эффект Паксила соответствует эффекту кломипрамина (16). Но Паксил развивает полноценный антипанический эффект ранее чем через 6 недель от начала приема и его переносимость существенно выше, о чем свидетельствует меньшее количество побочных эффектов и значительно меньшее число пациентов, отказывающихся от лечения. Исследован опыт добавления Паксила пациентам, получающим психотерапию и недостаточно откликающимся на нее. Паксил в отличие от плацебо значимо влиял на агорафобическое поведение (17).

Инициальная доза составляет 10 мг/день, лекарство обычно принимается однократно утром с или без приема пищи. В случае развития дневной сонливости прием препарата следует перенести на

вечернее время. Через несколько недель (2-4) оценивают эффективность Паксила и решают вопрос о необходимости увеличения дозы. В случае недостаточной эффективности повышают дозу на 10 мг/день в неделю. Максимально допустимая доза для лечения панических атак составляет 60 мг/день (однократный прием).

Паксил обладает всеми позитивными эффектами в отношении панического расстройства, которые характерны для класса СИОЗС. В то же время у препарата имеются некоторые дополнительные фармакологические свойства, которые могут быть полезными при лечении панических атак и коморбидных синдромов. В частности, Паксил имеет мягкое антихолинергическое действие, что способствует более быстрому развитию его антитревожного и гипнотического эффектов по сравнению с другими СИОЗС. Действительно, некоторые пациенты испытывают редукцию тревоги или инсомнии уже на 1-й неделе после инициации лечения. У большинства пациентов терапевтический эффект развивается не мгновенно, но достаточно рано, обычно на 2-4-й неделе лечения. Длительное использование пароксетина (более 6-12 месяцев) не приводит к редукции терапевтического ресурса. Напротив, побочные эффекты развиваются сразу после начала терапии, но регрессируют с течением времени. 

## Литература

- Perkonig A., Wittshen H.U. Epidemiologie von Angststörungen. In: Kaster S, Muller HJ, eds. Angst- und Panikerkrankung // Jena: Gustav Fischer Verlag. 1995; 137-156.
- Beitman, B.D., DeRosear, L., Basha, I., Flaker, G., Corcoran C. Panic disorder in cardiology atients with atypical or non-anginal chest pain: A pilot study // Journal of Anxiety disorders. 1987; 1: 277-282.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. rev.: DSM-IV-R. Washington, D.C.: American Psychiatric Association. 2000.
- Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (ВОЗ) / Пер. с англ. под ред. Нуллера Ю.Л., Циркина С.Ю. СПб.: АДИС, 1994.
- Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorders // Arch Gen Psychiatry. 1983; 40: 1085-1089.
- Crowe R.R., Noyes R., Pauls D.L., Slymen D. A family study of panic disorder // Arch Gen Psychiatry. 1983; 40: 1065-1069.
- Gorman J.M., Kent J.M., Sullivan G.M., Coplan J.D. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised // Am J Psychiatry. 2000; 157: 493-505.
- Keller M.B., Hanks D.L. Course and outcome in panic disorder // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1993; 17: 551-70.
- Katschnig H., Amering M., Stolk J.M. et al. Long-term follow-up after a drug trial for panic disorder // Br J Psychiatry. 1995; 167: 487-494.
- Breier A., Charney D.S., Heninger G.R. Agoraphobia with panic attacks: development, diagnostic stability, and course of illness // Arch. Gen. Psychiatry. 1986; 43: 1029-1036.
- Gelder M.G. Panic attacks: New approaches to old problem // Brit. J. of Psychiatry. 1986; 149: 346-352.
- Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia // J Affect Disord. 2005; 88: 27-45.
- Bakker A., Van Balkom A.J., Spinhoven P. SSRI vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis // Acta Psychiatr Scand. 2002; 106(3): 163-167.
- Roy-Byrne P., Russo J., Dugdale D.C. et al. Undertreatment of panic disorder in primary care: role of patients and physician characteristics // J Am Board Fam Pract. 2002; 15(6): 443-450.
- Roy-Byrne P.P., Clary C.M., Miceli R.J., Colucci S.V., Xu Y., Grudzinski A.N. The effect of selective serotonin reuptake inhibitor treatment of panic disorder in emergency room and laboratory resource utilization // J Clin Psychiatry. 2001; 62(9): 678-682.
- Leclercq Y., Bakker A., Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic // ECNP. 1995.
- Kampman M., Keijsers G.P., Hoogduin C.A., Hendriks G.J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone // J Clin Psychiatry. 2002; 63(9): 772-777.

# Миофасциальный болевой синдром лица: клиника, диагностика и лечение с применением ботулинического токсина типа А (Лантокс®)

Л.Р. МИНГАЗОВА,  
К.М.Н.,

О.Р. ОРЛОВА,  
профессор, д.м.н.

ММА им. И.М. Сеченова,  
Клиника «Сесиль+»

*Боли в области лица являются одной из самых сложных проблем в современной медицине. Обусловлено это прежде всего сложностью структурно-функциональной организации области лица, особенностями ее иннервации. Болевые феномены в области лица могут быть обусловлены собственно заболеваниями нервной системы, патологией глаз, пазух носа, зубочелюстного аппарата. Поэтому прозопалгии являются мультидисциплинарной проблемой и требуют совместного сотрудничества врачей нескольких специальностей (неврологов, стоматологов, нейрохирургов, отоларингологов, офтальмологов).*

**П**роведя большое количество исследований, мы проследили примерный «маршрут» пациента, страдающего лицевой болью. По образному выражению А.М. Вейна, эти больные являются своего рода «медицинскими сиротами», поскольку переходят от одного врача к другому, не получая должной помощи. В подавляющем большинстве случаев эти пациенты изначально оказываются на приеме у стоматологов, поскольку в 60% боли в лице

возникают после проведенных стоматологических манипуляций, а в 20% дебютируют с ощущений боли в зубах. Далее практически все пациенты (80%) направляются к неврологу.

Анализируя медицинские документы больных, мы столкнулись с проблемой гипердиагностики невралгии тройничного нерва (НТН). По нашим данным, пациенту с любыми болевыми феноменами в области лица и полости рта в 80% случаев устанавливается диагноз: НТН и назначается терапия (чаще всего карбамазепин), которая не всегда является эффективной. После посещения невролога в большинстве случаев пациент вновь направляется к стоматологу, в 10% – отоларингологу, поскольку боли иррадируют в ухо, сопровождаются ощущением «заложенности» в ухе; в 5% – к офтальмологу из-за иррадиации болей в область орбиты и, наконец, в 20% пациенты направляются к психиатру с диагнозом психалгия. Проблема усугубляется еще и тем, что до сих пор не существует единой классификации лицевых болей. В нашей стране наиболее распространена классификация, предложенная в 1991 году академиком В.А. Карловым.

Мы провели клинко-эпидемиологическое исследование 330 пациентов с различными неврологическими расстройствами в области лица (данные на 2009 год). В результате все пациенты разделились на 2 группы – с болевыми и неболевыми (сенсорными) нарушениями.

I группа – болевые феномены в области лица и полости рта:

- миофасциальный болевой синдром лица (35%);
- нейропатическая боль в лице и полости рта (25%);
- невралгия тройничного нерва (15%);
- психалгии, сенестопатии (10%);
- тригемино-вегетативные цефалгии (10%);
- глоссодинии (5%).

II группа – неболевые (сенсорные) расстройства – чувствительные нарушения на коже лица и слизистой полости рта.

Среди болевых феноменов ведущую позицию, по нашим данным и данным литературы, занимает миофасциальный болевой синдром лица (МФБСЛ). Основные клинические феномены этого заболевания и методы терапии мы представляем в настоящей статье.

## МИОФАСЦИАЛЬНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ЛИЦА

Миофасциальный болевой синдром лица возникает в результате формирования в жевательных мышцах (к ним относятся собственно жевательная, височная, латеральная и медиальная крыловидные мышцы, а также мышцы дна

**Препарат Лантокс® используется в стране-производителе с 1997 года. Кроме того, зарегистрирован в более чем 30 странах мира. По данным производителей ежегодно выпускаются от 2 до 10 млн флаконов препарата в год. Лантокс® зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат.**

полости рта) болезненных мышечных уплотнений (миофасциальные триггерные пункты – МТП). Как известно, МТП представляет собой локальное уплотнение мышцы, которое может иметь различные размеры, конфигурацию, протяженность, консистенцию. Различают латентный триггерный пункт – участок уплотнения мышцы, но при этом отсутствует спонтанная боль, симптом «прыжка» при пальпации. Под активным триггерным пунктом понимают участок уплотнения мышцы, который характеризуется спонтанной и отраженной болезненностью, локальным судорожным ответом, изменением координационных соотношений в виде активации синергической деятельности и нарушении реципрокных отношений (11, 18). Локальное мышечное уплотнение представляет собой разрастание соединительной ткани, дегенерацию и разрезание мышечных волокон (миелогелоз). При биопсии мышцы в этом участке можно обнаружить восковидную дегенерацию мышечных волокон, их деструкцию, увеличение количества ядер, жировую инфильтрацию (11).

Пациенты с МФБСЛ предъявляют жалобы на постоянную, монотонную боль ноющего, сжимающего, тянущего, ломящего, распирающего характера в лице с одной стороны. Локализуется в околоушно-жевательной, височной, лобной, заушной областях (рисунок). Иррадирует в различные отделы головы, лица, орбиту, полость рта, зубы, в шею. Столь необычная иррадиация боли приводила к тому, что пациенты изначально обращались к стоматологам, которые удаляли или депульпировали здоровые зубы. Пациенты с иррадиацией болей в ухо обращались к отоларингологам. Патологии ЛОР-органов при этом не обнаруживалось, но из-за упорных болей часто назначалась антибактериальная терапия, которая также не приносила облегчения. При иррадиации болей в область орбиты пациентам часто устанавливался диагноз: мигрень. Как видим, столь обширная

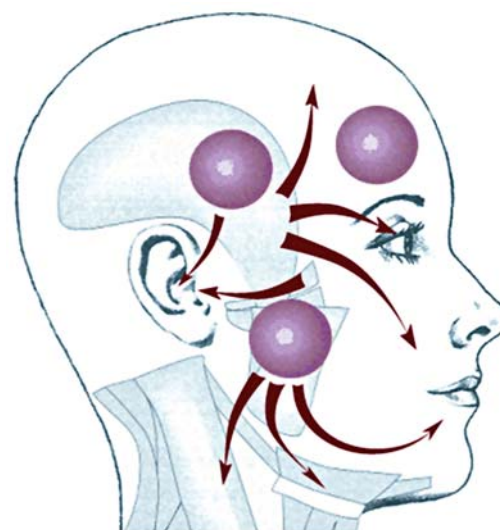
иррадиация отраженных болей при МФБСЛ затрудняет диагностический поиск, а соответственно, терапию этих пациентов.

Длительность заболевания МФБСЛ наиболее часто находилась в диапазоне от 1 года до 5 лет. Речь идет не столько о запоздалом обращении пациентов к врачу (сроки обращения колебались от нескольких недель до 1-5 месяцев), но и о том, что при их обращении ко многим специалистам разного профиля, как мы уже отмечали, они долгое время оставались без диагноза, а следовательно, и без адекватного лечения. Этому в известной мере способствовала недостаточная разработанность критериев диагностики.

Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в среднем 7,2 балла. Уровень болей, переносимых пациентами, варьировал от умеренной, раздражающей до истощающей. В начале заболевания боль, как правило, носила непостоянный характер, интенсивность ее могла изменяться в течение дня. Впоследствии боли становились ежедневными, постоянными, изнуряющими.

У всех пациентов интенсивность боли увеличивалась при жевании. Более чем у половины пациентов прием пищи вызывал выраженную, мучительную боль, так что они были вынуждены начать употребление только жидкой, протертой пищи и ограничить кратность приема до 1 раза в день. Это приводило к снижению массы тела, появлению признаков гиповитаминоза.

Боли усугублялись также при разговоре, малейшем эмоциональном напряжении, при работе внаклон, подъеме тяжести на стороне боли, длительном пребывании в положении стоя. Все пациенты отмечали значительное усиление болей при ОРВИ, других воспалительных процессах в области носо- и ротоглотки, а также при повышении артериального давления. У половины пациентов отмечалось усугубление болей ночью. Они долго не могли найти удобное положение



**Рисунок. Локализация боли при МФБСЛ и ее иррадиация**

головы, при котором бы не усиливались боли в лице. Максимально комфортным было положение лежа на боку, на пораженной стороне, прижав щеку. Некоторое облегчение приносили местное прикладывание сухого тепла, растирание разогреваемыми средствами (мази, бальзамы); полоскание полости рта теплыми растворами, прием amitriptилина. Анальгетики и карбамазепин были малоэффективными. Многие больные отмечали некоторое улучшение самочувствия, когда удерживали какой-либо предмет между зубами (пробка из-под вина, палочка для мороженого), что способствовало размыканию зубных рядов. В этом положении интенсивность болей снижалась и пациенты, у которых боли усиливались ночью, пытались даже спать таким образом. Но из-за развивающейся сухости во рту (так как рот все время открыт) длительное пребывание в этом состоянии было невозможным.

При детальном исследовании пациентов с МФБСЛ нами были выявлены предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие патологический процесс факторы.

Оказалось, что для появления мышечных болей в лице необходим ряд предрасполагающих фак-



торов, прежде всего явления избыточной активности и повышенной утомляемости жевательных и мимических мышц. Как правило, это пациенты с бруксизмом, которые сжимают зубы в течение дня бесчисленное количество раз, а также «скрипят» или «стискивают» зубы ночью, во время сна.

Из-за избыточной нагрузки и утомляемости жевательных мышц пациенты с бруксизмом часто ощущают скованность в мышцах лица по утрам, ограничение открывания рта. Вторую группу составили пациенты с оромандибулярной дистонией в форме дистонического тризма. Как известно, при дистоническом тризме отмечаются непроизвольные движения жевательных мышц, в результате чего мышцы также находятся в избыточном напряжении.

Кроме того, в анамнезе отмечались эпизоды безболезненной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) в виде «щелканья» в челюсти и тугоподвижности нижней челюсти, которые проходили самостоятельно. Выявлена окклюзионная дисгармония, поддерживающая мышечные расстройства, а также стоматологические и скелетные ортопедические нарушения. Психологические особенности личности заключались в наличии повышенного уровня тревожности и частых болевых феноменов в анамнезе в ответ на воздействие стрессовых факторов.

Среди провоцирующих факторов отчетливо выявлены предшествующие стоматологические манипу-

ляции с воздействием на нервные окончания и сопровождающиеся длительным пребыванием с широко открытым ртом. У 43% больных боли развились после стрессовой ситуации. В этой подгруппе больных преобладали женщины. В 10% случаев начало болей связано с перенесенной травмой челюстно-лицевой области (перелом нижней челюсти).

К поддерживающим патологический процесс факторам отнесены вторичные изменения в ВНЧС и мышцах лица, усугубление психовегетативного синдрома. Таким образом, клинически выявленные предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие факторы, по нашему мнению, являются этапами патогенеза МФБСЛ.

При объективном исследовании особое внимание обращает на себя пальпация жевательных мышц (снаружи и через ротовую полость), а также исследование мимических и перикраниальных мышц. Пальпация производится как на стороне локализации боли, так и на здоровой стороне.

Напомним, что жевательные мышцы делятся на 2 группы: одна поднимает нижнюю челюсть (к ним относятся височная, жевательная, медиальная и латеральная крыловидные мышцы); другая опускает ее (мышцы дна полости рта – челюстно-подъязычная, подбородочно-подъязычная и двубрюшная мышцы). При исследовании особое внимание уделялось наличию болезненных участков спазмированной мышцы или болезненных мышечных уплотнений (БМУ).

Именно эти БМУ обозначались, как триггерная точка (ТТ) или миофасциальный триггерный пункт (МТП). Каждый МТП имеет свой болевой паттерн, т.е. характерную зону распространения отраженных болей, повышенную болевую чувствительность при давлении на уплотненную точку или зону. Определялись активные и латентные МТП.

При пальпации мышц на стороне боли обращали на себя внимание плотная консистенция и напряжение мышц, особенно жевательных и мимических, а также выраженная болезненность. В этих мышцах пальпировались множество активных МТП, раздражение которых позволяло воспроизвести боли, на которые жаловались пациенты.

У 80% больных МТП располагались в собственно жевательной мышце. При пальпации этих участков боль обычно распространялась в верхнюю и нижнюю челюсти, верхние и нижние, большие коренные зубы, в ухо, в лобную область, ВНЧС, в шею.

У 70% больных МТП располагались в височной мышце, откуда боль иррадиировала в соответствующую половину головы, область лба, верхние зубы, глазницу.

Пальпация внутренней крыловидной мышцы на внутренней поверхности нижней челюсти у 92% пациентов вызывал иррадиацию болей в язык, твердое небо, ухо, ВНЧС, иногда отмечалось появление заложенности и шума в ухе.

Локализация МТП в наружной крыловидной мышце у 95% больных вызывала боли в верхней челюсти, в области ВНЧС, гайморовой пазухи.

В группе одонтогенных мышечных болей обнаруживались МТП, чаще в области собственно жевательной и крыловидных мышц (у 22 чел.), раздражение которых при пальпации вызывало резкую болезненность в области одного или нескольких зубов, а также в области альвеолярных отростков и отдельных участков десны, где проводились стоматологические вмешательства.

Пальпация мышц противоположной боли стороны, была безболез-

**Лантокс® – лекарственный препарат на основе ботулинического токсина типа А. Клостридальный нейротоксин представляет собой белок, состоящий из 2 цепей – тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа), соединенных дисульфидным мостиком и атомом цинка. Кроме того, в структуре ботулотоксина имеются и нетоксичные протеины, которые необходимы для защиты молекулы нейротоксина. Благодаря этим белкам токсин беспрепятственно минует кислую среду желудка и через эндотелий кишечника всасывается в кровь. Далее протеины отщепляются и выводятся почками. Таков механизм ботулизма, «задуманный» природой.**



# Lantox®

Botulinum Toxin Type A

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ



- **Миофасциальные болевые синдромы**
- **Хронические головные боли**



Инъекции БТА надежно разрывают порочный круг

«Лечение миофасциальных болевых синдромов препаратом Лантокс» ФС № 2008/287 от 30.12. 2008 г.  
«Лечение головных болей препаратом Лантокс» ФС № 2008/288 от 30.12. 2008 г.

**30 лет эффективных результатов в лечении  
локального мышечного спазма и боли**

Эксклюзивный представитель  
на территории РФ компания „Нике-Мед“

Тел.: 8 495 287 4645  
[www.lantox.ru](http://www.lantox.ru)

ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР БОТУЛИНОТЕРАПИИ  
**НИКЕ МЕД**  
ПРОДАЖИ ОБУЧЕНИЕ

ненной или умеренно болезненной. Также обнаруживались БМУ (латентные МТП), раздражение которых вызывало умеренную болезненность, но без иррадиации.

Интересно, что пальпация мышц, опускающих нижнюю челюсть (челюстно-подъязычная, двубрюшная мышцы), была менее болезненной у всех больных, четкие БМУ выявлялись редко. При их пальпации боль иррадиировала в язык, глотку, шею.

У 65% пациентов исследование кивательной мышцы и горизонтальной порции трапецевидной мышцы на стороне боли вызывала резкую болезненность.

У ряда пациентов отмечались ограничения открывания рта между резцами, хруст и щелканье в ВНЧС, симптом S-образного движения нижней челюсти.

Обнаруживаются изменения в Rg-ческой картине ВНЧС в виде хронического вывиха головки нижней челюсти с подвывихом суставного диска либо вторичного остеоартроза. Этот симптомокомплекс, характерный для дисфункции ВНЧС как анатомо-функционального понятия, не является облигатным. Его необлигатность свидетельствует о том, что болевой феномен в исследуемой группе больных обусловлен, главным образом, поражением жевательных мышц. А вовлеченность сустава является вторичной, что позволяет выделить 2 клинические формы МФБСЛ: с дисфункцией ВНЧС и без признаков дисфункции сустава, что имеет значение в терапевтических подходах. В неврологическом статусе выявились некоторые дополни-

тельные особенности. Высокая представленность лицевых дискинезий в виде эпизодов учащенного моргания, зажмуривания, гиперактивности мышц периоральной области и нижней половины лица. Причем наиболее ярко эти феномены вовлеченности мимических мышц наблюдались на клинически здоровой стороне. Следующей особенностью является асимметричное проявление симптома Хвостека также с акцентом на клинически здоровой стороне и повышенный стартл-рефлекс, который возможно служит клиническим коррелятом дефицита нисходящих, тормозных антиноцицептивных влияний. Выявлена достоверная прямая корреляция между рядом клинико-психологических показателей (интенсивность боли, высокие показатели депрессии и тревожности, признаки лицевых дискинезий, представленность стартл-рефлекса) и длительностью заболевания. В результате этого анализа выделились 2 группы пациентов: I – с длительностью болевого синдрома менее 3 месяцев, II группа – с длительностью болевого синдрома более 3 месяцев. На основании полученных данных мы предположили возможную стадию в течения МФБСЛ, которая в дальнейшем получила свое отражение при ЭМГ-исследовании этих групп больных.

У пациентов в 1-й стадии при исследовании средней амплитуды (СА) биоэлектрической активности (БЭА) жевательных и мимических мышц в покое изменений нет. При исследовании произвольной активности жевательных мышц (сжа-

тие челюсти) и мимических мышц (наморщивание лба) выявлены повышение СА ЭМГ только на стороне боли. На 2-й стадии также, главным образом, при исследовании произвольной активности мышц выявляются снижение СА ЭМГ жевательных и мимических мышц на стороне боли и значительное их повышение на клинически интактной стороне. Полученные данные позволяют предположить компенсаторную активацию мышц здоровой стороны для осуществления актов жевания, глотания и речи. Повышение СА мышц здоровой стороны во 2-й стадии коррелирует с признаками лицевых дискинезий (ЛД), что позволяет предположить механизм формирования «периферической» дистонии при избыточной импульсации от рецепторов разных модальностей.

Клиническая и физиологическая вовлеченность мимических мышц обусловила изучение паттерна синергической активации жевательных и мимических мышц. В норме мимические мышцы активируются в ответ на жевательные нагрузки, тогда как жевательные мышцы не реагируют на мимические нагрузки. Это обусловлено организацией пищевого поведения человека. На 1-й стадии заболевания отклонений от нормы не обнаружено. На 2-й стадии происходит активация собственно жевательной мышцы на мимические нагрузки. Наряду с клиническими данными этот факт свидетельствует о вовлеченности как системы тройничного, так и системы лицевого нервов в патогенезе МФБСЛ, а также предполагает терапию с воздействием как на жевательные, так и на мимические мышцы.

Кроме того, у пациентов в данной группе появляется повышенная откликаемость мышц лица – жевательных и мимических – на дальние синергии (пациента просили сжать кисть в кулак и регистрировали активность мышц лица). Этот феномен коррелирует с представленностью стартл-рефлекса и может свидетельствовать о более генерализованном дефиците межсегмен-

**Клинический эффект после введения БТА Лантокс® возникает обычно на 7-14 день после инъекции. Постепенно снижается интенсивность болей, восстанавливается функция жевания, увеличивается подвижность нижней челюсти, восстанавливается объем активных движений нижней челюсти, прекращается шум в ВНЧС. На этом фоне улучшаются сон, настроение и качество жизни в целом. Полный регресс боли отмечается в среднем через 3-4 недели после проведения инъекций.**

тарных тормозных механизмов.

Лечение МФБСЛ необходимо проводить с учетом воздействия на основные этапы патогенеза.

Миофункциональный трейнер (МТ) либо индивидуальная разобщающая капа на нижнюю челюсть, которые изготавливают стоматологи, зарекомендовали себя как эффективные средства в терапии МФБСЛ. Терапевтический эффект МТ, по нашему мнению, обусловлен воздействием на жевательные мышцы и мягкие ткани лица, благодаря чему обеспечивается стойкая постизометрическая релаксация, воздействие на МТП, изменение афферентного потока из полости рта. Трейнер предназначен для интраорального применения, устанавливается между зубными рядами. Используется ночью и в течение максимального количества времени днем. Препараты из группы антидепрессантов (ами-триптилин, Феварин) также являются эффективными. Применяются также миорелаксанты (Мидокалм, Сирдалуд).

Однако, наиболее эффективным методом терапии МФБСЛ, по нашему мнению, являются локальные инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в жевательные мышцы. Среди всех препаратов БТА официально зарегистрированные показания к применению при МФБСЛ в России в настоящее время имеет только препарат Лантокс® (производитель – Ланчжоуский институт биологической продукции, КНР).

Лантокс® – лекарственный препарат на основе ботулинического токсина типа А. Клостридиальный нейротоксин представляет собой белок, состоящий из 2 цепей – тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа), соединенных дисульфидным мостиком и атомом цинка. Кроме того, в структуре ботулотоксина имеются и нетоксичные протеины, которые необходимы для защиты молекулы нейротоксина. Благодаря этим белкам токсин беспрепятственно минует кислую среду желудка и через эндотелий кишечника всасывается в кровь. Далее

протеины отщепляются и выводятся почками. Таков механизм ботулизма, «задуманный» природой. В середине XX века медицина научилась использовать эффект ботулотоксина в лечебных целях. Однако описанная структура токсина крайне неустойчива к воздействию различных экзогенных факторов (химических, физических, термических и т.д.). Поэтому перед всеми производителями препаратов БТА стоит важная задача – поиск стабилизаторов токсина ботулизма. Все известные препараты БТА используют в качестве стабилизатора агглютинин. В препарате Лантокс® токсин стабилизирован желатином. По данным исследований, желатин лучше стабилизирует кристаллическую решетку ботулинического токсина. Это, пожалуй, единственное отличие препарата Лантокс® от остальных.

Механизм действия БТА заключается в торможении высвобождения ацетилхолина в терминалях холинергических нейронов. Именно ацетилхолин осуществляет передачу импульса от нейрона к мышечной клетке (нервно-мышечная передача), благодаря чему осуществляется сокращение мышечного волокна. «Доставку» ацетилхолина к синаптической щели осуществляет специализированная система транспортных белков. Самый известный из них – белок SNAP-25. Именно эти белки и являются «мишенью» для БТА. Токсин за счет своей легкой цепи расщепляет транспортные белки, в результате чего блокируется высвобождение ацетилхолина из синаптического пузырька в синаптическую щель. Этот механизм обозначается как химическая денервация мышцы. В результате возникает локальная релаксация мышцы, которая сохраняется в среднем от 4 до 6 месяцев.

Способность препаратов БТА вызывать релаксацию мышцы широко используется в терапии миофасциальных болевых синдромов различной локализации. Эффективность препарата обусловлена

наступлением длительной, стойкой релаксации инъекционных мышц. Благодаря этому возникает декомпрессия афферентных окончаний мышечных ноцицепторов и кровеносных сосудов мышц, снижение высвобождения веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов, что, в свою очередь, приводит к уменьшению сенсорного афферентного потока и не прямой модуляции ЦНС. Кроме того, изменение афферентации из пораженной области приводит к снижению сенситизации ядра тройничного нерва. Известно также, что у ботулинического токсина имеется прямой обезболивающий эффект. Белок SNAP-25, который является мишенью для молекулы БТА, отвечает за высвобождение нейротрансмиттеров (медиаторов воспаления), таких как CGRP, субстанция Р. В результате воздей-

Препарат Лантокс® вводится в жевательные мышцы снаружи и из полости рта с обеих сторон. Желательно инъектировать также и мимические мышцы (лобная мышца), что позволяет получить более стойкий терапевтический эффект. Применение ЭМГ облегчает поиск мышц-мишеней (особенно при введении в латеральную крыловидную мышцу), что также увеличивает эффект терапии.

ствия БТА ослабевает механизм нейрогенного воспаления – важного фактора патогенеза болевых синдромов.

Препарат Лантокс® используется в стране-производителе с 1997 года. Кроме того, зарегистрирован в более чем 30 странах мира. По данным производителей ежегодно выпускаются от 2 до 10 млн флаконов препарата в год. Лантокс® зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат.

Основные принципы введения препарата Лантокс в жевательные



мышцы в терапии МФБСЛ следующие.

Препарат стараться вводить непосредственно в болезненное мышечное уплотнение (миофасциальный триггерный пункт). При этом использовать метод пальпации (синдром «прыжка»). Введение препарата в триггерную точку позволяет избежать диффузии препарата и генерализованной мышечной слабости (5, 10).

Мышцы-мишени: собственно жевательная мышца (*m. masseter*), височная мышца (*m. temporalis*), крыловидные мышцы латеральная и медиальная (*m. pterygoideus lat. et med.*).

Рекомендуемая доза препарата Лантокс®, вводимая в одну точку, – 5 Ед. Количество точек в среднем 4-6.

Большая доза препарата вводится в мышцы на стороне боли. Рекомендуемые дозы препарата Лантокс® на стороне боли: *m. masseter* – 20-30 Ед.; *m. temporalis* – 10-20 Ед.; *m. pterygoideus lateralis* – 10 Ед.; *m. pterygoideus medialis* – 10 Ед.; на противопожарной (безболевогой стороне): *m. masseter* – 20-25 Ед.; *m. temporalis* – 10-20 Ед.; крыловидные мышцы на стороне без боли можно не инъектировать. Однако необходимо инъектировать и мышцы противоположной стороны, чтобы

сохранить симметричность жевания, учитывая гипертонус мышц здоровой стороны. Рекомендуемые дозы препарата Лантокс® на противоположной (безболевогой стороне): *m. masseter* – 20-25 Ед.; *m. temporalis* – 10-20 Ед.; крыловидные мышцы на этой стороне можно не инъектировать.

Препарат вводится в жевательные мышцы снаружи и из полости рта с обеих сторон. Желательно инъектировать также и мимические мышцы (лобная мышца), что позволяет получить более стойкий терапевтический эффект. Применение ЭМГ облегчает поиск мышц-мишеней (особенно при введении в латеральную крыловидную мышцу), что также увеличивает эффект терапии.

Клинический эффект после введения БТА Лантокс® возникает, обычно на 7-14 день после инъекции. Постепенно снижается интенсивность болей, восстанавливается функция жевания, увеличивается подвижность нижней челюсти, восстанавливается объем активных движений нижней челюсти, прекращается шум в ВНЧС. На этом фоне улучшаются сон, настроение и качество жизни в целом. Полный регресс боли отмечается в среднем через 3-4 недели после проведения инъекций. При

пальпации жевательных мышц через 1 месяц кроме релаксации жевательных мышц можно обнаружить снижение болезненности при пальпации, переход активных триггерных пунктов в латентные. Стойкий терапевтический эффект сохранялся через 3 и 6 месяцев после инъекций. Как правило, одного курса инъекций бывает достаточно для лечения мышечных болей в лице. В катамнезе мы наблюдали рецидив болей у 10% пациентов. Однако боли быстро купировались после применения разобщающей капы или миофункционального трейнера. При дополнительном воздействии методов коррекции зубочелюстной системы (адекватное протезирование, ортодонтическая коррекция) возможно избежать рецидива болей.

Дифференциальный диагноз следует проводить со следующими заболеваниями: новообразования челюстно-лицевой области (невринома крылонебной ямки, хондрома ВНЧС), воспалительные (артрит), дегенеративные (артроз) заболевания ВНЧС, внутренние нарушения ВНЧС (вывих диска), посттравматическая контрактура жевательных мышц, невралгия тройничного нерва, боли в лице при нейропатии лицевого нерва и лицевых дискинезиях, психалгии. 

## Литература

- Будылина С.М., Дегтярева В.П. Физиология челюстно-лицевой области. М.: Медицина, 2001; с. 87-156.
- Василевская О.В. Особенности клиники и диагностики болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Неврологический вестник. 1994; Т. XXVI, вып. 1-2: с. 69-70.
- Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001; с. 43-56.
- Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М.: Медицинское информационное агентство, 2000; с. 89-112.
- Девликамова Ф.И. Автореф. дисс... д.м.н. Казань, 2004.
- Егоров Б.М., Карапетян И.С. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. М.: Медицина, 1986; с. 8-32.
- Егоров П.М., Пузин М.Н., Кушлинский Н.Е. Миофасциальный болевой синдром лица. М.: Изд-во РУДН. 1991; с. 75-76.
- Ерохина Л.Г. Лицевые боли. М.: Медицина, 1973; с.12-15.
- Есин Р.Г., Девликамова Ф.И., Хабиров Ф.А. Некоторые нейрофизиологические аспекты мышечной боли // Тезисы докладов конференции. Кисловодск. 2000, с. 66-67.
- Есин Р.Г., Девликамова Ф.И., Карлов А.В. Миофасциальная триггерная зона – локальный феномен с генерализованными последствиями // Неврологический журнал. 2002; № 4, с.21-24.
- Иваничев Г.А. Болезненные мышечные уплотнения. Казань: Изд-во Казанского ун-та. 1990; с. 18-24.
- Карлов В.А. Неврология лица. М.: Медицина, 1991.
- Карлов В.А., Савицкая О.Н., Вешнякова М.А. Невралгия тройничного нерва. М.: Медицина, 1980; с. 43-46.
- Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (токсин ботулизма типа А) в клинической практике. М., 2001; с. 143-147, 161-163.
- Пузин М.Н. Нейростоматологические заболевания. М.: Медицина, 1997; с. 12-48.
- Смирнов В.Н. Заболевания нервной системы лица. М.: Медицина, 1976; с. 20-28.
- Степанченко А.В., Гречко В.Е., Нейматов Э.М. Краниальные нервы в норме и патологии. М.: МНПИ, 2001; с. 32-34.
- Тревелл Дж. Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли // Медицина. 1989; т. 1: с. 225.
- Acquardo M.A., Borodic G.E. Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin // Anesthesiology. 1994; № 80: 705-706.
- Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins: Intern // Conf., Orlando, USA, Nov. 1999; 91.
- Bush F.M., Harkms S.W., Harnngton W.G., Price D.D. Analysis of gender effects on pain perception and symptom presentation in temporomandibular pain Pain. 1993; 53: 73-80.
- Craig K.D., Prkachin K.M., Grunau R.V.E. The facial expression of pain In Turk D.C., Melzack R // N.Y. Guilford: Handbook of pain assessment. 1992; 257-76.
- Dressler D. Botulinum Toxin Therapy // N.Y.: Thieme. 2000; 194.
- Femmman C. Psychogenic facial pain: presentation and treatment // J Psychosom Res. 1983; 27: 403-10.
- Fromm G.H., Terrence Ch.R, Chatta A., Glass J.D. Baclofen in trigeminal neuralgia. Its effect on the spinal trigeminal nucleus: a pilot study // Arch. Neurol. 1980; Vol. 37: 368-371.
- Gerschman J.A., Wnght J.L. Hall W.D., Reade P.C., Burrows G.D., Holwill B.J. Comparisons of psychological and social factors in patients with chronic oro-facial pain and dental phobic disorders // Aust Dent J. 1987; 32: 331-5.
- Handbook of botulinum toxin tretment. Ed. By P. Moore. Bl. Science, Liverpool. 1995; 525.

www.cardiology-congress.ru



Всероссийский научно-образовательный форум

# Профилактическая КАРДИОЛОГИЯ 2010



**Организаторы:**

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Росмедтехнологий  
Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»  
ЗАО «МЕДИ Экспо»

Международная  
специализированная выставка  
**24-26 февраля**

МОСКВА, Конгресс-центр ЦМТ



**МЕДИ Экспо**



Тел./Факс: (495) 721-88-66

www.mediexpo.ru

Г.Р. ТАБЕЕВА  
ММА им. И.М.Сеченова

# Рациональная фармакотерапия приступа мигрени

*Создание и внедрение в клиническую практику высокоэффективных специфических средств купирования мигренозной боли – триптанов (селективных агонистов 5-HT<sub>1D</sub>-рецепторов) – существенно изменило возможности терапевтического контроля рецидивирующих приступов этого заболевания.*

**Р**езультаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проводимых в последние 18 лет, показывают высокую эффективность и безопасность использования триптанов. Между тем в клинической практике примерно у 1/3 пациентов с мигренью применение триптанов характеризуется либо незначительной эффективностью, либо полным отсутствием эффекта. Существующее множество причин расхождений результатов РКИ и выводов клинических наблюдений относительно эффективности триптанов как класса требует более углубленного анализа.

Мигрень – хроническое заболевание нервной системы, которое характеризуется значительной вариабельностью тяжести приступов. При этом около 80% больных переносят тяжелые приступы мигрени и нуждаются в медицинской помощи (28). Масштабное эпидемиологическое исследование American Migraine Study показало, что 68% женщин и 57% мужчин с мигренью хотя бы раз обращались за помощью к врачам по поводу головной боли (17). Эта категория пациентов характеризуется более высокой частотой и тяжестью приступов по

сравнению с теми, кто никогда не обращался за медицинской помощью. Между тем среди тех, кто хотя бы раз обращался за помощью, только 20% пациентов приходят на повторные визиты к врачам в течение года. Сходные данные получены и в других странах. Большое (4689 чел.) популяционное исследование FRAMIG (Medical and therapeutic management of MIGraine in FRAnce) (19), выявило, что только 18% больных с мигренью наблюдалось у врачей по поводу головной боли. Аналогичными были результаты эпидемиологического исследования, проведенного в Латинской Америке (22), которое показало, что 42% пациентов с впервые выявленным диагнозом мигрени когда-либо обращались за помощью к врачам по этому поводу: уровень обращаемости колебался от 36% в Эквадоре до 49% в Колумбии. Проспективное эпидемиологическое исследование, проведенное в Великобритании, выявило, что среди больных с мигренью количество консультаций составило 6,4/100 пациентов/год у женщин и 2,5 – у мужчин. Менее 20% больных приходят к специалистам повторно, среди которых 55% пациентов обращаются к неврологам и 30% – к врачам общей практики (14).

В России проведен интернет-опрос 1000 человек с целью оценки распространенности головных болей и обращаемости пациентов к различным специалистам (1). Среди опрошенных 52,2% отмечали периодические головные боли на протяжении нескольких лет. Из них 50,4% уже обращались к врачу по поводу

головной боли, 18,5% собираются обратиться, а 31,3% – не собираются. Среди причин необращения к специалистам респонденты отмечают: недоверие врачам (81,6%), недоступность специалистов по головной боли (59,7%), отсутствие необходимости в консультации (47,4%), боязнь выявления тяжелого заболевания (19,2%). Проведенное скрининговое исследование позволяет говорить, что около трети пациентов не обращаются к врачу по поводу головной боли. Эпидемиологические данные в целом показывают, что основным барьером эффективной помощи больным является не только низкий уровень первичной обращаемости, но и недостаточный уровень последующего наблюдения за пациентами.

Хорошо известно, что большинство пациентов с мигренью вынуждены прибегать к лекарственным препаратам для облегчения боли (4), чаще используя более чем одно лекарственное средство. Результаты исследований American Migraine Study I и II демонстрируют, что около 97% пациентов с мигренью нуждаются в использовании фармакологических средств для купирования приступа мигрени. Количество пациентов, которые используют рецептурные средства, составляет менее половины, а доля тех, кто вынужден прибегать к использованию безрецептурных симптоматических средств, является весьма высокой (57-59%) (17). Проведенное в США большое популяционное исследование AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention study) (8), которое включило 120000 человек

**Таблица 1. Фармакологические средства, применяемые для купирования приступа мигрени**

Препараты с неспецифическим механизмом действия		Специфические антимигренозные средства		Вспомогательные средства
Простые анальгетики	<i>парацетамол, кодеин</i>	Неселективные агонисты 5-НТ <sub>1</sub> -рецепторов	<i>эрготамин, дигидроэрготамин</i>	<i>метоклопрамид, домперидон</i>
НПВП	<i>Аспирин, Ибупрофен, Индометацин, Диклофенак</i>			
Комбинированные препараты	<i>Кофергол, Кофетамин, Синкаптон, Саридон, Солпадеин и др.</i>	Селективные агонисты 5-НТ <sub>1</sub> -рецепторов	<i>суматриптан, золмитриптан, элетриптан, наратриптан</i>	

общей популяции, выявило, что почти все пациенты с мигренью применяют средства для купирования головной боли. При этом около половины используют исключительно безрецептурные анальгетики, а 20% используют только рецептурные средства, но не при всех приступах, и только 12% пациентов с мигренью используют для купирования приступа специфические антимигренозные средства. Большинство пациентов используют симптоматические и превентивные средства только в случаях тяжелых приступов головной боли и при наличии типичных мигренозных симптомов (односторонняя пульсирующая боль, ассоциированные симптомы фото-, фонофобии, тошноты и рвоты).

Несмотря на многообразие применяемых обезболивающих средств, большинство пациентов с мигренью испытывают неудовлетворенность ими. В США только 29% пациентов оценивают используемое ими симптоматическое средство как эффективное (15). Несмотря на то что в последние годы в целом отмечается тенденция к улучшению уровня диагностики и выявления пациентов с мигренью, это, к сожалению, не отражается на увеличении использования рецептурных средств лечения мигрени (8). Существует несколько систематических обзоров, посвященных изучению предпочтений пациентов и требований к эффективному средству для лечения мигрени. Так, телефонное интервью, проведенное в США среди 688 больных с мигренью (16), показало, что более 70% пациентов не удовлетворены применяемым средством для купирования головной боли. Наиболее частыми причинами низкой эффективности препарата пациенты считали: слишком длительное время начала действия препарата (87%), неполный обезболивающий эффект (84%), непо-

стоянный эффект (84%), возврат головной боли (71%), множество побочных эффектов (35%).

Выбор оптимального средства для облегчения мигренозной боли является непростым для каждого пациента с мигренью. Традиционно лечение приступа мигрени может подразделяться на неспецифическое и специфическое (таблица 1). Неспецифическая терапия подразумевает использование средств, которые применяются для лечения болевых синдромов различной локализации, и включает несколько классов препаратов: простые анальгетики, комбинированные анальгетики (в комбинации с кофеином, буталбиталом, короткодействующими барбитуратами), нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), опиоиды, а также препараты для купирования сопровождающих симптомов. К специфическим антимигренозным средствам относят препараты эрготамина и селективные агонисты 5-НТ<sub>1</sub>/D-рецепторов (триптаны), которые используются почти исключительно для лечения мигрени.

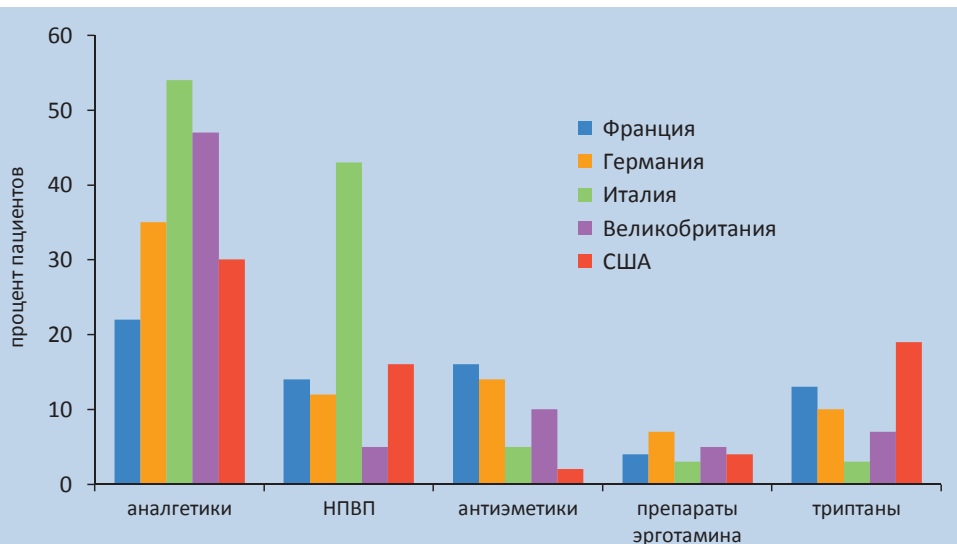
Выбор между специфическими и неспецифическими антимигренозными средствами может зависеть от характеристик мигренозных атак; не все атаки у одного и того же пациента могут потребовать одних и тех же средств. Так, легкие и иногда умеренные по тяжести атаки могут лечиться аспирином или другими НПВП, при необходимости в комбинации с препаратами, которые улучшают их абсорбцию, такими как метоклопрамид. Триптаны рекомендуются как препараты первой линии для умеренной и сильной головной боли при мигрени или любой выраженности головной боли, когда неспецифические средства не обеспечивают адекватное облегчение (26).

Несмотря на то что к настоящему времени специфическое лечение

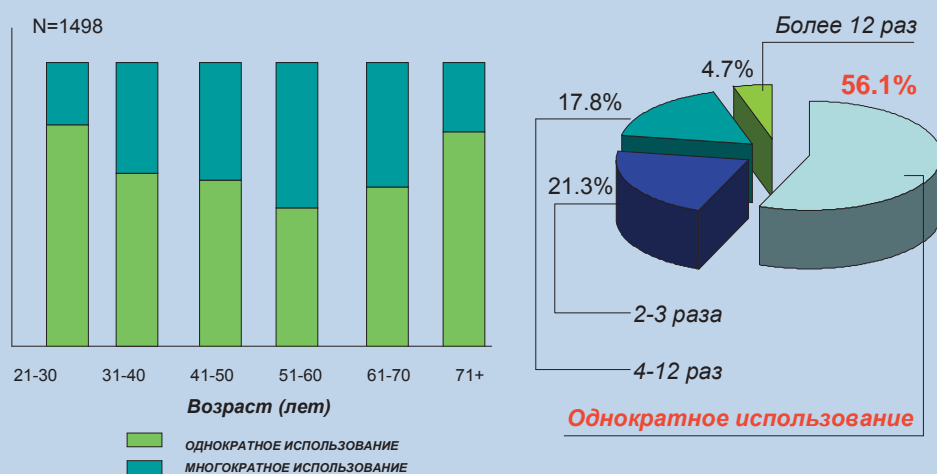
мигрени активно развивается и появилось много новых препаратов, их применение в клинической практике остается крайне низким. Так, в большом популяционном исследовании GRIM 2000 (Group de Recherche Interdisciplinaire sur la Migraine) (18), включавшем 25000 человек, было показано, что только 7,5% пациентов хотя бы раз использовали для купирования мигрени триптаны. При этом анализ этой группы пациентов показал, что именно у них имелись более тяжелые и продолжительные приступы, с более высоким уровнем дезадаптации (по данным MIDAS) и большим количеством сопровождающих симптомов. Схожие результаты получены и в другом эпидемиологическом исследовании FRAMIG 2000 (19) во Франции, где только 8% пациентов с мигренью использовали триптаны, а подавляющее большинство пациентов использовали неспецифические анальгетические препараты. И наконец, в исследовании MAZE (Migraine and Zolmitriptan Evaluation survey) (20), которое проводилось в нескольких европейских странах (Франция, Германия, Италия, Великобритания) и США, выявлено, что среди больных с мигренью 3-13% применяют триптаны в Европейских странах и 19% – в США (рисунок 1).

Практический опыт использования специфических антимигренозных средств, накопленный за последние 18 лет, свидетельствует о высокой эффективности и безопасности триптанов. Между тем приверженность пациентов к частому их использованию остается достаточно низкой. G. Ifergane с соавт. (13) провели ретроспективный анализ 1498 пациентов в Израиле. Более половины (56,1%) пациентов, попробовавших однажды триптан для купирования приступа мигрени, к нему повторно не возвращались. Только 4,7% пациентов





**Рисунок 1. Паттерны использования лекарственных средств для купирования приступа мигрени в 4 европейских странах и США (20)**



**Рисунок 2. Паттерны однократного и многократного использования триптанов для купирования приступа мигрени (13)**

использовали триптан более 12 раз (рисунок 2). Среди причин отказа от их использования пациенты чаще отмечали: недостаточный обезболивающий эффект, побочные эффекты и частый возврат головной боли даже после эффективного купирования приступа. Авторы считают, что основным препятствием к достижению максимальной эффективности применяемого средства является неправильное его использование (неадекватная доза, позднее применение в приступе, применение при немигренозной боли) и указывают на важность обучения

пациентов основным принципам использования специфических антимигренозных средств.

### СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

Открытие специфических антимигренозных препаратов связано с распространенными в Средние века случаями эрготизма, обусловленными массовыми отравлениями мукой, загрязненной грибом *Claviceps purpurea* (спорынья пурпурная). В 1917-м А. Stoll выделил кристаллический эрготамин (алка-

лоид спорыньи), который начали использовать для лечения мигрени. В последующем классические работы J. Graham и H.G. Wolff в 1938 году продемонстрировали, что внутривенное введение эрготамина вызывает значительную констрикцию расширенных ветвей наружной сонной артерии во время мигренозной головной боли, что полностью купирует приступ мигрени (12).

Алкалоиды спорыньи имеют комплексные механизмы действия, которые связаны с их взаимодействием с различными типами рецепторов. Эрготамин в низких терапевтических концентрациях действует как агонист  $\alpha$ -адренорецепторов, серотониновых рецепторов (особенно 5-HT<sub>1B/1D</sub>) и дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов. Эрготамин и дигидроэрготамин ингибируют феномен плазменной экстравазации в твердой мозговой оболочке при стимуляции тригеминального ганглия, что связывают со способностью блокировать высвобождение нейропептидов из периваскулярных нервных терминалей (11). Спектр побочных эффектов препаратов эрготамина обусловлен его полисистемным действием, так как эрготамин и дигидроэрготамин обладают аффинитетом к дофаминовым рецепторам (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>), адренергическим рецепторам ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) и серотониновым рецепторам разных классов. Среди побочных эффектов наиболее значимыми являются тошнота, рвота, боль в животе, акропарестезии, крампи, тремор, диарея, синкопы. Учитывая системные влияния препаратов эрготамина на коронарные сосуды и периферические сосуды, они противопоказаны пациентам с ишемической болезнью сердца, неконтролируемой артериальной гипертензией, а также при беременности и лактации.

Триптаны принадлежат к классу селективных агонистов 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецепторов, которые не обладают (или обладают слабым) аффинитетом к другим классам серотониновых рецепторов. Эти средства имеют преимущество над всеми остальными симптоматическими





# Жить без мигрени просто

# ЗОМИГ

ЗОЛМИТРИПТАН

⚡ Один приступ –  
одна таблетка<sup>1</sup>

⚡ Эффективен при приеме  
с первых минут приступа<sup>2</sup>

⚡ Воздействует на головную  
боль и сопутствующие  
симптомы<sup>3</sup>

⚡ Предпочитается  
предшествующей терапии  
85% пациентов<sup>3</sup>



ЗОМИГ (золмитриптан),  
таблетки, покрытые  
оболочкой, по 2,5 мг



## Зомиг быстро купирует мигрень и стабильно сохраняет результат

Ссылки:

1. Rapoport AM, Ramadan NM, Adelman JU et al. The 017 Clinical Trial Study Group. Neurology, 1997, v.49, p.1210-121
2. Klapper J. et al. Headache, 2002, v.42, p.395
3. Dinner HC, Evers S, Gendolla A. The therapeutic profile of zolmitriptan in clinical practice. J Clin Pract, 2004, v.58, suppl.8, p.795-800.

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

АстраЗенека   
[www.migreni.net](http://www.migreni.net)

средствами лечения мигрени, поскольку их создание основывалось на знании специфических механизмов мигренозной боли. Они синтезировались исключительно с этой целью и, соответственно, носят название специфических антимигренозных средств. Создание этого класса препаратов базировалось на идее синтеза агентов, имитирующих действие серотонина на рецепторы церебральных сосудов. В патофизиологии мигрени роли серотонина принадлежит особое место. Именно изучение серотонинергических механизмов мигрени инициировало серию нейрофармакологических исследований сравнительного анализа различных антагонистов серотонина. В экспериментальных исследованиях было показано, что инъекции метисергида вызывают констрикцию сосудов каротидного артериального бассейна, что в отличие от эффектов эрготамина не сопровождалось повышением артериального давления. Это позволило доказать, что метисергид селективно влияет на кровообращение в каротидном бассейне. Предположения, что метисергид действует селективно на каротидные рецепторы посредством неизвестных до этого специфических серотониновых рецепторов, инициировали серию экспериментов по синтезу аналогов триптамина, которые могут избирательно активировать эти специфические серотониновые рецепторы. Последовательная серия исследований дериватов триптамина, которые обладали эффектом селективного влияния на кровоток в артериовенозных анастомозах каротидного сосудистого русла, привела к созданию первого препарата этого класса – суматриптана (25). Эти работы явились революцией в лечении приступа мигрени и стали основанием для создания целого класса фармакологических средств со свойствами агонистов определенных подтипов серотониновых рецепторов – триптанов. В последующем на основании фармакологических эффектов суматриптана с целью улучшения липофильных свойств и способности проникать через гематоэнцефалический ба-

рьер синтезировались триптаны второго поколения. К триптанам второго поколения относятся: золмитриптан, наратриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан, фроватриптан.

#### МЕХАНИЗМЫ АНТИМИГРЕНОЗНОЙ АКТИВНОСТИ ТРИПТАНОВ

Суматриптан является селективным агонистом 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов и в отличие от других дериватов триптамина не взаимодействует с 5-HT<sub>2</sub> – 5-HT<sub>7</sub>-типами рецепторов и более того, внутри класса 5-HT<sub>1</sub> он активен в отношении только <sub>1B/1D</sub>-подтипов рецепторов. Суматриптан сужает расширенные интракраниальные сосуды так же как серотонин, при этом он не сужает кровеносные сосуды нижних конечностей, кишечника и сердца, и это связано с тем, что последние содержат преимущественно 5-HT<sub>2</sub>, но не 5-HT<sub>1</sub>-рецепторы (11). Его клиническую эффективность связывают не только со способностью сужать расширенные краниальные сосуды, но и/или блокировать высвобождение кальцитонин-генродственного пептида (КГРП) и субстанции P (SP) из тригеминальных окончаний в стенках церебральных сосудов (25). Механизмы, лежащие в основе внутриклеточных процессов, ответственных за краниальную селективность действия триптанов, до конца не ясны. Это может быть связано с существенным доминированием 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов над 5-HT<sub>1D</sub>-подтипом рецепторов в краниальных сосудах по сравнению с периферическими. Однако могут иметь значение и различия между краниальными и периферическим руслом в эффективности 5-HT-рецепторного связывания.

Блокада высвобождения КГРП и SP из тригеминоvascularных афферентов должна предотвращать активацию вазодилатации и блокировать развитие сосудистой боли. Экспериментальные исследования подтвердили участие в этих эффектах 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов гладкомышечных элементов, которые обуславливают вазоконстрикторное действие, и пресинаптических

5-HT<sub>1D</sub>-рецепторов и, возможно, 5-HT<sub>1F</sub>-рецепторов тригеминоvascularных афферентов, которые блокируют развитие нейрогенного воспаления. У человека эти подтипы 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов присутствуют в стволовых структурах, осуществляющих центральную болевую трансмиссию, а также в различных отделах коры головного мозга (25). В экспериментальных исследованиях на животных моделях продемонстрировано, что введение суматриптана у крыс сопровождается снижением синтеза серотонина в дорзальном ядре шва варолиева моста и некоторых других структурах ЦНС, в том числе в гипоталамусе, таламусе, церебральной коре. Влияние суматриптана на синтез серотонина может рассматриваться как дополнительный эффект триптанов в лечении острой мигренозной боли. Примечательно, что хроническое применение суматриптана сопровождается увеличением синтеза серотонина в различных областях мозга, но без существенного влияния на этот процесс в дорзальном ядре шва. Эти исследования предполагают, что хроническое использование триптанов, как это наблюдается при формировании медикаментозно-индуцированной головной боли, в результате вызывает десенситизацию 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов. Такой эффект может приводить к нарушению механизма обратной связи и нарушению контроля синтеза серотонина (25).

Многие триптаны обладают эффектом ингибции активности тригеминальной системы, что выражается в подавлении электрической активности каудального ядра тройничного нерва при стимуляции верхнего сагиттального синуса в эксперименте. Этот эффект может быть связан с активацией нисходящих систем, модулирующих боль в околососудопроводном сером веществе. Центральные эффекты суматриптана показаны и в других экспериментальных работах. Так, R. Burstein с соавт. (5) в экспериментах с моделированием нейрогенного воспаления и центральной сенситизации с помощью апплика-

ций «воспалительного коктейля», содержащего гистамин, серотонин, брадикинин и простагландин  $E_2$ , на твердую мозговую оболочку крыс показали повышение чувствительности тригеминального ганглия к механическим стимулам. Раннее применение суматриптана эффективно блокировало развитие всех компонентов центральной сенситизации, а более позднее применение его имело ограниченный эффект. Подобная временная закономерность эффектов свойственна всем триптанам и определяет необходимость их приема в самом начале приступа мигрени.

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИПТАНОВ

Для сопоставления эффективности различных представителей агонистов 5-НТ<sub>1</sub>/В<sub>1</sub>/D-рецепторов принято использование стандартных показателей эффективности. Показатель «облегчения боли через 2 часа» отражает процент пациентов, у которых в ответ на прием препарата мигренозная боль уменьшилась от умеренной или тяжелой на момент начала терапии до слабой или до полного отсутствия боли через 2 часа. Показатель «полного обезболивающего эффекта через 2 часа» отражает определенный процент пациентов с полным отсутствием боли через 2 часа от момента приема препарата. У некоторых пациентов даже после эффективного купирования боли может возникнуть рецидив болевых ощущений в рамках одного приступа, что может потребовать дополнительного обезболивания. Поэтому показатель длительности обезболивания является наиболее важным. Показатель «длительности обезболивающего эффекта» отражает процент пациентов с отсутствием боли в течение 24 часов от момента приема препарата. Этот параметр крайне важен и с точки зрения купирования сопровождающих симптомов. Показатель «постоянство эффекта» означает эффективное купирование более чем в одном приступе мигрени. Дополнительным является показатель «постоянства обезболивающего эффекта

**Таблица 2. Сравнительная эффективность золмитриптана и суматриптана (7)**

	Количество пациентов (в %) с уменьшением головной боли		
	Через 1 час	Через 4 часа	Через 24 часа
Золмитриптан 2.5 мг	35*∇	83,3*∇	64,8∇
Суматриптан 25 мг	32,9	75,8	59,4
Золмитриптан 5 мг	37,4*∇	83,6*∇	67,1*∇
Суматриптан 50 мг	34,7	80,8	63,8

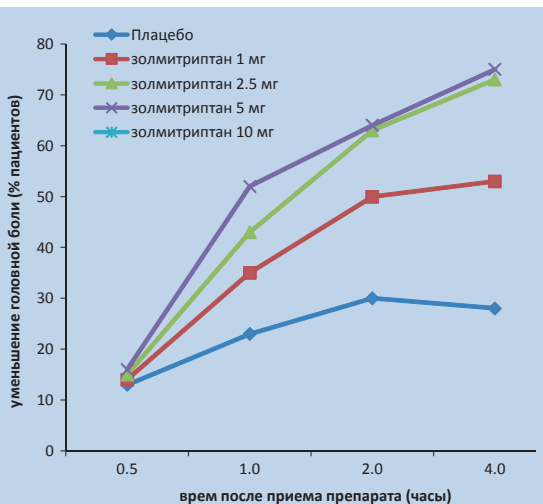
Примечание: достоверности различий\* - с группой больных, получающих суматриптан в дозе 25 мг;  
∇ - с группой больных, получающих суматриптан в дозе 50 мг.

с отсутствием побочных эффектов», как наиболее «идеальный» параметр эффективности. Унификация оценки эффективности различных 5-НТ<sub>1</sub>/В<sub>1</sub>/D-рецепторов важна с точки зрения сопоставления эффектов отдельных симптоматических средств между собой. Суматриптан, как первый представитель этого класса препаратов, является «золотым стандартом» антимигранозной терапии и большинство сравнительных исследований для последующих представителей триптанов посвящено сопоставлению изучаемых эффектов с терапевтическим действием суматриптана. Показатель обезболивающего эффекта через 2 часа после приема суматриптана при пероральном приеме 100 мг составляет 22-34%, для назального спрея 10 мг – 47-61% и для подкожного введения 6 мг – 52-56% (26). Суматриптан является эффективным средством и с точки зрения предотвращения возврата головной боли в том же приступе мигрени, что на 34% превышает эффект плацебо.

В течение последних 18 лет проведено большое количество клинических исследований эффективности и безопасности триптанов с участием сотен тысяч пациентов, у которых анализировалось несколько миллионов мигренозных приступов. Применение триптанов в целом позволяет эффективно купировать 2 из 3 мигренозных атак. Сопоставление клинических эффектов триптанов второго поколения с суматриптаном характеризуется целым рядом особенностей, обусловленных фармакокинетическими свойствами каждого препарата. Эти особенности в ряде случаев касаются количества респондентов, быстроты обезболивающего

эффекта или его длительности, эффективности купирования сопровождающих симптомов и стойкости эффекта. Последний показатель является одним из наиболее важных и отражает способность триптана обеспечить максимальный контроль над рецидивирующими приступами мигрени. R.M. Calla-gher и соавт. в 2000 г. (7) провели большое (1445 пациентов) сравнительное исследование, в котором в течение 6 месяцев оценивалась эффективность купирования 6 последовательных приступов мигрени золмитриптаном (2,5 мг и 5 мг) и суматриптаном (25 мг и 50 мг) (7). Сравнительный анализ показал преимущества золмитриптана по показателям регресса боли через 1, 4 и 24 часа (таблица 2).

Одной из самых частых причин отказа пациентов от использования определенного препарата для купирования мигренозных приступов является неадекватное его дозирование. Например, эффективными для купирования мигрени считаются 800 мг ибупрофена, 550-750 мг напроксена. То же самое относится и к триптанам: например, 25 мг суматриптана при пероральном приеме или 5 мг ризатриптана не являются адекватной дозой для подавляющего большинства больных в большинстве приступов мигрени, когда требуются дозы 50-100 мг и 10 мг соответственно. Этот принцип основан на клинических исследованиях сопоставления эффективности разных доз триптанов. Примером могут служить результаты исследования эффективности и безопасности различных доз золмитриптана у 1444 больных с мигренью (24). Сопоставление эффективности купирования 3 последовательных приступов мигрени



**Рисунок 3. Эффективность различных доз золмитриптана в купировании приступа мигрени (24)**

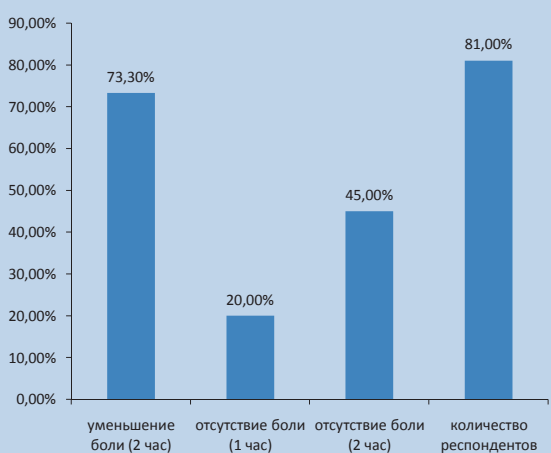
рекомендации пациентам входят советы: «Прежде чем приступить к купированию, особенно специфическими антимигренозными средствами, необходимо убедиться, что данный приступ является мигренозной головной болью». Между тем многочисленные исследования показывают преимущества более раннего применения триптанов в купировании приступов (5, 9). С патофизиологической точки зрения раннее применение триптана до развития центральной сенситизации и аллодинии обеспечивает более полный обезболивающий эффект и меньшую вероятность рецидива боли в данном приступе мигрени (5). Более позднее применение средства, когда есть признаки развития аллодинии, сопровождается менее удовлетворительным терапевтическим ответом. Большинство используемых триптанов обладают способностью влиять на различные сопровождающие симптомы, такие как тошнота, рвота, фото-, фоно и осмофобия. Раннее применение триптанов в мигренозном приступе также влияет на более эффективное купирование и большинства ассоциированных симптомов. К тому же тошнота и рвота, развивающиеся по мере прогрессирования атаки, затрудняют применение пероральных препаратов (27). Раннее применение купирующего средства важно и с этой точки зрения.

центом – с появлением побочных эффектов (24).

Несмотря на то что все триптаны обладают аффинитетом к 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторам, они имеют различия фармакокинетических параметров. Различия фармакокинетических свойств разных триптанов имеет клиническое значение, поскольку отмечено, что отсутствие эффективности одного триптана в купировании приступов мигрени не означает, что будут неэффективными и другие. В соответствии с данными многочисленных РКИ максимальный терапевтический эффект пероральных триптанов в терминах облегчения боли через 2 часа достигается примерно у 70% пациентов. Примерно 30% пациентов не отвечает на определенный триптан. Это может быть связано с рядом причин: низкий или непостоянный уровень абсорбции препарата, использование препарата слишком поздно при прогрессировании боли в приступе мигрени, неадекватное дозирование препарата или крайняя вариабельность терапевтических ответов у конкретного пациента. Между тем данные РКИ, полученные в последние годы, подтверждают наблюдения из клинической практики о том, что пациенты с плохим ответом на один триптан могут в последующем получить преимущества при лечении другими триптанами. Так, D.W. Dodick (25) проведен анализ нескольких РКИ эффективности различных представителей триптанов у пациентов, не отвечающих на суматриптан, по крайней мере, в лечении 3 последовательных приступов мигрени. Этот анализ подтверждает наблюдения практикующих врачей, что «переключение» от одного триптана к другому в большинстве случаев дает очевидные терапевтические преимущества (рисунок 4).

Триптаны в целом отличаются хорошей переносимостью, и все побочные эффекты носят обратимый характер. Среди редких нежелательных явлений следует обратить внимание на так называемые триптановые сенсации (боль в груди, в горле, покалывание во всем теле), которые могут вызвать тревогу у пациентов. Их возникновение также можно контролировать применением оптимальных доз. Например, изучение соотношения эффективности и безопасности применения различных доз золмитриптана продемонстрировало, что группа пациентов, принимавших 2,5 мг препарата, характеризовалась максимальной разницей между высоким процентом больных с купированием боли и низким про-

центом – с появлением побочных эффектов (24). Cady R.K. с соавт. (6) провели исследование 785 пациентов с мигренью, сравнивая пациентов, продолжающих постоянный прием триптанов для купирования приступов, с теми, кто отказывался от их приема. Предикторами продолжения длительного использования триптанов являлись доверие врачу, а также скорость купирования приступа и



**Рисунок 4. Эффектность золмитриптана у нон-респондентов на суматриптан (21)**

различными дозами золмитриптана (1 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг) с плацебо выявило, что в течение часа после приема препарата достоверное отличие по показателю уменьшению головной боли отмечалось в группах больных, принимающих 2,5 мг, 5 мг и 10 мг золмитриптана. Поэтому доза 1 мг не считается адекватной для купирования мигренозной боли (рисунок 3).

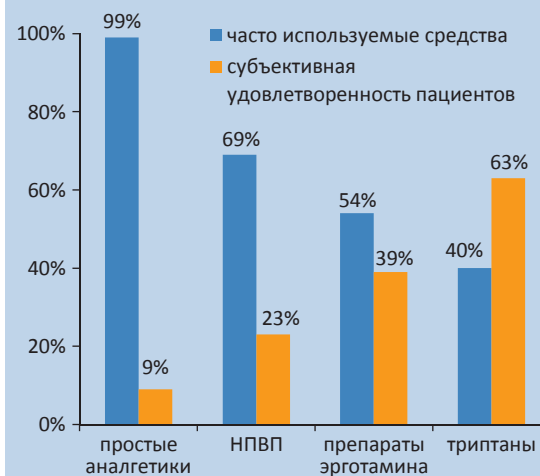
В клинической практике обезболивающее средство, как правило, принимается тогда, когда боль развивается и прогрессирует до высокой интенсивности. Это связано и с тем фактом, что в стандартные

быстрота возврата к нормальному функционированию. При этом исходно пациенты не отличались ни по тяжести приступов, ни по количеству использования дополнительного обезболивания.


Несмотря на то что для специфического лечения мигрени триптаны являются препаратами выбора, в целом наблюдается недостаточное их использование пациентами. В 1999 году J. Pascual с соавт. (23) опубликовали результаты исследования, проведенного в 7 госпиталях различных регионов Испании, где проводился опрос пациентов о препаратах, которые они используют для купирования в большинстве приступов, их эффективности и удовлетворенности этими препаратами. Выяснилось, что 99% пациентов используют на регулярной основе анальгетики, 69% – НПВП, 54% – препараты эрготамина, 40% – триптаны. Когда пациентов опрашивали об удовлетворенности этими препаратами, то оказалось, что субъективно

хорошим был эффект только у 9%, использующих анальгетики, у 23% пациентов, использующих НПВП, 39% пациентов, принимающих эрготамин, и у 63% пациентов, использующих триптаны (рисунок 5).

Таким образом, клинический опыт лечения триптанами и данные РКИ позволили выработать некоторые принципы рациональной терапии приступов мигрени. При выборе средства для купирования мигренозной боли следует учитывать клинические особенности пациента (время нарастания боли до максимальной, длительность приступа, выраженность сопровождающих симптомов). Эти особенности позволяют индивидуализировать подходы к терапии пациента в зависимости от характеристик приступа. Условием достижения максимальной эффективности при лечении триптанами является использование эффективных доз, наиболее ранний прием обезболивающего средства в процессе развития мигренозной



**Рисунок 5. Частота использования и субъективная оценка пациентами эффективности различных средств для купирования приступов мигрени (23)**

боли. Соблюдение этих принципов способствует повышению эффективности лечения приступов мигрени и повышает комплаентность со стороны пациентов. 

## Литература

- Азимова Ю.Э. Распространенность головных болей и причины не обращения к врачу по поводу головной боли по данным интернет-опроса // Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема / Тез докл. научно-практ. конф. Смоленск, 2009; 142-143.
- Табеева Г.Р. Практический подход к ведению больных с мигренью // РМЖ. 2008; т. 16; № 17(327): 1129-1133.
- Яхно Н.Н., Табеева Г.Р. Принципы лечения мигрени. РМЖ. 2007; т.15, № 10 (291): 802-805.
- Bigal M., Krymchanovsky A.V., Lipton R.B. Barriers to satisfactory migraine outcomes. What have we learned where do we stand? // Headache. 2009; 49: 1028-1041.
- Burstein R., Collins B., Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia // Ann Neurol. 2004; 55: 19-26.
- Cady R.K., Maizels M., Reeves D.L., Levinson D., Evans J.K. Predictors of adherence to triptans: factors of sustained vs lapsed users // Headache. 2009; 49: 386-394.
- Callagner R.M., Dennish G., Spierings E.L.H., Chitra R. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine // Headache. 2000; 40: 119-128.
- Diamond S., Bigal M.E., Silberstein S. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: Results from American Migraine Prevalence and Preventive study // Headache. 2007; 47: 355-363.
- Dodick D.W. Triptan nonresponder studies: implications for clinical practice // Headache. 2005; 45: 156-162.
- Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B. Oral triptans – serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists – in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials // Lancet 2001; 358 (9294): 1668-1675.
- Goadsby P.J., Gundlach A.L. Localization of  $\mu$ H-dihydroergotamine binding sites in the rat central nervous system // Ann Neurol. 1991; 29: 91-4.
- Graham J.R., Wolff H.G. Mechanisms of migraine headache and action of ergotamine tartrate // Arch Neurol Psychiatry. 1938; 39: 737-63.
- Ifergane G., Wirguin I., Shvartzman P. Triptans – Why Once? // Headache. 2006; 46: 1261-1263.
- Latinovic R., Gulliford M., Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: Consultation, prescription, and referral rates in a large population // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77: 385-387.
- Lipton R.B., Hamelsky S.W., Dayno J.M. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? // Headache. 2002; 42 (Suppl 1): 3-9.
- Lipton R.B., Stewart W.F. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? // Headache. 1999; 39 (suppl 2): 20-26.
- Lipton R.B., Stewart W.F., Diamond S. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II // Headache 2001; 41: 646-657.
- Lucas C., Auray J.P., Gaudin A.F., Dartigues J.F., Duru G., Henry P., Lanteri-Minet M., Pradalier A., Chazot G. El Hasnaoui A. Use and misuse of triptans in France: Data from the GRIM 2000 population survey / Cephalalgia. 2004; 24: 197-205.
- Lucas C., Chaffaut C., Artaz M.A., Lanteri-Minet M. FRAMIG 2000: Medical and therapeutic management of migraine in France // Cephalalgia. 2005; 25: 267-279.
- MacGregor E.A., Brandes J., Eikermann A. Migraine prevalence and treatment patterns: the global migraine and zolmitriptan evaluation survey MAZE // Headache. 2003; 43: 19-26.
- Mathew N.T., Kaisalan J., Gentry P., Chernyshev O. Treatment of nonresponders to oral sumatriptan with zolmitriptan and risatriptan: a comparative open trial // Headache. 2000; 40: 464-465.
- Morillo L.E., Alarson F., Aranaga N. Latin American Migraine Study Group. Clinical characteristics and patterns of medication use of migraineurs in Latin America from 12 cities in 6 countries // Headache. 2005; 45: 118-126.
- Pascual J., Leira R., Laine J.M., Alberca R., Titus F., Morales F., Diez-Tejedor E., Garcia de Polavieja J. Spanish study of quality of life in migraine: Profile of medication consumption and subjective efficacy // Neurology. 1999; 14: 204-209.
- Rapoport A.M., Ramadan N.M., Adelman J.U. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig, 311C90) for the acute treatment of migraine: A multicenter, double-blind, placebo-controlled dose range findings study // Neurology. 1997; 49: 1210-1218.
- Saxena P.R., Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor agonists in the acute treatment of migraines. In The Headaches. Olesen J., Goadsby P.J., Ramadan N.M eds. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 469-503.
- Silberstein S.D. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) – report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2000; 55: 754-62.
- Tfelt-Hansen P., Block G., Dahlöf C., Dinner H.C., Ferrari M.D., Goadsby P.J., Guidetti V., Jones B., Lipton R.B., Massion H., Meiner C., Sandrini G., Steiner T., Winter P.B. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition // Cephalalgia. 2000; 20: 765-86.
- Wenzel R., Dortch M., Cady R. Migraine headache misconceptions: Barriers to effective care // Pharmacotherapy. 2004; 24: 638-648.

А.С. КОТОВ,  
И.Г. РУДАКОВА,  
С.В. КОТОВ

МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского

# Клиника, диагностика и лечение височной эпилепсии

*Первые описания эпилептических приступов, вызванных повреждением височной доли мозга, были даны Гиппократом в трактате «О ранах головы». В эпоху научно-технической революции J.H. Jackson в 1881 г. впервые связал локальное структурное поражение головного мозга (опухоль глубоких отделов височной доли, раздражающая крючок гиппокампа) с возникновением конкретного вида эпилептических приступов (uncinate fits, или ункусные атаки Джексона). С тех пор и до настоящего времени височной эпилепсии (ВЭ) посвящена большая часть публикаций по проблеме фокальных эпилепсий (ФЭ).*

**В**исочная эпилепсия является, по-видимому, самой распространенной формой ФЭ у взрослых. Так, по данным F. Semah и соавт. (1998 г.), среди всех пациентов, обратившихся в Парижскую клинику эпилепсии в течение 7 лет, у половины была диагностирована височная эпилепсия, а у четверти – гиппокампальный склероз (ГС) (14). Мезиальная височная эпилепсия (МВЭ) с ГС – самый распространенный и единственный в ряду ФЭ эпилептический синдром, имеющий четкие клинические, нейропсихологические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные критерии, что делает ее «идеальной» моделью для изучения симптоматических ФЭ. Латеральная (неокортикальная) височная эпилепсия (ЛВЭ) встречается существенно реже, составляя, очевидно, менее 10% среди всех случаев ВЭ (13). Несмотря на большое количество посвященных этой

проблеме научных работ, распространенность различных форм ВЭ, а также эффективность их медикаментозной терапии и прогноз остаются недостаточно изученными.

Целью нашего исследования было изучение распространенности, клинических особенностей, эффективности лечения и прогноза у взрослых пациентов с различными формами ВЭ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Среди 536 пациентов с ФЭ, обратившихся за специализированной помощью, было выявлено 136 больных с четкой клинической, электроэнцефалографической и нейровизуализационной картиной ВЭ, 66 мужчин и 70 женщин в возрасте от 17 до 79 лет. Возраст дебюта заболевания варьировал от первых дней жизни до 60 лет, длительность активной эпилепсии – от 2 до 47 лет. Исследование включало клинический и неврологический осмотр, рутинную ЭЭГ и/или ЭЭГ-видеомониторинг, МРТ головного мозга, лабораторные анализы. Катамнез сроком от 1 года до 5 лет (в среднем 3 года) был отслежен у 110 больных. Всем пациентам была назначена впервые или подвергнута коррекции текущая терапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Эффективность лечения оценивалась на основании дневников приступов, самостоятельно заполняемых больными. Ремиссия была констатирована при полном отсутствии приступов за все время катамнестического наблюдения, улучшение – при снижении частоты приступов на 50% и более, в осталь-

ных случаях терапия расценивалась как неэффективная.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ВЭ была диагностирована у 1/4 обследованных пациентов (136 из 536). Следует отметить, что реальная распространенность различных форм ФЭ в популяции не может быть оценена вследствие недостаточной информативности используемых в настоящее время диагностических методик или противоречия полученных с их помощью данных клинической картине приступов. В нашем исследовании ФЭ с неустановленной локализацией зоны начала приступов были констатированы у 296 пациентов из 536. Можно предположить, что у ряда пациентов из этой группы в действительности имела место нераспознанная по вышеуказанным причинам ВЭ.

У 82,4% обследованных дебют заболевания приходился на 3 первых десятилетия жизни (таблица 1).

Согласно авторитетному мнению ряда экспертов, эпилепсия дебютирует до 16 лет в 75% случаев (1). По нашим данным, пик заболеваемости ВЭ приходится на 2-е десятилетие жизни. Объяснением этому может служить, с одной стороны, то, что больные с тяжелыми органическими поражениями головного мозга и дебютом резистентной ФЭ в младенческом и раннем детском возрасте не попадают в поле зрения «взрослых» эпилептологов вследствие смерти или глубокой инвалидизации, с другой – более тщательным обследованием лиц подросткового возраста в связи

с призывом на военную службу или началом профессиональной деятельности.

Начало заболевания с фебрильных судорог (ФС), характерное для МВЭ с ГС, отмечалось лишь у 7 (5,1%) пациентов. Нельзя исключить, что реальная распространенность ФС среди обследованных была более высокой, однако в ряде случаев пациенты и/или их родители не знали или забывали о связанных с гипертермией приступах, произошедших в раннем детском возрасте, начиная отсчет заболевания с появления драматических афебрильных припадков.

Взаимосвязь ФС с ГС, впервые описанная М. Falconer в 1971 г. как причинно-следственная, и в настоящее время остается не до конца изученной, так, лишь у 2/3 пациентов с МВЭ с ГС в анамнезе имеются указания на ФС, а экспериментальные приступы у животных, спровоцированные гипертермией, не ведут к развитию ГС (3, 4, 6, 7, 11). По нашему мнению, атипичные ФС в анамнезе у лиц с МВЭ следует считать спровоцированными лихорадкой эпилептическими приступами, с которых дебютирует данная форма заболевания, превращаясь, после длительного латентного периода, в резистентную фокальную эпилепсию с афебрильными пароксизмами.

Начало приступов с ауры отмечалось у 62 (45,6%) больных. Согласно данным J. French и соавт. (1993), при МВЭ с ГС аура встречается более чем в 90% случаев. Наиболее частым ее видом является трудно-описываемое висцеральное ощущение в эпигастральной области, затем «поднимающееся» к голове («восходящее эпилептическое ощущение»). Другой типичный вид ауры при МВЭ с ГС – кратковременный (обычно не более секунды) страх. Реже встречаются ощущения *déjà vu, jamais vu*, макро- и микропсия, обонятельные галлюцинации, деперсонализация (7). В ряде случаев аура не имеет аналогов в предшествующей жизни, и больные затрудняются ее описать. Одновременное вовлечение в приступ различных областей височной доли объясняет

схожесть аур при разных формах ВЭ, тем не менее среди пациентов с «чистой» МВЭ отсутствуют составляющие ауру ЛВЭ слуховые, сложные зрительные галлюцинации, а также головокружение (13).

Все многообразие предприступных ощущений, описываемых больными, было разделено нами на когнитивные (насильственно возникающие мысли, воспоминания), экспериентальные (основанные на ранее пережитом, к ним относятся ощущения *déjà vu, jamais vu* и т.д.), зрительные, слуховые, обонятельные, психические (экстаз, страх, дереализация), вегетативные (жар, неприятные ощущения, дискомфорт, тошнота, потливость), комбинированные (сочетание нескольких ощущений одновременно, например *déjà vu* и жар, запах и дереализация), а также неклассифицируемые ауры (ощущение приближения приступа, описать которое пациент не может) (таблица 2).

Низкая, относительно данных литературы, частота выявления ауры в нашем исследовании может объясняться ее ретроградной амнезией, на что указывает, в частности, J. Engel (1989), описывающий подобный феномен у больных ВЭ и отмечающий, что ретроградная амнезия ауры порождает неправильное суждение о характере приступов (5). Наиболее типичными видами ауры были различные вегетативные проявления, включающие, помимо «восходящего эпилептического ощущения», целый ряд трудно-описуемых феноменов в виде жара, дискомфорта, приливов, потливости, тошноты. Клиническая практика показывает, что в некоторых случаях врачи, регулярно спрашивая больных о «предвестниках приступов» провоцируют последних на «обнаружение» у себя тех или иных предприступных ощущений, отсутствующих в действительности. Это требует относиться к сведениям, сообщаемым пациентами, с определенной долей скептицизма. Следует различать предприступные дисфорические расстройства и/или изменения общего самочувствия больных от собственно ауры, так как первые, очевидно, не имеют

**Таблица 1. Распределение обследованных больных по возрасту дебюта заболевания**

Возраст на момент дебюта, лет	Количество больных	%
0-5	22	16,2
6-10	15	11
11-15	17	12,5
16-20	25	18,4
21-25	22	16,2
26-30	11	8,1
31-35	4	2,9
36-40	8	5,9
41-45	3	2,2
46-50	3	2,2
51-55	2	1,5
56-60	4	2,9

**Таблица 2. Различные типы ауры у обследованных больных**

Тип ауры	Количество больных	%
Вегетативная	20	14,7
Обонятельная	7	5,1
Слуховая	6	4,4
Экспериентальная	6	4,4
Когнитивная	5	3,7
Психическая	2	1,5
Зрительная	2	1,5
Вкусовая	1	0,7
Комбинированная	10	7,4
Неклассифицируемая	3	2,2

существенного локализационного значения при ФЭ.

По мнению А. Ray и Р. Kotagal (2005), возрастная эволюция приступов при ВЭ отмечается до 10-летнего возраста, когда клиническая картина становится неотличимой от взрослых. У детей до 3 лет преобладают тонические и клонические моторные проявления, затем приступы носят обычно гипокинетический характер, частота встречаемости аутомоторных приступов при этом неуклонно нарастает с возрастом (12).

В нашем исследовании у 99 обследованных (72,8%) констатировалось сочетание фокальных и вторично генерализованных приступов, изолированных фокальных или вторично генерализованных пароксизмы встречались соответственно у 20 (14,7%) и у 17 (12,5%) пациентов. Среди разных видов фо-

кальных приступов большинство составляли диалептические – у 38 больных (27,9%) и аутомоторные – у 44 (32,3%). Диалептические приступы представляют собой застывание, взгляд в одну точку (starring) и расширение зрачков. Если приступы заканчиваются на этом, их нередко путают с абсансами (височные абсансы). Уровень сознания во время подобных пароксизмов может флюктуировать. Клиническая практика показывает, что подобные эпизоды часто не осознаются больными как эпилептические приступы, и для их выявления необходим целенаправленный расспрос.

Аутомоторные приступы, как правило, являются продолжением диалептических и проявляются ороалиментарными (облизывание губ, чмокание, жевание и т.д.) или двигательными автоматизмами (жестикация, ощупывание и перебирание предметов). Иногда автоматизмы имеют вид осмысленной реакции на происходящее (приготовление пищи, мытье посуды), также отмечается вокализация, плевание, педалирующие движения ногами (последнее нередко встречается и при приступах из лобной доли) (16). Среди обследованных больных наиболее часто наблюдались ороалиментарные автоматизмы (включая иктальную вокализацию) – у 14 (10,3%), пароксизмы, имитирующие осмысленную деятельность, – у 11 (8,1%), двигательные автоматизмы – у 7 (5,1%). У 12 (8,8%) пациентов аутомоторные приступы носили сложный характер, представляя собой сочетание ороалиментарных

автоматизмов с моторными феноменами или имитацией осмысленных движений.

Височные синкопы, характерные для МВЭ с ГС, эпилептические приступы, имитирующие классические ваго-вазальные обмороки – встречались лишь у 4 (2,9%) обследованных.

При приступах, начинающихся в височных долях мозга, может наблюдаться распространение иктальной активности на сопредельные корковые области с развитием соответствующих приступных проявлений (впрочем, подобный феномен описан и для любых других форм ФЭ). Среди обследованных вовлечение в приступ лобных долей отмечалось у 5 (3,7%) пациентов, что клинически проявлялось гиперкинетическими приступами – у 2 больных, фокальными моторными клоническими – у 1, тоническими – у 1 и сенсорными джексоновскими – у 1. Распространение патологического возбуждения на затылочные доли констатировалось у 4 (2,9%) пациентов, что во всех случаях проявлялось элементарными зрительными галлюцинациями. У 1 больного иктальная боль знаменовала вовлечение в приступ теменных долей мозга. Приступные феномены, характерные для экстраемпоральных очагов эпилепсии, могут служить причиной ошибок в диагностике локализационной формы ФЭ, что категорически недопустимо у пациентов – кандидатов на нейрохирургическое лечение. Кроме того, различные направления распространения пато-

логической иктальной активности от приступа к приступу у одного и того же больного могут привести к ошибочному мнению о наличии у такого пациента мультифокальной эпилепсии. Очевидно, что при недостаточной информативности инструментального исследования следует обращать особенно пристальное внимание на клинические особенности приступов: в пользу ВЭ говорит наличие специфической ауры, характерная кинематика аутомоторных пароксизмов, наличие постиктальной спутанности, прогрессирующие мнестические нарушения.

Прекращение приступов на период, в несколько раз превышающий обычный межприступный интервал (но составляющий не менее 6 месяцев), с последующим рецидивом – нетерминальная ремиссия (НТР) – наблюдалось в анамнезе у 14 (10,3%) пациентов. Однако лишь у 6 из них НТР была следствием назначения или коррекции терапии АЭП. Во всех остальных случаях прекращение приступов у больных было спонтанным. Самопроизвольные НТР у больных с ФЭ были описаны С. Spooner и соавт. (2006), которые при длительном катамнестическом наблюдении 62 детей с впервые выявленной ВЭ у 15 (24,2%) из них констатировали в общей сложности 22 НТР длительностью от 1 года до 7 лет (15). Феномен НТР является весьма типичным для МВЭ с ГС, при которой, вслед за ФС, происходящими в раннем детстве, после длительного «немого» периода, занимающего около 10 лет, в подростковом или раннем взрослом возрасте приступы рецидивируют, и формируется резистентный к лечению эпилептический синдром (7, 10). Однако в нашем исследовании вышеописанный патоморфоз приступов отмечался лишь у 2 из 8 больных. В остальных случаях было констатировано самопроизвольное прекращение афебрильных приступов, причем у 3 пациентов из 6 ремиссия наступала в младшем школьном возрасте, а рецидив – в возрастном интервале 16-19 лет. Можно предположить,

**Лечение ВЭ целесообразно начинать с окскарбазепина (Трилепал®), который отличается от карбамазепина достоверно лучшей переносимостью и меньшим потенциалом межлекарственных взаимодействий при сопоставимой эффективности. Титрование дозы Трилепала рекомендуется начинать с 600 мг с последующим увеличением на 600 мг через каждые 7 дней. Эффективная доза Трилепала у взрослых составляет 600-2400 мг/сут., по нашим данным, выраженный клинический эффект наблюдается при приеме 600-1200 мг/сут. у большинства пациентов.**







# ТРИЛЕПТАЛ®

окскарбазепин



## Новое качество жизни<sup>1,2!</sup>

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Трилептал® (Trileptal®)

**Лекарственная форма.** Окскарбазепин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг, 600 мг. Суспензия для приема внутрь 60 мг/мл.

#### Показания.

- Простые, сложные парциальные эпилептические приступы, с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше.
  - Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше.
- Способ применения и дозы.** Взрослым назначают в дозе 600-2400 мг в сутки. Детям в возрасте 1 месяц и старше назначают в дозе 8-60 мг/кг массы тела в сутки. Кратность приема – 2 раза в сутки. Пациентам с нарушениями функции почек требуется коррекция режима дозирования.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к окскарбазепину или любым другим компонентам препарата.

**Предосторожности.** Соблюдать осторожность при повышенной чувствительности к карбамазепину (включая гиперчувствительность с полиорганными нарушениями). Риск развития анафилактических реакций и ангионевротического отека, тяжелых дерматологических реакций. Риск развития гипонатриемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек, ассоциированными со снижением уровнем натрия в сыворотке крови, или при одновременной терапии натрий-снижающими препаратами; соблюдать осторожность у больных с сердечной недостаточностью, в том числе с вторичной; в случае задержки жидкости или при ухудшении симптомов сердечной недостаточности следует определять концентрацию натрия в сыворотке). Соблюдать осторожность при гепатите. Соблюдать осторожность при суицидальных попытках или намерениях. Отменять препарат следует постепенно. Соблюдать осторожность при комбинации с алкоголем. Соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и управлении механизмами. При необходимости назначения препарата при беременности следует тщательно сопоставить ожидаемую пользу терапии и потенциальный риск для плода. При применении Трилептала во время беременности необходимо контролировать клинический эффект препарата и определять концентрацию в плазме моногидроксипроизводного окскарбазепина (активного метаболита). Не следует применять препарат в период кормления грудью.

**Взаимодействие.** Фелодипин, пероральные контрацептивы, противоэпилептические средства (в т.ч. карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин), иммунодепрессанты (в т.ч. циклоспорин).

**Побочное действие.** Очень часто: сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, повышенная утомляемость. Часто: бессимптомная гипонатриемия, спутанность сознания, депрессия, апатия, агитация, эмоциональная лабильность, атаксия, тремор, нистагм, нарушения внимания, амнезия, "затуманивание" зрения, нарушения зрения, вертиго, диарея, запор, боли в животе, сыпь, алопеция, акне, астения. У детей в возрасте до 4 лет часто отмечались заторможенность, снижение аппетита, раздражительность, повышенные концентрации мочевой кислоты в крови. Иногда - лейкопения, крапивница, повышение активности ферментов печени, повышение концентрации щелочной фосфатазы в крови. Очень редко: угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, нейтропения, тромбоцитопения, реакции повышенной чувствительности (включая гиперчувствительность с полиорганными нарушениями), анафилактические реакции, гипонатриемия, сопровождающаяся клиническими симптомами, дефицит фолиевой кислоты, гипотиреозидизм, аритмия, АВ-блокада, артериальная гипертензия, панкреатит и/или повышение уровня липазы и/или амилазы, гепатит, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, системная красная волчанка.

**Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг, 600 мг, по 10, 20, 30 или 50 шт. в упаковке. Суспензия для приема внутрь 60 мг/мл во флаконе темного стекла 100 или 250 мл с пробкой, снабженной стопором, в комплекте с дозаторным шприцом и нажимающимся переходником для флакона.

#### Примечание для врача.

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

#### Регистрационное удостоверение:

ПНО15199/01

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, производятся  
 НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ  
 а также НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА С.П.А., ИТАЛИЯ  
 Суспензия для приема внутрь производится НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ,  
 ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА С.А.С., ФРАНЦИЯ

1. Herranz JL, Argumosa A, Salas-Puig J; Grupo Espa del Estudio TRINOVA. Oxcarbacepina en monoterapia en 324 pacientes con crisis parciales (estudio TRINOVA). REV NEUROL 2004;39:601-606.

2. Sachdeo RC, Gates JR, Bazil CW, Barkley GL, Tatum W, D'Souza J, McCague K. Improved quality of life in patients with partial seizures after conversion to oxcarbazepine monotherapy. Epilepsy Behav. 2006 Nov;9(3):457-63.



Полную информацию по препарату можно получить в ООО "Новartis Фарма" по адресу: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; Тел.: (495) 967-1270; факс: (495) 967-1268



Таблица 3. Схема назначения Трилепала для лечения пациентов с ВЭ

Утренняя доза, мг	Вечерняя доза, мг	Дни
300	300	7
600	600	7
900	900	7
1200	1200	7

что прекращение приступов у детей 5-10 лет обусловлено процессами созревания головного мозга, так, по данным R. Jacobs и соавт. (2007 г.), повреждения головного мозга, полученные в среднем детском возрасте, отличаются наиболее благоприятным прогнозом, что объясняется большими возможностями для компенсации в этот период, характеризующийся пиком синаптогенеза и развитием дендритного дерева (8). С другой стороны, период отсутствия приступов, называемый также латентным периодом или периодом эпилептогенеза, очевидно характеризуется множественными структурными и функциональными изменениями в веществе мозга, которые не могут быть изучены у людей. Это объясняется тем, что для анализа обычно доступны лишь удаленные на операции ткани мозга у больных с уже сформировавшейся резистентной эпилепсией (9).

По результатам ЭЭГ отсутствие патологических изменений было констатировано у 33 пациентов (24,3%), региональное замедление в височных областях выявлялось у 22 (16,2%), фокальная эпилептиформная активность той же локализации – у 75 (55,1%) пациентов, нелокализованная эпилептиформная активность – у 6 (4,4%).

Проведение ночного ЭЭГ-видеомониторинга позволило выявить эпилептиформную активность в височных отведениях у 26 больных из 27, у 3 пациентов в процессе исследования были зарегистрированы ночные эпилептические приступы.

Согласно авторитетному мнению M. Brodie и S. Schachter (2001), информативность рутинной ЭЭГ у взрослых не достигает 50% (2). В нашем исследовании патология по данным рутинной ЭЭГ обнаруживалась у 3/4 пациентов, что, возможно, объясняется длительным течением заболевания и высокой частотой приступов у большинства обследованных. Подтверждением диагноза ВЭ может служить, помимо типичной эпилептиформной активности, и региональное замедление в височных отведениях.

MPT не обнаружило патологических изменений головного мозга у 50 пациентов (36,8%), неэпилептогенные изменения (гидроцефалия, ретроцереbellарные кисты и т.д.) были диагностированы у 17 (12,5%), умеренно эпилептогенные (постинсультные и посттравматические кисты, очаги глиоза и т.д.) – у 42 (30,9%), высокоэпилептогенные – у 14 (10,3%), в т.ч. гиппокампальный склероз – у 8 (5,9%).

Можно предположить, что реальная распространенность ГС среди обследованных больных существенно выше. Клиническая практика показывает, что у пациентов с резистентной ФЭ в значительном числе случаев нейровизуализация не обнаруживает имеющихся эпилептогенных повреждений, что связано, в первую очередь, с недостаточной подготовкой нейрорентге-

нологов в области эпилептологии. На это указывают, в частности, J. Van Oetzen и соавт. (2002 г.), по данным которых около 60% больных с резистентной ФЭ получают ложноотрицательные заключения (17).

В результате обследования криптогенная ВЭ была диагностирована у 82 (60,3%) больных, симптоматическая – у 54 (39,7%) пациентов. Среди различных локализационных форм ВЭ преобладала МВЭ – у 75 (55,1%) больных, ЛВЭ констатировалась у 17 (12,5%), у 44 (32,3%) пациентов точное отнесение очага эпилепсии к мезиальной или латеральной височной коре было невозможным.

Семейный анамнез по эпилепсии был отягощен у 6 больных (4,4%), причем у 2 из них наличие эпилепсии у родственников сочеталось с ГС по данным нейровизуализации, ФС в анамнезе и «классической» клинической картиной МВЭ, что позволяет предположить у этих пациентов одну из редких форм идиопатической фокальной эпилепсии – семейную МВЭ.

В результате назначения или коррекции терапии АЭП по результатам катamnестического наблюдения ремиссия была констатирована у 31 (28,2%) пациентов, улучшение – у 36 (32,7%), отсутствие эффекта – у 43 (39,1%). Согласно авторитетному мнению ведущих мировых экспертов, препаратами первой очереди выбора для лечения височной эпилепсии являются карбамазепин и окскарбазепин. По нашему мнению, лечение ВЭ целесообразно начинать с окскарбазепина (Трилепал®), который отличается от карбамазепина достоверно лучшей переносимостью и меньшим потенциалом межлекарственных взаимодействий при сопоставимой эффективности. Титрование дозы Трилепала мы рекомендуем начинать с 600 мг с последующим увеличением на 600 мг через каждые 7 дней по приведенной ниже схеме (таблица 3).

Эффективная доза Трилепала у взрослых составляет 600-2400 мг/сут., по нашим данным, выраженный клинический эффект наблюдается при приеме 600-1200 мг/сут. у большинства пациентов.

**Медикаментозная ремиссия среди включенных в исследование пациентов была достигнута лишь в 28,2% случаев, что подтверждает мнение о том, что ВЭ не только самая распространенная форма ФЭ у взрослых, но и одна из самых труднокурабельных. Очевидно, что повысить эффективность лечения ВЭ позволит своевременное направление медикаментозно резистентных пациентов на хирургическое лечение, позволяющее, при условии правильного отбора кандидатов на оперативное вмешательство, добиться прекрасных результатов в 60-80% случаев.**

С отсутствием эффекта от терапии коррелировали эпилептогенные изменения мозга по данным МРТ ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ), а также большая продолжительность заболевания ( $r = 0,2$ ;  $p < 0,05$ ). Принадлежность пациента к определенной локализационной форме ВЭ (МВЭ или ЛВЭ), а также возраст дебюта заболевания, частота приступов, наличие и характер патологических изменений на ЭЭГ не оказывали статистически значимого влияния на исход лечения ( $p > 0,05$ ).

### ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЭ является самой распространенной формой ФЭ у взрослых, причем в клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с криптогенной ВЭ, дебютировавшей на 2-м десятилетии жизни.

Классические признаки МВЭ с ГС – ФС в анамнезе, а также ГС по данным МРТ были выявлены нами лишь у 7 и 8 пациентов соответственно, что, очевидно, является следствием невозможности сбора полноценного анамнеза у взрослых пациентов, пришедших на прием без родителей, а также недостаточной информативностью используемых в настоящее время методов нейровизуализации.

Предшествующая приступам аура была выявлена у 45,6% обследованных, причем наиболее часто пациенты описывали «восходящее эпилептическое ощущение» и дру-

гие вегетативные феномены (жар, тошноту, неприятные ощущения в теле и т.д.). У 7,4% больных аура носила сложный характер, представляя собой комбинацию вегетативных ощущений со слуховыми и зрительными галлюцинациями или ощущением *déjà vu*.

В подавляющем большинстве случаев у взрослых с ВЭ заболевание проявляется сочетанием вторично генерализованных и фокальных (парциальных) приступов, среди последних преобладают аутомоторные – у 32,3% и диалептические – у 27,9%. Точная верификация имеющихся типов приступов должна базироваться, помимо опроса пациентов, на результатах их видеофиксации (наиболее предпочтительно – при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга).

Наблюдающееся у ряда больных с ВЭ самопроизвольное длительное прекращение приступов – не терминальная ремиссия – должно настораживать лечащего врача в отношении возможности рецидива приступов, наиболее часто приходящегося на юношеский возраст.

Повторные регистрации рутинной ЭЭГ позволяют выявить эпилептиформную активность у пациентов с ВЭ в 3/4 случаев, при этом чем в более раннем возрасте сделана запись, тем больше вероятность выявления патологических изменений, что является следствием преобладания возбуждения над торможением в развивающемся мозге

ребенка. При неинформативности рутинной ЭЭГ наиболее целесообразно направление больных на ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, обладающий наибольшей информативностью в отношении выявления эпилептиформной активности и ее клинических коррелятов.

Эпилептогенные структурные изменения головного мозга в нашем исследовании выявлялись менее чем у 1/2 больных и служили предиктором отсутствия эффекта от терапии АЭП. Очевидно, что по мере совершенствования методик нейровизуализации все большее число случаев ВЭ будет относиться к разряду симптоматических, однако для суждения об эпилептогенности обнаруженных изменений необходимо, помимо знания их морфологии, получение новых данных о патогенезе симптоматических ФЭ.

Медикаментозная ремиссия среди включенных в исследование пациентов была достигнута лишь в 28,2% случаев, что подтверждает мнение о том, что ВЭ не только самая распространенная форма ФЭ у взрослых, но и одна из самых труднокурабельных. Очевидно, что повысить эффективность лечения ВЭ позволит своевременное направление медикаментозно резистентных пациентов на хирургическое лечение, позволяющее, при условии правильного отбора кандидатов на оперативное вмешательство, добиться прекрасных результатов в 60-80% случаев. 

### Литература

- Петрухин А.С. Эпилепсия: частота в популяции и факторы риска ее развития / Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000; с. 44-63.
- Brodie M., Schachter S. Fast Facts – Epilepsy // Oxford: Health Press Limited. 2001; 82.
- Cendes F., Andermann F., Dubeau F. et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy, and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study // Neurology. 1993; 43: 1083-1087.
- Cendes F., Andermann F., Gloor P. et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? // Ann Neurol. 1993; 34: 795-801.
- Engel J. Jr. Diagnostic evaluation. In: Seizures and Epilepsy. Philadelphia: FA Davis. 1989; 303-339.
- Falconer M.A. Genetic and related etiological factors in temporal lobe epilepsy: a review // Epilepsia. 1971; 12: 13-31.
- French J.A., Williamson P.D., Thadani V.M. et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy I. Results of history and physical examination // Ann Neurol. 1993; 34: 774-780.
- Jacobs R., Harvey A.S., Anderson V. Executive function following focal frontal lobe lesions: impact of timing of lesion on outcome // Cortex. 2007; Vol. 43(6): 792-805.
- Majores M., Schoch S., Lie A., Becker A.J. Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue // Epilepsia. 2007; Vol. 48. Suppl 2: 4-12.
- Mathern G.W., Pretorius J.K., Babb T.L. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures // J Neurosurg. 1995; 82: 220-227.
- Okada R., Moshe S.L., Albala B.J. Infantile status epilepticus and future seizure susceptibility in the rat // Dev Brain Res. 1984; 15: 177-183.
- Ray A., Kotagal P. Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology // Epileptic Disord. 2005; 7: 299-307.
- Saygi S., Spencer S.S., Scheyer R. et al. Differentiation of temporal lobe ictal behavior associated with hippocampal sclerosis and tumors of temporal lobe // Epilepsia. 1994; 35: 737-742.
- Semah F., Picot M.-C., Adam C. et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? // Neurology. 1998; 51: 1256-1262.
- Spooner C.G., Berkovic S.F., Mitchell L.A. et al. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome // Neurology. 2006; Vol. 67 (12): 2147-53.
- Sussman N.M., Jackel R.A., Kaplan L.R. et al. Bicycling movements as a manifestation of complex partial seizures of temporal lobe origin // Epilepsia. 1989; 30: 527-531.
- Von Oertzen J., Urbach H., Jungbluth S. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002; Vol. 73; 643-674.

# Николай Кудяев: «Квалифицированная

О проблемах и достижениях неврологической службы Республики Мордовия с главным внештатным специалистом-экспертом по неврологии отдела лечебно-профилактической помощи Министерства здравоохранения Республики Мордовия Николаем Павловичем Кудяевым беседовала региональный корреспондент журнала «Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии» Галина Кондарева.

**Николай Павлович, расскажите, пожалуйста, что представляет собой в настоящее время неврологическая служба региона?**

В нашей республике действует неврологическое отделение на базе Мордовской республиканской клинической больницы. Существует неврологическое отделение в больнице скорой медицинской помощи. В столице республики – Саранске – работает стационар в составе 4-й городской больницы. Функционируют неврологические отделения в центральных районных больницах всех 22 районов Мордовии, так как специфика неврологических заболеваний, как правило, предполагает длительный период реабилитации и продолжительное восстановительное лечение. В республиканской больнице работает отделение (50 коек), где пациенты проходят реабилитацию. Кроме того, в республике функционирует эпилептологический центр со стационаром на базе больницы скорой медицинской помощи. С 2005 года в республиканской



клинической больнице действует отделение ранней нейрореабилитации.

**Существует ли кадровый дефицит в неврологической службе республики?**

На данный момент наша служба – это разветвленная система по оказанию неврологической помощи. Взрослому населению республики ее оказывают 123 невролога. Причем на долю районов приходится 60 врачей, в столице Мордовии работают 63 специалиста. При рекомендуемом нормативе специалистов на 10000 населения должно быть 1,7, в реальности в республике общая обеспеченность неврологами составляет 1,46, в районах – 1 врач на 10000. В Саранске

данный показатель – 1,9. Другими словами, районы несколько не дотягивают до норматива, а в административном центре региона специалистов вполне достаточно. Могу заверить, что этот дисбаланс не отражается на качестве обслуживания сельского населения.

Стоит отметить, что предыдущие 2-3 года происходило сокращение койко-мест и в Центральной районной больнице, и в стационарах города Саранска. Например, только в позапрошлом году было сокращено 70 койко-мест. Тем не менее в настоящее время коечный фонд Мордовии составляет 537 коек, то есть республиканский показатель обеспеченности неврологическими койками составляет 6,4 койки на

# Неврологическая помощь доступна и в регионах»

10000 населения. В районах этот показатель ниже, чем в Саранске: 5,8 против 7,4, соответственно. Однако наш фонд практически в 1,5 раза превышает принятый норматив – 4,4 койки на 10000.

**Как вы оцениваете уровень технической оснащенности службы, насколько он соответствует общепринятым стандартам – федеральным и международным? Имеют ли возможность пациенты с неврологическими заболеваниями пройти всю необходимую им диагностику внутри республики или приходится обращаться в учреждения за ее пределами?**

Возможности инструментального обследования неврологических больных в нашей республике соответствуют современному уровню мировых передовых технологий и вряд ли чем-то уступают возможностям, которые есть в большинстве крупных городов. Пациенты могут пройти ангиографические, томографические, ультразвуковые и другие необходимые исследования. Однако на данный момент не все стационары имеют эхоэнцефалоскопы и аппараты для ультразвуковой доплерографии. Можно сказать об обратной стороне хорошей обеспеченности койко-местами наших стационаров. В современных условиях большинство неврологических больных могут и должны получать основную необходимую лечебную помощь в амбулаторно-поликлинических условиях. В реальности же все получается наоборот, то есть амбулаторные пациенты продолжают переполнять неврологические стационары. Зачастую получается так, что участковые неврологи в районах предпочитают направлять своих пациентов для диагностирования и по-

следующего лечения в столицу республики, хотя в большинстве можно было бы все это сделать на месте.

**Сотрудничает ли неврологическая служба с Мордовским государственным университетом имени Н.П. Огарева по подготовке кадров?**

По поводу взаимодействия могу сказать, что раньше оно было более плотным – студенты нашей специализации много времени проводили непосредственно в неврологических отделениях, общаясь с пациентами и более опытными коллегами. Последние годы на практику у них остается меньше времени. Вероятно, это связано с тем, что сам процесс обучения стал гораздо интенсивнее – поток научной информации общемедицинского и профильного характера возрос. Судя по нашей интернатуре и ординатуре, уровень подготовки молодого поколения неврологов вполне соответствует и новому статусу, и требованиям времени. Выпускники университета гораздо быстрее осваивают новую медицинскую технику. Практический опыт уже приобретается с годами.

**Какова структура и динамика заболеваемости неврологических больных за последние годы? По каким заболеваниям в прошлом году отмечался рост, по каким снижение?**

Структура заболеваемости по данным поликлинического учета выглядит следующим образом. Всего зафиксировано 26974 заболевания с впервые установленным диагнозом, то есть 32 случая на 10000 населения. Среди впервые заболевших на первом по числу месте больные с заболеваниями периферической нервной системы – 47,7% от общего количества. Второе место занимают больные с

сосудистыми заболеваниями головного мозга – 28,8%, в том числе с острыми нарушениями мозгового кровообращения – 5,3%. А частота новых случаев инсультов по республике составила 2,5 случая на 1000 населения. Напомню, по России этот показатель колеблется от 1,7 до 3 случаев на 1000 жителей. На третье место вышли последствия внутричерепных травм – 5,2%. Заболеваемость рассеянным склерозом составила 0,14% – 39 новых случаев, а заболеваемость эпилепсией – 0,24%, или 66 случаев. Таким образом, в прошлом году, по сравнению с предыдущим, рост отмечен только по заболеваниям периферической нервной системы и рассеянному склерозу. По всем остальным позициям зафиксировано снижение.

**Николай Павлович, по вашим многолетним наблюдениям, люди какого возраста, социального положения, профессии относятся к «группе риска»?**

Все зависит от конкретного заболевания. Например, за последние 5 лет отмечается небольшой рост заболеваемости инсультом – с 2,2 случаев на 1000 населения до 2,5. Как и прежде, это заболевание актуально прежде всего для людей преклонного возраста: пенсионеров, у которых к тому же существует масса сопутствующих заболеваний – гипертония, атеросклероз, диабет и другие. Четвертый год в Мордовии работает Республиканский центр ранней реабилитации инвалидов. Хотя число неврологических коек для оказания помощи больным с инсультами за эти годы не увеличилось, но улучшилось оснащение диагностической аппаратурой. В стационаре имеются все основные препараты для лечения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. ➡

Настораживает специалистов рост заболеваемости рассеянным склерозом, причем он с каждым годом «молодеет». В данный момент нередко встречаются 30-летние и даже 20-летние пациенты с этим диагнозом. Практически все они относятся к самой социально активной части населения – руководящие работники, предприниматели, учителя и врачи. Причин этого роста много, но главным можно назвать ускоряющийся ритм жизни и сопутствующие стрессы, напряженный график работы, проблемы в семье и тому подобные всем знакомые явления. Многие оказываются не в состоянии справиться со всеми их последствиями самостоятельно. Поэтому таким пациентам требуется квалифицированная помощь, в том числе и неврологическая.


## Какие существуют федеральные и региональные программы помощи неврологическим больным?

Начну с того, что Республика Мордовия по федеральной программе «Мероприятия, направ-

ленные на совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями» включена в список субъектов Российской Федерации, в которых будут организованы Региональные сосудистые центры и первичные сосудистые отделения. Уже в этом году они должны открыться в Саранске и 3 районных центрах. На региональном уровне ежегодно Правительством республики принимается программа помощи инвалидам и больным. Эффект от реализации этих программ трудно переоценить – они делают неврологическую помощь еще более оперативной и доступной. К федеральной программе «Семь нозологий» у меня особое отношение. Я считаю ее одной из самых своевременных и продуманных. Ведь по ней помощь получают именно те люди, за счет которых прирастает наша статистика заболеваемости рассеянным склерозом. Другими словами, это молодые люди, которые в отличие от пожилых пенсионеров и пенсионерок по инвалидности имеют меньше возможностей для получения

льгот, лечения в стационаре. Как правило, они должны сами обеспечивать себя и свою семью, а годовой курс медикаментозной терапии их заболевания стоит около полумиллиона рублей. Именно таким людям и призвана помочь программа «Семь нозологий», и в этом ее неоспоримая ценность. У нас в республике помощь по ней получают практически 150 человек.

## Николай Павлович, что вы можете сказать о доступности неврологической помощи для населения и перспективах развития данной службы в Мордовии?

Неврологическая заболеваемость по республике в целом стабильна. Основываясь на опыте работы с 1976 года, могу отметить, что загруженность каждого невролога возросла несмотря на то, что нормативы остаются неизменными практически со времен СССР. Возможно, именно поэтому в нашей республике есть негативная практика госпитализации большого числа амбулаторных больных для обследования и лечения в условиях стационара, что ведет к перегрузке неврологических отделений. Это, в свою очередь, может отрицательно отразиться на качестве лечения каждого отдельно взятого пациента. Тем не менее кадры нашей службы, диагностическая база и возможности республиканских лечебно-профилактических учреждений позволяют проводить своевременную диагностику заболеваний нервной системы и оказывать современную медицинскую помощь на должном уровне. О перспективах к вышесказанному могу добавить, что в наступившем же году должен открыться новый современный комплекс Мордовской республиканской клинической больницы с неврологическим отделением на 60 коек. Планируется, что данный комплекс будет оборудован по самому последнему слову медицинской техники. 





# Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

Уменьшает объем поражения  
мозга при ишемическом  
инсульте<sup>1</sup>

Способствует восстановлению  
неврологических нарушений  
при инсульте и черепно-  
мозговых травмах<sup>2</sup>

Улучшает когнитивную функцию<sup>3</sup>



Информация для специалистов здравоохранения. Полная информация в инструкции по применению. Имеются противопоказания.

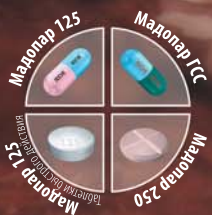
1. Andersen M, Overgaard K, Meden P, et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Stroke 1988; 19: 211-216.
3. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

Рег. номер: ЛСР 000089 от 31.05.2007 для перорального раствора  
ЛСР 002287/07 от 17.08.07 для инъекционных форм

ООО "Никомед Дистрибьюшн Сентс": 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, к.2.  
[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru); [www.ceraxon.ru](http://www.ceraxon.ru)



# Сохрани точность движений



леводопа + бенсеразид = 4:1  
**Мадопар®**

Золотой стандарт  
лечения болезни  
Паркинсона



ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
107031 Москва, Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)