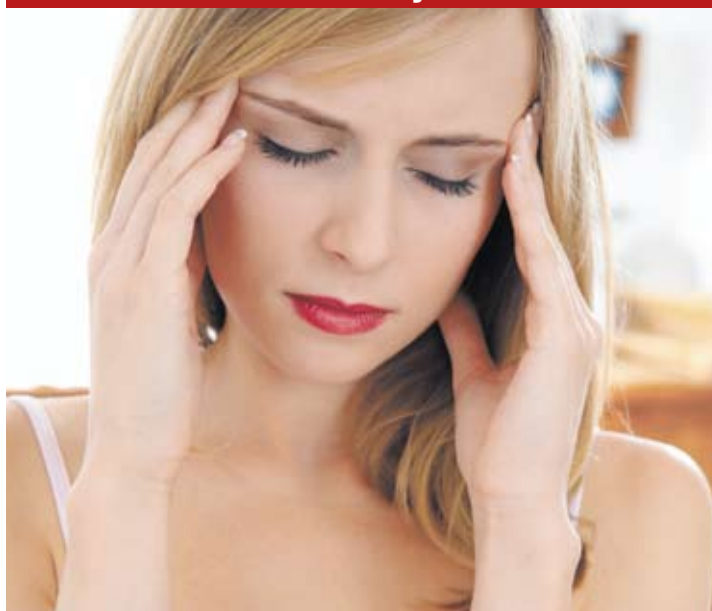


Лечащий Врач

The Practitioner

Медицинский научно-практический журнал № 5 2012

Симпозиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Нарушения сна у больных с цереброваскулярными заболеваниями
- Миофасциальный синдром
- Неврологические проблемы терапевтического больного
- Постинсультные депрессии
- НПВП при мигрени
- Лечение фибромиалгии

Коллоквиум



ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

- Дисбиоз у больных атопическим дерматитом
- Красный плоский лишай
- Онихомикозы
- Эпидермодермальные микозы кожи
- Диагностика и терапия чесотки

Страничка педиатра

Актуальная тема

- Паркинсонизм в детском возрасте и роль нейродетологии

• Фертильность у мужчин • Генитальная форма герпесвирусной инфекции у женщин
• Ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения и железодефицитная анемия • Современная стратегия и безопасность применения НПВП при ревматических заболеваниях • Применение симvastатина для профилактики кардиоваскулярных повреждений, обусловленных антрациклинсодержащей полихимиотерапией рака молочной железы

Клинические исследования

- Наружная терапия пиодермии у детей • Комплексная терапия атопического дерматита
- Функциональное состояние показателей вегетативного гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта на фоне терапии цитиколином • Тербинафин — опыт 20-летнего использования

ISSN 1560-5175



Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479



У каждой печени есть
своя история

12 килограммов
с последней диеты

4 года после прошлого
отпуска

2 месяца без
«домашней» пищи

Одна печень

**Гептрал – это возможность
увидеть и почувствовать
улучшение**

ГЕПТРАЛ® (Адеметионин). Регистрационное удостоверение П N011968/02-280211. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Адеметионин 400 мг. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Гептрал® относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает дезинтоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Холеретический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Внутривенный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени; хронический гепатит; токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы); хронический бескаменный холецистит; холангит; цирроз печени; энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Внутривенный холестаз у беременных. Симптом депрессии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Возраст до 18 лет. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутривенно и внутримышечно. Лиофилизат нужно растворять в специально прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Остаток препарата должен быть утилизирован. Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Препарат Гептрал® при внутривенном применении вводят очень медленно. **ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ:** От 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1-2 флакона в сутки) в течение 2-х недель. **ДЕПРЕССИЯ:** 400 мг/сутки (1 флакон в сутки) в течение 15-20 дней. При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Гептрал® в виде таблеток в дозе 800-1600 мг/сутки на протяжении 2-4 недель. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Среди наиболее частых побочных реакций отмечены тошнота, боль в животе и диарея. Обобщенные данные о побочных реакциях, которые отмечались на фоне применения адеметионина как в таблетках, так и в инъекционной лекарственной форме, содержатся в инструкции по применению. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Клинических случаев передозировки не отмечалось. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Эбботт. Информация для медицинских работников.

Дополнительную информацию Вы можете получить в ооо «Эбботт Лэбораториз»: 125171
г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а, строение 1, бизнес-центр «Метрополис», 6 этаж,
тел.: (495) 258-42-70, факс (495) 258-42-71, www.gastrosite.ru, www.abbott-products.ru

The Practitioner Лечащий Врач

№5/28.05.2012

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektiv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Дарья Давыдова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>**МАРКЕТИНГ**

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 489

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все
исключительные (имущественные) права с момента получения
материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру
и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Полное или частичное воспроизведение или
размножение каким бы то ни было способом материалов,
опубликованных в настоящем издании, допускается только
с письменного разрешения издательства «Открытые Системы».


**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications
ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

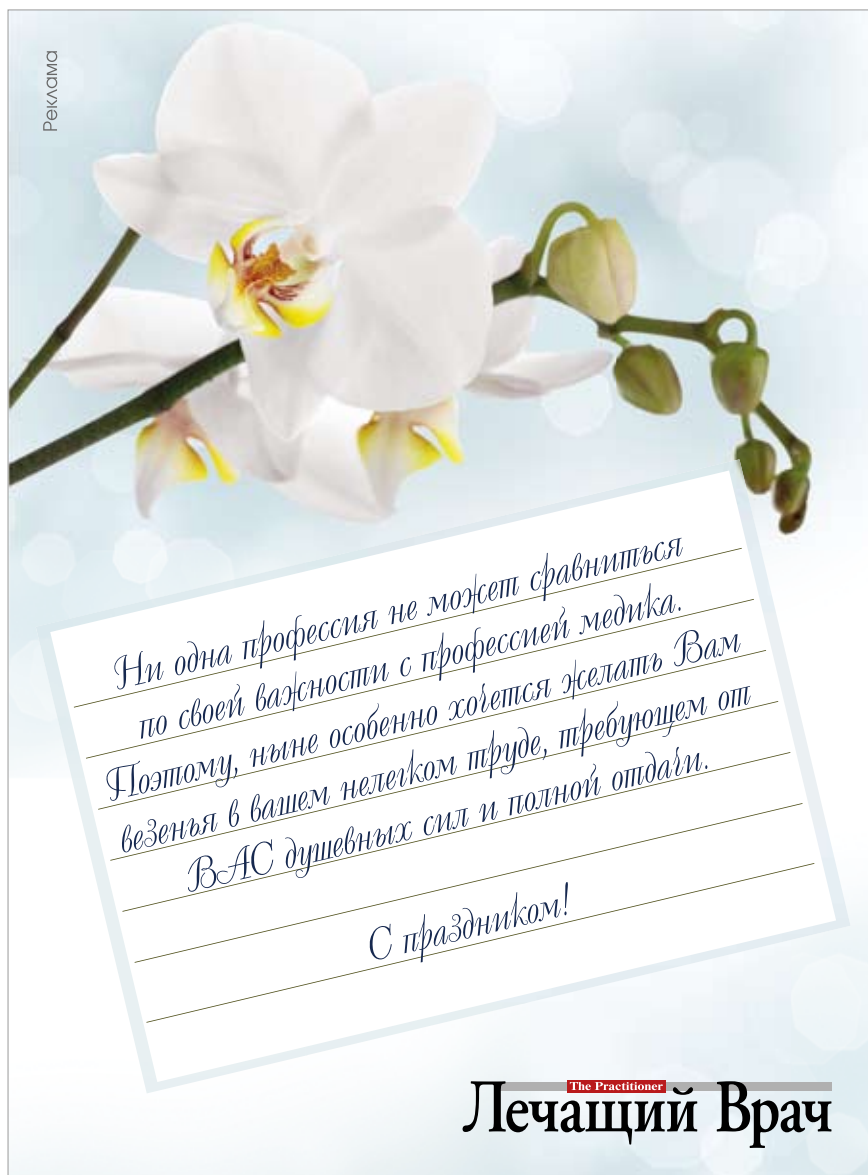
Татьяна Филина

**Дорогие коллеги!**

От всего коллектива журнала «Лечащий Врач» поздравляю вас с прекрасным
праздником — Днем медицинского работника!

Желаю всем крепкого здоровья, благополучия, счастья и любви!

*С уважением и наилучшими пожеланиями,
главный редактор и руководитель проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова*



Реклама

*Ни одна профессия не может сравниться
по своей важности с профессией медика.
Поэтому, ныне особенно хочется желать Вам
везенья в вашем нелегком труде, пребывающем от
ВАС душевных сил и полной отдаче.*

С праздником!

**The Practitioner
Лечащий Врач**



Чтобы принять участие в розыгрыше:

Оплатите квитанцию любым удобным Вам способом:

- в банке;
- на почте;
- через электронную систему платежей.

Укажите в квитанции адрес доставки, ФИО и контакты подписчика.

**Розыгрыш приза состоится
10 июля 2012 года в редакции журнала.**

Итоги розыгрыша будут опубликованы в журнале «Лечащий Врач» №6, а также на сайте www.lvrach.ru.

Сроки проведения акции:

с 28 мая 2012 до 30 июня 2012 г.

Приз высылается участникам на территории РФ по почте в течение 1 месяца с момента окончания акции после уточнения адресных данных. По желанию победитель может забрать приз в редакции.



Извещение	ЗАО «Издательство «Открытые системы» ИНН 7706128372 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия" к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки ЛВ05 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты плательщика) Сумма платежа 1210 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____
Квитанция Кассир	ЗАО «Издательство «Открытые системы» <i>Форма № ПД-4</i> ИНН 7706128372 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия" к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки ЛВ05 (наименование платежа) _____ _____ (ФИО, адрес, контакты плательщика) Сумма платежа 1210 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Май 2012, № 5

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

События. Документы. Факты

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	6
Резолюция III Всероссийского форума «Здоровье или табак». Хартия врачей против табакокурения	7
Терапия нарушений сна у больных с цереброваскулярными заболеваниями/ О. А. Шавловская	8
Актуальные вопросы терапии миофасциального синдрома/ А. А. Годзенко	12
Неврологические проблемы терапевтического больного/ А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Е. А. Алгиян, Е. М. Михайловская	16
Лечение постинсультных депрессий/ Г. Е. Иванова, М. А. Савина, Е. А. Петрова	22
Нестероидные противовоспалительные препараты при мигрени/ А. В. Амелин	25
Диагностика и лечение фибромиалгии/ А. Б. Данилов	30
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	36
Симптомокомплекс дисбиоза у больных атопическим дерматитом и методы его коррекции/ Л. С. Круглова	38
Красный плоский лишай/ А. С. Бишарова	44
Онихомикозы/ Е. И. Касихина, А. Б. Яковлев	49
Эпидермодермальные микозы кожи в практике дерматолога/ А. Б. Яковлев	53
Современные подходы к диагностике и терапии чесотки/ И. В. Верхогляд, И. Я. Пинсон	56
Паркинсонизм в детском возрасте и роль нейродетологии/ В. М. Студеникин, В. И. Шелковский, С. Ш. Турсунхужаева, Н. Г. Звонкова	60
Фертильность у мужчин: диагностика и лечение при метаболическом синдроме/ Б. Ю. Слонимский, В. А. Ковалев, Р. В. Комов, В. В. Винокуров	65
Терапия рецидивирующей генитальной формы герпесвирусной инфекции у женщин/ А. Н. Васильев, Ж. А. Каграманова, В. В. Малиновская, В. В. Парфенов, Е. Н. Выжлова, Е. В. Серова	68
Ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения и железодефицитная анемия: принципы диагностики и лечения/ А. М. Шилов, А. О. Осия	71
Современная стратегия и безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях/ Р. М. Балабанова	76
Клинико-лабораторное обоснование применения симвастатина для профилактики кардиоваскулярных повреждений, обусловленных антрациклинсодержащей полихимиотерапией рака молочной железы/ И. М. Радюкова, Г. И. Нечаева, О. Ю. Кореннова, В. Н. Меркулов, И. Г. Качур, Т. О. Латыпова, И. В. Цыганков	80
Наружная терапия пиодермии у детей/ И. В. Хамаганова	84
Опыт применения адеметионина в комплексной терапии атопического дерматита/ Е. Ю. Скланова	86
Функциональное состояние показателей вегетативного гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта по данным кардиоинтервалографии на фоне терапии цитиколином/ Э. З. Якупов, О. В. Василевская, И. А. Кузьминых	89
Тербинафин — опыт 20-летнего использования/ Томас Джонс	93
Последипломное образование	96

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФПО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- В. И. Маколкин**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФПОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФПО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

- М. Б. Анциферов** /Москва/
Н. Г. Астафьева /Саратов/
З. Р. Ахмедов /Махачкала/
С. В. Бельмер /Москва/
Ю. Я. Венгеров /Москва/
Н. В. Болотова /Саратов/
Г. В. Волгина /Москва/
Ю. А. Галлямова /Москва/
Н. А. Геппе /Москва/
Т. М. Желтикова /Москва/
С. Н. Зоркин /Москва/
Г. Н. Кареткина /Москва/
С. Ю. Калинин /Москва/
Е. Н. Климова /Москва/
Я. И. Левин /Москва/
М. А. Ливзан /Омск/
Е. Ю. Майчук /Москва/
Д. Ш. Мачарадзе /Москва/
С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/
Ю. Г. Мухина /Москва/
Ч. Н. Мустафин /Москва/
А. М. Мкртумян /Москва/
С. В. Недогода /Волгоград/
Г. А. Новик /С.-Петербург/
В. А. Ревякина /Москва/
Е. Б. Рудакова /Москва/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
А. И. Синопальников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Г. Д. Тарасова /Москва/
Л. Г. Турбина /Москва/
Н. В. Торопцова /Москва/
Е. Г. Филатова /Москва/
Н. В. Чичасова /Москва/
М. Н. Шаров /Москва/
В. Ю. Шило /Москва/
А. М. Шилов /Москва/
Л. Д. Школьник /Москва/
П. Л. Щербаков /Москва/
Л. А. Щеплягина /Москва/
П. А. Щеплев /Москва/



Реклама

КСЕФОКАМ + НЕЙРОБИОН: НАДЕЖНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Полное и быстрое купирование болевого синдрома

Ксефокам: рег. уд. П N014845/01 от 15.01.2009, ЛС-000323 от 05.05.2010, П N011189 от 12.09.2011. **Нейробион:** рег. уд. ЛС-001540 от 26.09.11, ЛСР-004589/08 от 17.06.2008.

Сокращенная информация по назначению препарата Ксефокам/Ксефокам Релид. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения. Симптоматическая терапия ревматических заболеваний. **Противопоказания:** аллергия к лорноксикаму или к другим НПВС; нарушения свертывания крови, состояние после операций, сопряженных с риском кровотечения; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения; выраженное нарушение функции печени; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; выраженная тромбоцитопения; желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияния в мозг; тяжелая сердечная недостаточность и гиповолемия; период беременности и лактации; возраст до 18 лет. **Побочные эффекты:** боль в животе, диарея, тошнота, рвота, изжога, гастрит, эзофагит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ и/или кровотечения из ЖКТ; высыпания на коже, экзема; тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения, анемия; развитие или усугубление сердечной недостаточности, повышение или снижение АД, сердцебиение, тахикардия; головокружение, головная боль; одышка, бронхоспазм, кашель; дизурия, острая почечная недостаточность; миалгия; конъюнктивит, нарушения зрения; бронхоспазм, крапивница. **Дозирование:** Рекомендуемая доза 8-16 мг/сут., поделенная на 2-3 приема.

Сокращенная информация по назначению препарата Нейробион. Показания к применению: в комплексной терапии заболеваний нервной системы различного происхождения: невралгия тройничного нерва; парез лицевого нерва; болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (межреберная невралгия, поясничный синдром, шейный синдром, синдром плечо-кость, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника); люмбаго, ишиас. **Противопоказания:** повышенная чувствительность, для раствора – детский возраст. **Побочные эффекты:** возможны аллергические реакции, которые преимущественно протекают в форме кожных проявлений. В отдельных случаях потливость, тахикардия; экзантема, затрудненное дыхание, анафилактический шок; акне, экзема и крапивница. **Дозирование:** лечение целесообразно начинать с в/м введения 1 ампулы (3 мл) в сут. До снятия острых симптомов. После улучшения симптомов 1 амп. 2-3 р/нед. в теч. 2-3 нед. Для поддерживающей терапии, для профилактики рецидива или продолжения курса лечения по 1 таб. 3 р/день.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия,
Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625,
www.xefocam.ru, www.nycomed.ru

Информация для специалистов здравоохранения.
Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.



Nycomed: a Takeda Company

Современные подходы к лечению ХОБЛ и бронхиальной астмы

Заболевания органов дыхания являются одним из основных компонентов общей заболеваемости населения Российской Федерации, достигая в среднем 40%. Наиболее распространенными являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). Несмотря на вполне определенные этиологические, патогенетические, диагностические и прочие различия между БА и ХОБЛ, эти два заболевания имеют общие черты, а также могут сочетаться, что может создавать трудности в практической работе врача.

По мнению академика РАМН А.Г.Чучалина: «ХОБЛ — это болезнь, которую можно предупредить, эффективно лечить и в конечном итоге снижать прямые и косвенные затраты системы здравоохранения и смертность населения. Главное при этом — поставить правильный диагноз и назначить адекватную терапию. Именно поэтому вопросам дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ все чаще уделяется повышенное внимание». В этой связи на первый план выходит правильная диагностика, а также необходимость доступности спирометрических методов исследования. Однако правильность постановки диагноза БА и ХОБЛ до сих пор остается нерешенной проблемой, а недоступность спирометрии является одной из важных причин низкой диагностируемости ХОБЛ.

На сегодняшний день в России ХОБЛ занимает 1-е место в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания по сравнению с БА и пневмонией. Однако, как было отмечено ранее, в связи с недодиагностикой данного заболевания число зарегистрированных больных из года в год остается на прежнем уровне. Очень часто заболевание диагностируется на поздних стадиях, когда неуклонно прогрессирующий патологический процесс уже более сложен в лечении. В 2007 году в России было зарегистрировано 2,4 млн больных ХОБЛ, при этом реальное количество больных ХОБЛ должно превышать эту цифру в 11 раз, исходя из данных независимых подсчетов.

В основе патогенеза ХОБЛ лежит оксидативный стресс, который связан с влиянием внешних раздражающих факторов: табачного дыма, промышленного газа, вредных частиц и т.п., что в свою очередь вызывает повреждение и воспаление стенки бронхов, которое при хронизации процесса приводит к потере эластичности и разрушению легочной ткани, сужению и деформации бронхов. Постепенно возникают необратимые изменения стенки бронхов, развивается эмфизема, происходит инфицирование.

Механизм возникновения БА связан с другим типом воспаления, чаще всего аллергического генеза, которое приводит к гиперреактивности бронхиального дерева в ответ на влияние аллергена. Течение БА более «волнообразно», с выраженными периодами обострений и ремиссий, при этом возникающие изменения в легких носят обратимый характер при правильно подобранной терапии.

Приведенные различия в сущности заболеваний и механизмах их возникновения предполагают и различные подходы к лечению больных БА и ХОБЛ. Основой базисной терапии БА является использование глюкокортикостероидов в ингаляционной форме (ИГКС), обладающих мощным противовоспалительным эффектом. При ХОБЛ же в качестве базисной терапии применяются бронхолитики, способствующие расширению бронхов и дающие эффект так называемого «фармакологического стентирования». Необходимость применения длительно действующих бронхолитиков в качестве регулярной и базовой терапии ХОБЛ также отражена в международных рекомендациях GOLD. В России же согласно статистике чаще всего используются короткодействующие бронходилататоры.

Недодиагностируемость ХОБЛ, а также неправильное ведение пациентов приводят к прогрессированию заболевания, инвалидизации больных и увеличению финансового бремени на государство.

Актуализация проблемы ХОБЛ в России напрямую связана с информированием медицинской общественности о современных методах лечения заболевания, а также новых инновационных возможностях терапии пациентов с ХОБЛ, к числу которых эксперты причисляют индакатерол — новый бронходилататор ультрадлительного действия, относящийся к классу β_2 -агонистов (ДДБА). Препарат может применяться на разных стадиях заболевания, включая самые ранние.

Болезнь Альцгеймера: каждые 7 секунд в мире регистрируется новый случай заболевания

В этом году Всемирный день здоровья, который отмечается 7 апреля, привлек особое внимание к проблемам старения. С увеличением продолжительности жизни людей во всем мире значительно возрастает количество людей, страдающих болезнью Альцгеймера или альцгеймеровской деменцией.

По оценкам экспертов, общая численность больных, страдающих болезнью Альцгеймера, в России может составлять около 1,8 млн человек. Болезнь Альцгеймера — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, поражающее головной мозг, — является наиболее частой причиной развития слабоумия в пожилом и старческом возрасте. Более 6% взрослого населения в мире старше 65 лет имеют проявления этой болезни. Основные симптомы заболевания — снижение когнитивных функций, в первую очередь памяти, постепенная потеря навыков самообслуживания, а также развитие поведенческих расстройств: галлюцинации, возбуждение, нарушение сна и т.д. Средняя продолжительность болезни составляет 8–10 лет.

В последнее десятилетие болезнь Альцгеймера признана одной из самых главных медико-социальных проблем современного общества. В то время как в США уже принят Национальный план

по борьбе с болезнью Альцгеймера, в России низкий уровень информированности населения об особенностях заболевания, стигматизация больных, страдающих слабоумием, ограниченные возможности диагностики и социальной помощи больным являются причинами отсутствия необходимого специфического лечения.

В настоящее время болезнь Альцгеймера неизлечима, но уже в течение 15 лет существуют лекарственные препараты, способные уменьшить выраженность симптомов заболевания и замедлить их развитие.

«Ранняя диагностика, а также адекватно назначенная терапия позволяют рассчитывать на более благоприятное течение болезни. В настоящее время в арсенале врачей имеются удобные для приема, а главное, эффективные лекарственные средства в капсульной форме, которые можно принимать 1 раз в день, смешивая с едой. Необходимо помнить, что начало терапии на более ранней стадии заболевания позволит поддерживать максимально возможный уровень активности пациента более длительный период времени и обеспечит более высокое качество жизни как для самого больного, так и для его родных и близких», — отметил Ярослав Богданович Калын, доктор медицинских наук, руководитель отделения психозов позднего возраста отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН.

Резолюция

III Всероссийского форума «Здоровье или табак»

Делегаты III Всероссийского форума «Здоровье или табак», включающие представителей федеральных и региональных исполнительных и законодательных органов власти Российской Федерации, науки, медицинской общественности, специалистов в области образования, культуры, спорта, экономики и демографии, гражданского общества, молодежных организаций и средств массовой информации, считая своей целью принятие рекомендаций, направленных на реализацию Рамочной конвенции Всемирной Организации Здравоохранения по борьбе против табака и Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы в Российской Федерации для снижения потребления табака и улучшения здоровья населения, констатируют нижеследующее.

Принципы и предложения, рассмотренные и одобренные на I и II Всероссийских форумах «Здоровье или табак» (2007 и 2009 годы в Москве), в значительной степени способствовали развитию новой эффективной политики в области борьбы с табакокурением, направленной на защиту населения от вредного воздействия табака, а также оказали положительное влияние на развитие программ по формированию здорового образа жизни. Перед лицом табачной эпидемии в России нужны решительные действия со стороны лиц, принимающих политические и экономические решения, руководителей органов здравоохранения и самого населения.

В связи с присоединением Российской Федерации к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака начато решение двух связанных между собой задач по правовому обеспечению реализации основных положений Конвенции. В сентябре 2010 года Правительством Российской Федерации утверждена Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы. Депутатами разработан и внесен на рассмотрение Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации проект новой редакции федерального закона «Об ограничении потребления табака». Законопроект разработан в соответствии с требованиями Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака и Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы.

Активное вовлечение общественных организаций в борьбу с табаком в России позволило изменить ситуацию и способствует внедрению эффективных мер борьбы против табака. Гражданское общество должно играть центральную роль в формировании поддержки и обеспечения соблюдения мер по борьбе с табакокурением.

Делегаты Форума подтверждают свою приверженность основным принципам Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, одобряют положения Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы и считают, что наиболее эффективными мерами по снижению потребления табака являются:

- повышение акцизных сборов и, следовательно, цен на табачную продукцию;
- ограждение граждан от вредного воздействия окружающего табачного дыма (пассивное курение);
- принятие Хартии врачей против табакокурения;
- ограничение доступа к табачной продукции несовершеннолетним гражданам;
- полный запрет рекламы и снижение доступности табака;
- усиление административных мер по пресечению нарушения законодательства в сфере ограничения потребления табака.

В целях активизации борьбы против табака делегаты Форума обращаются:

к Правительству Российской Федерации:

- ускорить разработку и согласование комплекса законов и подзаконных актов, необходимых для реализации положений Рамочной конвенции ВОЗ;
- ускорить введение обязательных графических изображений на сигаретных пачках;
- активизировать участие исполнительных органов власти, ответственных за реализацию молодежной политики в Российской Федерации в реализации Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы, а также формированию здорового образа жизни среди молодежи;

к Государственной Думе Федерального Собрания Российской Федерации:

- ускорить принятие законов, направленных на снижение потребления табака;

к субъектам Российской Федерации:

- активизировать работу по исполнению действующего федерального законодательства;
- интенсифицировать работу по организации помощи желающим бросить курить и лечению табачной зависимости;

к профессиональным медицинским объединениям:

- принять прилагаемую Хартию врачей против табакокурения.

Хартия врачей против табакокурения

Мы, медицинские работники, руководствуясь интересами государства в целом и каждого нашего пациента в отдельности, договорились о нижеследующем:

Курающий врач не может быть образцом поведения и теряет доверие — откажитесь от курения.

Относиться к табачной зависимости как к болезни, а не как к выбору образа жизни.

Документировать статус курения у всех пациентов.

Рекомендовать всем курящим больным отказаться от курения и оказывать им поддержку.

Лечить табачную зависимость так же интенсивно, как и другие факторы риска возникновения заболеваний.

Убедиться, что службы по отказу от курения широко доступны.

Рекомендовать всем некурящим пациентам избегать пассивного курения, а курящим пациентам всегда курить вне помещения, в стороне от некурящих.

Информировать всех студентов и врачей о вредном влиянии табака и пассивного курения на здоровье, обучать их навыкам решения этой проблемы.

Делать все возможное, чтобы больницы, университет, другие места рабо-

ты и места нахождения пациентов были территориями, свободными от курения, от продажи и рекламы табачной продукции.

Поддерживать окружающую среду 100% свободной от табачного дыма на всех уровнях, просвещая население, СМИ и лиц, принимающих решения о пользе такой среды для их здоровья.

Отказываться от сотрудничества с табачной индустрией в научных исследованиях, обзорах, продвижении или какой-либо другой активности и не принимать финансирование от табачной индустрии.

Терапия нарушений сна у больных с цереброваскулярными заболеваниями

О. А. Шавловская, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, нарушение сна, бессонница, депрессия, седативное действие, снотворный эффект, инсомния, потеря работоспособности, тревожные расстройства, дисциркуляторная энцефалопатия.

Донормил (доксиламина сукцинат) — снотворный препарат класса этаноламинов, относится к блокаторам H1-гистаминовых рецепторов, известен начиная с 1948 года. Кроме выраженного М-холинолитического действия, проникая в ЦНС, препарат оказывает выраженное седативное действие, способствуя засыпанию [2]. В ряде работ было показано, что Донормил составляет достойную альтернативу бензодиазепинам. Достоверно сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не нарушает структуру сна [7]. Седативные свойства препарата были также изучены, и его снотворный эффект в дозе 25 и 50 мг более выражен, чем у секобарбитала в дозе 100 мг, и практически эквивалентен секобарбиталу в дозе 200 мг [8, 9]. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, метаболизируется в печени, максимальная концентрация в плазме крови отмечается через час после приема, период полувыведения составляет 10 часов. Экскретируется почками, в незначительном количестве образуются продукты разложения, но основная часть доксиламина сукцината (около 60%) выводится в неизменном виде с мочой. Донормил проходит гистогематические барьеры (включая гематоэнцефалический барьер) и распределяется по тканям и органам. Данные относительно способности Донормила проникать в грудное молоко отсутствуют, однако такова способность не исключается [2].

Основные показания для назначения Донормила: бессонница, нарушения сна. Противопоказания к назначению: закрытоугольная глаукома, затруднение мочеиспускания (болезни уретры и предстательной железы), возраст до 15 лет, период беременности и лактации, повышенная

чувствительность к препарату. Возможные побочные эффекты связаны с холиноблолирующим действием препарата: сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, задержка мочеиспускания. Следует помнить, что утром, после вечернего приема препарата, может быть замедление реакции и ощущение головокружения, поэтому для предотвращения падения следует избегать резких движений. Препарат назначают взрослым и детям возрастом старше 15 лет, по 7,5–15 мг (1/2–1 таблетка) на прием, за 15 минут до сна (вечером). При необходимости доза Донормила может быть увеличена до 30 мг в сутки. Таблетку, покрытую оболочкой, следует запивать водой. Продолжительность лечения — от 2 до 5 суток [2].

При передозировке Донормила, при которой усиливаются побочные эффекты, могут появиться агитация, мириаз, паралич аккомодации, гиперемия кожи лица и шеи, гипертермия, конвульсии, синусовая тахикардия. Фазе возбуждения и конвульсий может предшествовать состояние депрессии. Подобные проявления всегда требуют urgentной терапии с привлечением реаниматологов. Современные клинические исследования не обнаруживают серьезных побочных эффектов при лечении терапевтическими дозами, но всегда необходимо помнить о возможном появлении данных симптомов, возникающих в силу индивидуальных особенностей организма, и противопоказаниях [5].

В настоящее время расстройство, связанное с трудностями инициации и/или поддержания сна, несмотря на наличие всех необходимых условий, классифицируется как инсомния [7]. Согласно DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — Руководство по диагностике и статистике психических расстройств) инсомния определяется как дефицит качества и количества сна, необходимых для нормальной дневной деятельности. Согласно МКБ-10 инсомния,

гиперсомния и нарушения ритма сна в целом определяются как «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности или ритма сна» [1, 10].

Расстройства сна могут приводить к временной или длительной потере трудоспособности, зачастую являются причиной нестандартных и аварийных ситуаций, что обуславливает их медико-социальную значимость [19]. По оценкам некоторых опросов, в населении до 20% людей среднего возраста нуждаются в обследовании по поводу нарушений сна [19]. Эпидемиологические работы, посвященные нарушениям сна, показывают, что около 24% людей предъявляют жалобы на нарушения сна — инсомнию [15]. Выраженная инсомния, требующая медикаментозной коррекции, встречается у 14% пациентов, находящихся на лечении в стационаре по поводу какого-либо соматического заболевания [5].

Основные проявления нарушений сна у пожилых: упорные жалобы на бессонницу; постоянные трудности засыпания; поверхностный и прерывистый сон; наличие ярких, множественных сновидений, нередко тягостного содержания; ранние пробуждения; ощущение тревожного беспокойства при пробуждениях; затруднение или невозможность уснуть вновь; отсутствие ощущения отдыха от сна [14]. Согласно данным ряда эпидемиологических исследований, от 25% до 48% людей старше 65 лет испытывают разнообразные нарушения сна. При этом наиболее часто нарушения сна проявляются в виде инсомнии: пресомнические расстройства — 70%, интрасомнические расстройства — 60,3% и постсомнические расстройства — 32,1% случаев [14].

Более 20% больных среднего возраста и 36% пациентов пожилого возраста предъявляют жалобы на все три вида нарушений сна, и эти группы, как правило, наиболее сложны для курации. Нередко больные предъявляют жалобы на полное

отсутствие сна в течение многих ночей, однако при объективном полисомнографическом исследовании сон не только присутствует, но его продолжительность превышает 5 ч (достигая порой 8 ч), а структура сна не слишком деформирована. Такая ситуация определяется как агнозия сна. Причина ее возникновения не определена, однако чаще подобный феномен наблюдают у женщин в возрасте от 46 до 60 лет, не имеющих грубых эмоциональных и соматических расстройств, и у больных, страдающих психическими заболеваниями [3]. Для клинической оценки выраженности инсомнии используется анкета 5-балльной шкалы сна, включающая следующие показатели: время засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна, количество сновидений, качество утреннего пробуждения. Показатель ниже 19 баллов — признак неблагополучия [13].

Жалобы на нарушения ночного сна предъявляют до 97% пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [11]. К врачу общесоматической практики наиболее часто обращаются с жалобами на нарушение сна пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП). По мере прогрессирования ДЭП количество жалоб пациентов значительно уменьшается, что обусловлено снижением критики больных к своему состоянию, и в основном сохраняются жалобы на неустойчивость при ходьбе, шум и тяжесть в голове, нарушение сна, и при этом возрастает выраженность социальной дезадаптации [14].

Основными причинами хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ), к которым относится ДЭП, являются артериальная гипертензия (АГ) с поражением артерий мелкого калибра, атеросклероз, приводящий к нарушению проходимости крупных вне- и внутричерепных артерий, изменения коагулирующих и реологических свойств крови с склонностью к тромбообразованию и др. Отмечено, что интрасомнические расстройства в виде синдрома обструктивного апноэ во сне особенно часто наблюдаются у больных с метаболическим синдромом (МС). При этом в структуре коморбидности больных с ХЦВЗ помимо АГ и атеросклероза выделяют и другие не менее важные состояния, такие как ожирение и сахарный диабет (СД) 2-го типа [11].

На базе ГКБ № 81 г. Москвы проведено исследование по изучению характера, выраженности и распространенности расстройств сна у 264 больных с ХЦВЗ [12]. Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на четыре группы: 1-я группа (n = 62) — больные с АГ

и ХЦВЗ, в возрасте $53,4 \pm 7,4$ года; 2-я группа (n = 42) — больные с ожирением и ХЦВЗ, в возрасте $49,3 \pm 7,3$ года; 3-я группа (n = 40) — больные с СД 2-го типа и ХЦВЗ, в возрасте $51,3 \pm 7,4$ года; 4-я группа (n = 120) — больные с МС и ХЦВЗ, в возрасте $53,3 \pm 11,2$ года. По результатам проведенной полисомнографии получено: в 1-й группе — нарушение архитектуры фаз медленного и быстрого сна; во 2-й группе — редукция III и IV стадий медленно-волнового сна; в 3-й группе — выявлено бодрствование внутри сна, повышение представленности I стадии сна, нарушение III и IV стадий медленно-волнового сна, снижение представленности фазы быстрого сна; в 4-й группе — увеличение процентной представленности поверхностных стадий фазы медленного сна (I, II стадий), уменьшение представленности глубоких стадий медленно-волнового сна (дельта-сон) и фазы быстрого сна. Данные проведенного исследования свидетельствуют о грубой дезорганизации архитектуры сна у больных с ХЦВЗ. Известно, что Донормил в большей степени воздействует на больных с более грубой дезорганизацией сна [20], и, таким образом, назначение его у больных с ХЦВЗ может быть полностью оправдано.

В другом исследовании ХЦПЗ была выявлена высокая частота инсомнии, а именно, 85% больных ДЭП из 426 обследованных высказывали жалобы на расстройства качества и продолжительности ночного сна. Проведено исследование по изучению переносимости и эффективности Донормила при инсомнии у больных дисциркуляторной энцефалопатией, в котором проведена оценка качества и количественных показателей сна «до» и «после» лечения Донормилом [18]. В исследование вошли 30 больных с диагнозом ДЭП I и II стадии, в возрасте от 55 до 68 лет. В группе больных преобладали жалобы на расстройства сна, повышенную утомляемость, головные боли, снижение памяти и внимания, неустойчивость походки, ухудшение слуха и зрения. Частота проявления инсомнических нарушений от 3 до 7 раз в неделю, длительность от 2 мес до 3 лет. Для объективизации нарушений сна использована анкета субъективных оценок. Пресомнические расстройства отмечены в 20%, постсомнические — в 16,7% и интрасомнические — в 63,3% случаев. Инструментальное исследование включало электроэнцефалографию, реоэнцефалографию и компьютерную рентгеновскую томографию мозга. Пациентам в возрасте до 60 лет (73,3%) Донормил назначали в дозе 15 мг (1 таблетка), старше 60 лет (26,7%) — 7,5 мг (1/2 таблет-

ки) за 15 мин до сна в течение 10 дней. В ходе проведенного исследования получено достоверное улучшение показателей качества сна: сократилось время засыпания, уменьшилось количество тревожных сновидений и ночных пробуждений, отсутствие сонливости и общей слабости в утренние часы. Общая продолжительность сна после лечения приблизилась к физиологическим показателям, этому соответствует увеличение суммарного балла на 49,6%. Нежелательных явлений во время приема Донормила не выявлено. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности Донормила при расстройствах сна, о его хорошей переносимости и о возможности рекомендовать препарат Донормил для коррекции хронической диссомнии у больных ДЭП [18].

Проведено другое исследование по оценке эффективности применения антидепрессантов (на примере пароксетина из группы ингибиторов обратного захвата серотонина) в сочетании с Донормилом при лечении нарушений сна у больных с постинсультной депрессией [13]. В исследование вошли 49 больных (24 женщины и 25 мужчин), перенесших инсульт (давность 2–3 недели), в возрасте от 47 до 64 лет. Средний балл по шкале депрессии CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) составил $26,4 \pm 1,9$, что соответствует легкой и умеренной степени депрессии. У всех исследуемых пациентов с депрессией отмечались выраженные расстройства сна — сумма баллов по анкете субъективной характеристики сна составила $16,1 \pm 0,6$. Пациенты были разделены на две группы: основную (n = 27), получавшую 20 мг пароксетина в сочетании с 15 мг Донормила на ночь, и контрольную, получавшую только пароксетин. Динамика состояния оценивалась через 14 и 21 день. В проведенном исследовании было показано, что комплексное применение пароксетина и Донормила способствовало достоверному улучшению показателей сна у больных основной группы на 30% с одновременным уменьшением выраженности депрессивных расстройств на 26,1% уже к концу 2-й недели лечения. В контрольной группе за данный временной интервал достоверных изменений исследуемых показателей отмечено не было. Повторное исследование через 3 недели показало: в основной группе общий балл по шкале субъективной характеристики сна составил $26,6 \pm 0,5$, средний балл по шкале депрессии CES-D на фоне редукции депрессии составил $16,2 \pm 1,7$; в контрольной группе улучшение показателей сна до $21,0 \pm 0,7$ балла, уменьшение показателей депрессии

до $17,1 \pm 1,6$ балла. Таким образом, лечение нарушений сна у больных с постинсультной депрессией целесообразно проводить комбинацией антидепрессанта из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и Донормила.

Данные исследований, проведенных в ряде клиник Украины, свидетельствуют о том, что нарушения сна присутствуют у 86,5% больных, госпитализированных в неврологические отделения [4]. В настоящее время в арсенале врачей, в первую очередь сомнологов и неврологов, для медикаментозного лечения нарушений сна имеется три поколения снотворных препаратов: первое поколение — барбитураты, антигистаминные средства, хлоралгидрат, пропандиол, паральдегид; второе поколение — производные бензодиазепинов — нитразепам, диазепам и т. д.; третье поколение — производные циклопирролона (зопиклон) и производные имидазопиридина (золпидем). Ограничение в использовании этих препаратов заключается в побочных действиях (могут нарушать дневное бодрствование, а также вызывать лекарственную зависимость). Но и в настоящее время лекарственные средства данной группы активно используются для лечения инсомнии, особенно в сочетании с тревожными расстройствами. Наряду с синтезом препаратов, направленных строго на лечение нарушений сна, постоянно происходит исследование препаратов других фармакологических групп, среди эффектов которых имеется снотворный. К таким препаратам относится Донормил [5]. В отличие от бензодиазепиновых производных, Донормил увеличивает не только продолжительность и улучшает качество сна, но и не нарушает физиологические фазы нормального сна и циркадные ритмы. Пожалуй, это единственный из снотворных препаратов, не имеющий противопоказаний относительно возможности развития апноэ во сне [6].

На территории РФ проведено открытое несравнительное исследование препарата Донормил у 50 больных инсомнией, в возрасте от 24 до 60 лет, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении в сомнологических центрах и неврологическом отделении, у 10 пациентов при обследовании применялась полисомнография. Все пациенты принимали Донормил по 15 мг за 15–30 минут до сна в течение 10 дней. В результате проведенного исследования влияния Донормила на больных инсомнией получена положительная динамика субъективных характеристик сна (14,4 балла «до» vs 19,7 балла «после»), результатов анкеты скрининга «апноэ во сне» (3,0 балла «до» vs 2,9 балла «после»).

Субъективные ощущения положительно-го эффекта подтверждаются исследованиями структуры сна, претерпевающей положительные сдвиги, которые затрагивают такие показатели, как длительность сна (305,3 мин «до» vs 341,6 мин «после»), длительность засыпания (49,3 мин «до» vs 21,1 мин «после»), фазу быстрого сна (43,1 мин «до» vs 56,7 мин «после»). Показано, что Донормил в большей степени воздействует на больных с более грубой дезорганизацией сна. Сделан вывод: с учетом высокой эффективности и безопасности Донормил можно рекомендовать широкому кругу больных с нарушениями сна как при острой, так и при хронической инсомнии [9].

Немаловажным является тот факт, что при приеме Донормила в качестве снотворного препарата сохраняется естественная структура сна, отсутствуют привыкание и зависимость (не развивается синдром отмены), применение препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций. В исследовании, проводившемся на базе Московского городского сомнологического центра и кафедры нервных болезней ФППОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова была продемонстрирована эффективность Донормила в отношении как субъективных (по данным опросников), так и объективных (по результатам полисомнографии) показателей сна больных инсомнией. При сравнении данных этих пациентов до и после лечения было выявлено улучшение показателей суммарной балльной оценки качества сна на 37%, отмечалось достоверное (при $p < 0,05$) увеличение продолжительности сна, латентного времени дельта-сна и количества быстрого сна и уменьшение времени засыпания и индекса качества сна. Не было отмечено негативного влияния препарата на показатели дыхания во время сна [16, 17].

Заключение

Таким образом, в ряде проведенных исследований отмечена высокая эффективность препарата Донормил в терапии больных с инсомническими расстройствами с грубой дезорганизацией сна. Оптимальный режим дозирования — 7,5–15 мг, в ряде случаев до 30 мг в сутки, за 15 минут до сна, курсом до 14–15 дней. Доказана безопасность препарата и его хорошая переносимость. ■

Литература

1. Бабак С. Л., Чучалин А. Г. Нарушения сна и дыхательные расстройства в период сна в практике терапевта // РМЖ. 2006. Том 14. № 16. С. 1166–1171.

2. Донормил: инструкция по применению. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_idex_id_1356.htm.
3. Инсомния и принципы ее лечения // <http://www.medline.uz/article/neurogoly/698.htm>.
4. Калмыкова Т. Н., Сирота Н. В. Расстройства сна: современный взгляд на проблему, фармакологическая коррекция // Ліки України. 2002. № 12. С. 40–41.
5. Ковров Г. В., Мачулина А. И., Любшина О. В. Перспективы применения Донормила в лечении инсомнии // РМЖ. 2007. Том 15. № 24. С. 1788–1794.
6. Ковров Г. В., Воробьева О. В. Нарушение сна: от жалобы к диагностике и лечению // РМЖ. 2006. Том 14. № 6. С. 439–444.
7. Левин Я. И. Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии // РМЖ. 2006. Том 14. № 9. С. 704–709.
8. Левин Я. И. Доксиламин и инсомния // Consilium medicum. 2006. Том 8. № 8. С. 114–115.
9. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Донормил в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. 2005. Том 6. № 2 (16). С. 18–21.
10. Левин Я. И. Сон, инсомния, доксиламин (Донормил) // РМЖ. 2007. Том 15. № 10. С. 850–855.
11. Любшина О. В., Максимова М. Ю. Нарушение сна у больных с дисциркуляторной энцефалопатией и метаболическим синдромом // Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2010. Том 4. № 2. С. 23–28.
12. Любшина О. В. Нарушения сна у больных с метаболическим синдромом и хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Автореф. дисс. на соискание ... докт. мед. наук, М., 2010, 48 с.
13. Маркин С. П. Депрессивные расстройства в клинической картине мозгового инсульта // РМЖ. 2008. Том 16. № 26. С. 1753–1758.
14. Маркин С. П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга // РМЖ, 2010, № 8, С. 445–450.
15. Остроумова О. Д. Снотворные средства (гипнотические средства) в практике врача-терапевта // РМЖ. 2010. Том 18. № 18. С. 1122–1128.
16. Полуэктов М. Г. Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне // Лечащий Врач. 2011. № 5. С. 10.
17. Полуэктов М. Г. Инсомния и расстройства дыхания во сне: возможности коррекции // РМЖ. 2011. Том 19. № 15. С. 948–954.
18. Смирнов А. А., Густов А. В., Желтова О. Ю. Эффективность применения дономрила в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006. № 3. С. 56–57.
19. Смулевич А. Б., Павлова Л. К., Железнова М. В. Применение препарата Донормил при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности // РМЖ. 2006. Том 14. № 23. С. 1714–1719.
20. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике // РМЖ. № 30. С. 1877–1883.

ДОНОРМИЛ

При расстройствах сна

- ☾ Сохраняет физиологическую структуру сна¹
- ☾ Не выявлено признаков синдрома отмены или влияния на функцию дыхания^{2,3}
- ☾ Рекомендован при острой и хронической инсомнии, в том числе как препарат первой линии терапии^{3,4}



 **UPSA**
Bristol-Myers Squibb*

РЕКЛАМА

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®. Регистрационный номер: П №008683/01 от 06.07.2010. **Торговое название:** ДОНОРМИЛ®. **Международное название:** доксиламин. **Химическое рациональное название:** 2-[α-(диметиламино)этокси]-α-метилбензил-пиридин сукцинат. **Лекарственная форма:** таблетки шипучие, таблетки, покрытые оболочкой. **Состав:** каждая таблетка шипучая содержит 15 мг доксиламина сукцината. Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лимонная кислота безводная, натрия гидрофосфат безводный, натрия сульфат безводный, натрия бензоат, макрогол 6000. Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 15 мг доксиламина сукцината. **Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, гипромеллоза, дисперсия пигмента Сеписперс AP 7001 (состав: гипромеллоза, татана диоксид, пропиленгликоль, вода очищенная), макрогол 6000, вода очищенная. **Фармако-**

терапевтическая группа: антагонист H1-гистаминовых рецепторов. **Код АТХ:** R06AA09. **Показания к применению:** нарушения сна, бессонница. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к доксиламину или другим компонентам препарата; закрытоугольная глаукома; гиперплазия предстательной железы, задержка мочи; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст (до 15 лет). **Применение при беременности и лактации:** препарат следует применять с осторожностью при беременности. **Способы применения и дозы:** рекомендуемая доза составляет от 1/2 до 1 таблетки в день. Принимать за 15 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется лечение должно быть пересмотрено. **Побочное действие:** возможна сонливость в дневное время, сухость во рту, парез аккомодации, запор, задержка мочи. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.

Литература:

1. Hausser-Hauw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine in healthy volunteers Sep Hop Paris 1995; 71: no 23-24, 742-750.
 2. B. SCHADECK, M. CHELLY et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. Sep Hop Paris 1996; 72: no 13-14, 428-439.
 3. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Применение Донормила в терапии инсомнии//Лечение нервных болезней. Т.6. 2(16). 2005; 2; с.23-26.
 4. Левин Я.И., Вейн А.М. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов//Кремлевская медицина. Клинический вестник. Доп. номер, 1998 №5; с.56-59.
- Данная информация предназначена для врачей. RU.DOX.12.01.01

*распространение в России ЗАО «Авентис Фарма»
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

Актуальные вопросы терапии миофасциального синдрома

А. А. Годзенко, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром, соматогенная боль, раздражение болевых рецепторов, ноцицепторы, комбинация болевых зон, триггерные точки, ревматическая полимиалгия, фибромиалгия, лечебная физкультура, противовоспалительный эффект, наружная терапия.

Миофасциальный болевой синдром (МБС) — вариант соматогенной боли, источником которой являются скелетные мышцы и прилегающие фасции. По локализации повреждения данный вид боли является глубокой соматической болью [1]. В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10) МБС относится к болезням околосуставных мягких тканей.

Формирование болевого ощущения в мышцах обусловлено раздражением болевых рецепторов — ноцицепторов неинкапсулированных нервных окончаний А-дельта и С-афферентных волокон, богато представленных в мышечных волокнах, фасциях и сухожилиях. Эти сенсорные единицы активируются механическими воздействиями, температурой или химическими раздражителями, что сопровождается появлением диффузной, слабо локализованной боли.

Факторы, способствующие активации мышечных ноцицепторов и развитию МБС, многообразны. Неслучайно МБС является одной из наиболее частых причин боли в спине, шее и конечностях.

Основные причины развития миофасциального болевого синдрома [2]:

- перегрузка отдельных скелетных мышц, обусловленная позным перенапряжением в нефизиологических условиях вследствие структурной аномалии скелета (разная длина ног, плоскостопие, деформации таза и т. д.);
- особенности трудовой деятельности — длительная нефизиологиче-

ская поза при работе за компьютером, вождении автомобиля; часто повторяющиеся стереотипные движения, приводящие к переутомлению отдельных мышц;

- длительная иммобилизация мышц (во время крепкого сна или после долгого ношения лонгет при переломах и вывихах);
- длительное непосредственное сдавление разных групп мышц;
- переохлаждение.

Большое значение в развитии МБС имеют психические факторы. Психоэмоциональный стресс всегда сопровождается тревогой и мышечным напряжением. Мышцы после прекращения воздействия эмоциональных стрессоров часто остаются в спазмированном состоянии. Особенно важную роль играют хронические стрессовые ситуации с высоким уровнем тревожных расстройств, сопровождающихся мышечным напряжением, а также депрессивные состояния, при которых меняется стереотип движений, осанка, поза, что может приводить к формированию мышечных спазмов. Формируется порочный круг: стресс — эмоционально-аффективные расстройства — изменение двигательного стереотипа с избыточным напряжением ряда мышечных групп — боли от напряженных мышц — усиление стресса — усиление эмоционально-аффективных расстройств — усугубление нарушений двигательного стереотипа.

Заболевания суставов и внутренних органов — одна из наиболее частых причин формирования миофасциального болевого синдрома. Практически любая соматическая патология может сопровождаться миофасциальными болевыми синдромами. Болевая импульсация

с пораженного висцерального органа или сустава приводит к защитному напряжению соответствующих мышц для иммобилизации сустава или создания мышечного защитного напряжения вокруг больного органа. Так, например, стенокардия или инфаркт миокарда нередко сопровождаются появлением миофасциальных болей в лестничных, малой и большой грудных, подключичной и трапецевидной мышцах, в над-, под- и межлопаточных областях. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта (например, язвенной болезни желудка) развивается миофасциальный болевой синдром с вовлечением паравертебральных мышц. Это же касается и патологии почек. Нередкой причиной миофасциальных болевых синдромов, затрагивающих мышцы тазового дна, является гинекологическая патология. При последнем варианте хронические боли локализуются внизу живота, пояснице, области крестца.

Миофасциальные болевые синдромы, сопровождающие висцеральную патологию, меняют картину соответствующей соматической болезни, что может значительно затруднять диагностику. После купирования обострения соматического заболевания вызванные им миофасциальные боли обычно сохраняются в течение длительного времени. Миофасциальный болевой синдром может формироваться на фоне остеохондроза позвоночника, осложняя его течение. В этом случае основную роль в развитии МБС играет измененная поза и неправильный двигательный стереотип, свойственные больным остеохондрозом, а также рефлекторный мышечный спазм. Однако во многих случаях МБС не связан с остеохондрозом позвоночника,

а болевой импульс первично исходит из пораженной мышцы.

Факторами, предрасполагающими к развитию МБС, являются нетренированность мышц, гипотиреоз, дефицит ряда микроэлементов и витаминов. Мышечная боль нередко возникает в результате непривычной длительной работы слабых и нетренированных мышц, например, после интенсивных сезонных дачных работ, несистематических занятий спортом.

Миофасциальная боль бывает различной интенсивности, она усиливается при физической нагрузке и охлаждении и уменьшается в тепле. Она может быть локализована в пораженном участке мышцы или иррадиировать в прилегающую анатомическую область. Боль может сопровождаться ощущением скованности после длительной иммобилизации мышцы. В отличие от неврогенных болевых синдромов, при МБС не выявляют неврологической симптоматики, изменений при электромиографии, а распространение боли не является сегментарным. Иногда при МБС одновременно страдают несколько мышц, а зоны отраженных болей перекрывают друг друга. В результате наблюдается комбинация различных болевых зон, вызванных триггерными точками, расположенными в нескольких мышцах.

Диагноз «миофасциальный болевой синдром» ставится на основании клинического обследования и требует систематизированного подхода, включающего тщательное изучение анамнеза заболевания, целенаправленное выявление триггерных точек и обнаружение сопутствующих соматических, психологических и поведенческих нарушений. При обследовании пациента с мышечной болью необходимо учитывать анамнестические и физические данные [7]:

- связь боли с физической перегрузкой, возникновение ее после длительного пребывания в фиксированном неудобном положении, после прямого переохлаждения мышцы;
- выявление при осмотре спазмированной, болезненной при пальпации мышцы (мышц), что является существенным фактором. В пределах напряженных мышц определяются участки еще большего болезненного мышечного уплотнения — пальпируемые тяжи. Феномен пальпируемых уплотнений в спазмированных мышцах неоднократно пытались объяснить разными причинами:

наличием серозного экссудата, мукополисахаридных отложений; образованием соединительной ткани. Одной из последних гипотез является существование стойкой длительной мышечной контрактуры. Неконтролируемая сократительная активность пораженной группы мышечных волокон сопровождается повышенным локальным метаболизмом. Устойчивое сокращение прилежащих друг к другу мышечных волокон приводит, таким образом, к формированию уплотненного и напряженного тяжа [7];

- распространение боли в области, достаточно отдаленные от напряженной, спазмированной мышцы (зоны отраженных болей);
- патогномоничным признаком миофасциального болевого синдрома является наличие триггерных точек. Триггерная точка представляет собой локальную зону исключительно высокой чувствительности, расположенной обычно в пределах «тугого» тяжа заинтересованной мышцы. Стимуляция триггерных точек вызывает боль в удаленном от давления, но строго определенном месте. Триггерные точки могут находиться как в активном, так и в латентном состоянии. Активная триггерная точка — это фокус гиперраздражимости в мышце или ее фасции, проявляющейся в виде боли. Диаметр триггерной точки обычно 1–3 мм, однако группа из нескольких триггерных точек достигает диаметра 1 см. Считается, что триггерные точки формируются вследствие микротравматизации заинтересованных мышц. Гистологические изменения в этой области неспецифичны, обычно выявляются признаки локальной гипоксии.

Характерна четкая воспроизводимость боли в зоне отраженных болей при сдавливании или проколе активных триггерных точек. При этом боль ощущается не столько в области триггерной точки, сколько в отдаленных от нее участках, то есть отражается в характерные для данной точки области. Отраженная боль может наблюдаться в покое и при движении. Активный триггер очень чувствителен, препятствует полному растяжению мышцы и несколько ослабляет ее силу. При попытке активного растяжения мышцы боль и в самой мышце, и в зоне отраженных болей резко усиливается. При надавливании на актив-

ную триггерную точку пациент нередко бурно реагирует на боль, непроизвольно пытаясь устранить вызвавший боль раздражитель, подпрыгивая на кушетке, что известно под названием «симптом прыжка».

- В мышцах никогда не наблюдаются гипо- или атрофии.
- Характерно исчезновение болей и мышечного спазма при специфическом местном воздействии на напряженную мышцу.
- Изменениям функционального состояния мышц, связанным с миофасциальным болевым синдромом, часто сопутствуют психологические и поведенческие нарушения (например, депрессия).

Дифференциальный диагноз миофасциального болевого синдрома проводится с основными патологическими состояниями, сопровождающимися мышечными болями, в первую очередь с ревматической полимиалгией и фибромиалгией.

Ревматическая полимиалгия (РП) — системное воспалительное заболевание, свойственное людям пожилого возраста, при котором поражаются преимущественно околосуставные мягкие ткани — сухожилия, связки, энтезисы. РП сопровождается конституциональными симптомами (лихорадка, слабость, похудание, снижение аппетита), лабораторными признаками системного воспаления — одним из диагностических критериев является ускорение СОЭ.

Фибромиалгия (ФМ) в отличие от МБС характеризуется хроническим течением с вовлечением множественных мышечных групп, распространением на большую часть тела и наличием болезненных при пальпаторном воздействии точек, вызывающих только локальную боль. При миофасциальном болевом синдроме имеется тенденция к большей остроте и специфичности процесса и к вовлечению меньшего количества мышц, а воздействие на триггерные точки вызывает отраженную боль.

Лечение миофасциального болевого синдрома следует начинать с немедикаментозных методов, включающих работу по обучению пациента различным методам мышечной релаксации, коррекции массы тела, правильной организации рабочего места, периодической разгрузке мышц в течение рабочего дня. При имеющихся аномалиях развития желательно начинать их коррекцию с самого раннего детского

возраста под наблюдением ортопеда с целью сохранения правильной осанки. Большое значение имеют своевременное лечение заболеваний внутренних органов, позвоночника и суставов.

Широко используются нефармакологические методы воздействия, направленные непосредственно на спазмированную мышцу: разминание и точечный массаж болезненных мышечных уплотнений, ишемическая компрессия триггерных точек, тепловые физиопроцедуры, иглорефлексотерапия. Одним из важнейших методов терапии является лечебная физкультура. Ее желательно начинать как можно раньше, как только исчезнут боли в покое. Комплекс упражнений должен быть подобран индивидуально, нагрузки наращиваются постепенно. Обязательно следует вводить в комплекс упражнений приемы на растяжение мышц. Лечебную физкультуру следует проводить в течение длительного времени без перерывов.

Для купирования острого болевого синдрома применяются как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — диклофенак, кетопрофен, напроксен, так и другие анальгетические средства, в том числе простые анальгетики (парацетамол) и синтетические опиоиды (трамадол). Препараты можно назначать как перорально, так и внутримышечно. Длительность курса лечения НПВП при миофасциальных болевых синдромах зависит от тяжести болевого синдрома.

Для более эффективной борьбы с болевым синдромом используются психотропные средства, особенно если имеется стойкий рецидивирующий болевой синдром, сопровождающийся депрессивным состоянием. В этом случае хороший эффект дают антидепрессанты: амитриптилин, флуоксетин. Анальгетический эффект этих препаратов развивается через неделю после начала терапии, для его поддержания необходим достаточно длительный прием этих препаратов — не менее 1,5 месяцев [8, 9].

Прием миорелаксантов помогает разорвать порочный круг боль — мышечный спазм — боль, поэтому назначение этой группы препаратов также показано в комплексной терапии мышечных болевых синдромов. Назначаются Сирдалуд, Мидокалм, Баклофен.

К сожалению, длительное применение НПВП в полных дозах ограничивается большим числом нежелательных явлений: поражение желудочно-

кишечного тракта, почек, задержка жидкости, токсические явления со стороны центральной нервной системы, гепатопатия и апластическая анемия [5]. Возможно применение при мышечных болях селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: нимесулида, мелоксикама. Однако большинство авторов отмечает, что новые НПВП менее эффективны, чем традиционные.

Одним из методов снижения вероятности развития нежелательных реакций является широкое применение локальных методов терапии болевых синдромов, к которым относится местное применение НПВП-содержащих препаратов [4]. Местные формы НПВП более безопасны по сравнению с таблетированными. Кроме того, использование кремов и гелей позволяет снизить дозу принимаемых перорально и парентерально НПВП [6]. При этом значительно уменьшается поступление препарата в общий кровоток и, следовательно, уменьшается его накопление в органах, чувствительных к отрицательному воздействию НПВП [3]. Местное применение современных мазей, гелей и кремов, содержащих НПВП, обеспечивает достаточно выраженный обезболивающий и противовоспалительный эффект.

Одним из наиболее эффективных местных НПВП является Вольтарен® Эмульгель. Он содержит 1,16% диклофенака диэтиламина в уникальной форме Эмульгель, который состоит из жировых мицелл и водно-спиртового геля. Благодаря водно-спиртовой основе при нанесении на кожу Вольтарен® Эмульгель оказывает охлаждающее действие, а после испарения спирта с поверхности кожи диклофенак концентрируется в жировых мицеллах, что облегчает его трансдермальное проникновение к очагу боли и воспаления. Обеспечивая быструю пенетрацию на глубину до 14 мм (что почти в 2 раза выше, чем при применении мазевых форм, и в 3 раза выше, чем при применении стандартных гелей). При нанесении на область поражения количество адсорбирующегося через кожу диклофенака пропорционально времени контакта и площади, на которую нанесен препарат, что немаловажно при терапии МФС. За счет высокой пенетрации и активности кислой молекулы вещества в очагах воспаления, сопровождающегося ацидозом, диклофенак в форме Эмульгель начинает действовать уже через 10–14 минут

после однократного нанесения, обеспечивая не только избавление от болевого синдрома, но и положительные функциональные изменения в воспаленных тканях [6]. После аппликации на поверхность кожи площадью 500 см² 2,5 г Вольтарен® Эмульгеля абсорбция диклофенака в системный кровоток составляет менее 6%, что говорит о его безопасности: максимальная концентрация препарата в крови в 100 раз ниже, чем при пероральном приеме диклофенака.

Количество препарата зависит от размера болезненной зоны и интенсивности боли. Для нанесения на область площадью 400–800 см² достаточно 2–4 г Вольтарен® Эмульгеля. Оптимальная кратность нанесения Вольтарен® Эмульгеля при миофасциальных болевых синдромах 3–4 раза в сутки.

Нежелательные явления при лечении Вольтарен® Эмульгелем развиваются крайне редко. Изредка возникают местные кожные реакции: кожный зуд, эритема. Все вышеизложенное позволяет широко применять Вольтарен® Эмульгель в комплексном лечении боли при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, в том числе миофасциального болевого синдрома. При этом значительно повышается эффективность и безопасность терапии. ■

Литература

1. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
2. Вознесенская Т.В. Миофасциальный болевой синдром // Consilium medicum.
3. Нитхарт Ф.У., Голд М.С., Соломон Дж.С. Эффективность диклофенака диэтиламина для местного применения в лечении остеоартрита коленного сустава // РМЖ. 2007, т. 15, № 8, с. 677–684.
4. Чичасова Н.В. Место локальной терапии суставов, периартикулярных тканей и позвоночника в клинической практике // Consilium medicum. 2001, т. 3, № 9, 426–427.
5. Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003.
6. Topical NSAID for OA: update // Bandolier Journal. № 110.
7. Тревелл Д.Г., Симоне Д.Г. Миофасциальные боли. М.: Медицина, 1989.
8. Черненко О.А. Лечение болевых скелетно-мышечных поясничных синдромов // Русский медицинский журнал. 2 (XX), т. 8, № 10, с. 408–410.
9. Яхно Н.Н., Штудман Д.Р. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001.

Не дайте вашей боли
причинить боль вашим близким.

Рег. Уд. № П 001603001 от 09.09.09. Реклама



Вольтарен® Эмульгель®
поможет вам вернуться
к своим делам.



Вольтарен® 
Эмульгель®
СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

Вольтарен® Эмульгель®
помогает не только снять боль,
но и вылечить скрытое воспаление.

- Эффективность и безопасность препарата подтверждена большим количеством клинических исследований
- Содержит оригинальный диклофенак, который является одним из самых мощных противовоспалительных средств
- Специальная формула Эмульгель (Эмульсия + гель) способствует быстрому и глубокому проникновению к очагу воспаления
- Легко наносится, не образует на коже жирную пленку

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Неврологические проблемы терапевтического больного

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

Е. А. Алгиян

Е. М. Михайловская

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: терапия, соматическая патология, неврологические симптомы, гипертонический криз, скорая медицинская помощь, гипертензивная энцефалопатия, цереброваскулярные осложнения, инсульт, инфаркт миокарда, алкоголь-ассоциированная патология, тромболизис, головокружение.

В практике любого врача, а особенно терапевта, ежедневно встречаются пациенты, у которых, несмотря на наличие той или иной соматической патологии, присутствуют различные неврологические симптомы, которые требуют подчас скорейшей консультации невролога с целью исключения острой неврологической патологии. Некоторые из подобных неотложных неврологических проблем больных терапевтического профиля рассмотрены ниже. Одним из основных состояний, требующих немедленной консультации невролога в приемном отделении стационара, является гипертонический криз. В большинстве своем первой инстанцией, куда обращаются пациенты с гипертоническим кризом, является скорая медицинская помощь. Гипертонический криз является одной из самых частых причин вызова бригад скорой медицинской помощи. По данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП) ежедневно в России осуществляется более 20 000 вызовов «03» по поводу гипертонического криза.

Анализ обращаемости пациентов с гипертоническим кризом за неотложной помощью в различных регионах показывает, что общая тенденция к возрастанию распространенности этой патологии наблюдается как



Рис. 1. Структура осложнений гипертонического криза

в крупных мегаполисах, так и в небольших районных центрах. При этом увеличивается и количество неблагоприятных исходов, тяжелых осложнений. Только в Москве количество вызовов по поводу сосудистых кризов возросло за три последних года на 34%, а число госпитализированных пациентов увеличилось почти в 1,5 раза. Причиной высокой частоты вызовов бригад скорой помощи в большинстве случаев является неадекватная терапия артериальной гипертензии. Так, 50–70% пациентов, обращавшихся по поводу гипертонического криза на «скорую», постоянно не принимают антигипертензивных препаратов.

Наиболее опасен осложненный гипертонический криз, составляющий около 3% от всех неотложных состояний при артериальной гипертензии. Он характеризуется высокими циф-

рами артериального давления в сочетании с церебральной, кардиальной и вегетативной клиникой.

В структуре осложнений гипертонического криза гипертензивная энцефалопатия составляет 14%, инфаркт миокарда (ОИМ) — 16%, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (в т. ч. транзиторная ишемическая атака) — 67%, острая сердечная недостаточность (ОСН) по типу отека легких — 3% (рис. 1).

Таким образом, цереброваскулярные осложнения гипертонического криза составляют 81% от их общего количества. В связи со значительной частотой развития, высокими показателями заболеваемости и смертности, церебральный инсульт является в настоящее время актуальной медицинской и социальной проблемой. Сосудистые заболевания головного мозга вышли

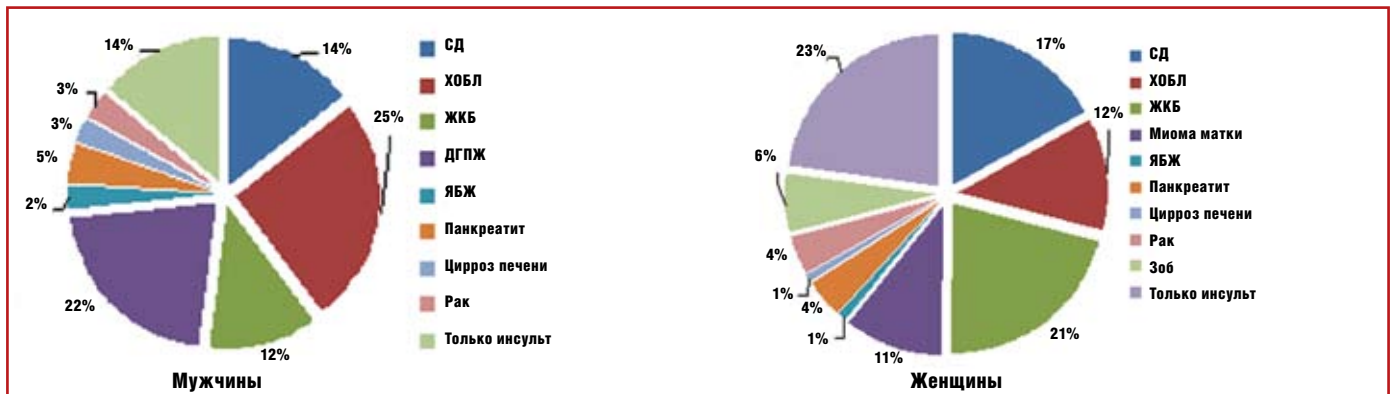


Рис. 2. Структура коморбидности у больных с инсультом и его последствиями

в России на второе место после кардио-васкулярных заболеваний среди всех причин смерти населения, при этом ишемические поражения головного мозга занимают доминирующее положение в структуре цереброваскулярной патологии, составляя до 80% всех сосудистых заболеваний.

Церебральный инсульт в России ежегодно переносят более 450 тысяч человек [1]. Больные с инфарктом головного мозга имеют тяжелый коморбидный фон, в результате которого до 200 тысяч случаев инсульта заканчиваются летальным исходом, а из выживших пациентов до 80% остаются инвалидами разной степени тяжести. Структура коморбидности у данной категории больных представлена на рис. 2 (слева — мужчины, справа — женщины).

Другой немаловажной неотложной проблемой терапевта приемного отделения является сочетание инфаркта головного мозга и инфаркта миокарда. Последний является хорошо известной и важной причиной церебральной эмболии, которая является его первым симптомом. Именно эта тесная причинно-следственная связь двух сосудистых катастроф и вызывает у терапевта затруднения в отношении выбора преобладающей симптоматики в клинике болезни, а следовательно, и дальнейшей тактики профильной госпитализации и лечения больного. При инфаркте миокарда общемозговая симптоматика, включающая головокружение, неустойчивость при ходьбе, потемнение в глазах, слабость в конечностях, нередко преобладает в клинической картине. В ряде случаев возникают психические расстройства в виде возбуждения с двигательным беспокойством, нарушения сознания с дезориентацией в месте и времени. У части

пациентов отмечаются очаговые симптомы в виде парезов, расстройств речи, гемипарезов, эпилептических приступов общего или фокального типа. Как правило, неврологические симптомы носят преходящий характер, однако у 10% больных очаговые симптомы бывают стойкими. С другой стороны, когда на первый план выступают мозговые явления, инфаркт миокарда протекает без присущих ему субъективных симптомов (боли, одышки, страха смерти) и без падения АД, что значительно затрудняет диагностику инфаркта миокарда. Для правильной постановки диагноза в этих случаях имеют значение данные анамнеза и электрокардиографическое обследование. Авторами проанализировано 85 случаев сочетания инфаркта головного мозга и инфаркта миокарда у пациентов, умерших в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи в 2005–2007 годах [2].

За это время в данный стационар поступило 113399 больных с различной патологией. Удельный вес кардио-васкулярной патологии и сочетания инфаркта миокарда и инсульта представлен на рис. 3.

Средний возраст больных, умерших от данной сочетанной патологии, составил 67 ± 12 лет. Все больные были госпитализированы по каналу скорой медицинской помощи в приемное отделение с различными направляющими диагнозами (табл. 1).

Эти больные имели отягощенный фон и огромный спектр сопутствующей патологии. Так, в 28,2% случаев фоном являлся сахарный диабет (СД) 2-го типа, в 38,5% имелись последствия перенесенного инсульта, в 33,3% был постинфарктный кардиосклероз, в 30,7% случаев постоянная и в 10,4% — пароксизмальная форма мерцательной аритмии (МА), а также другая сопутствующая патология (рис. 4).

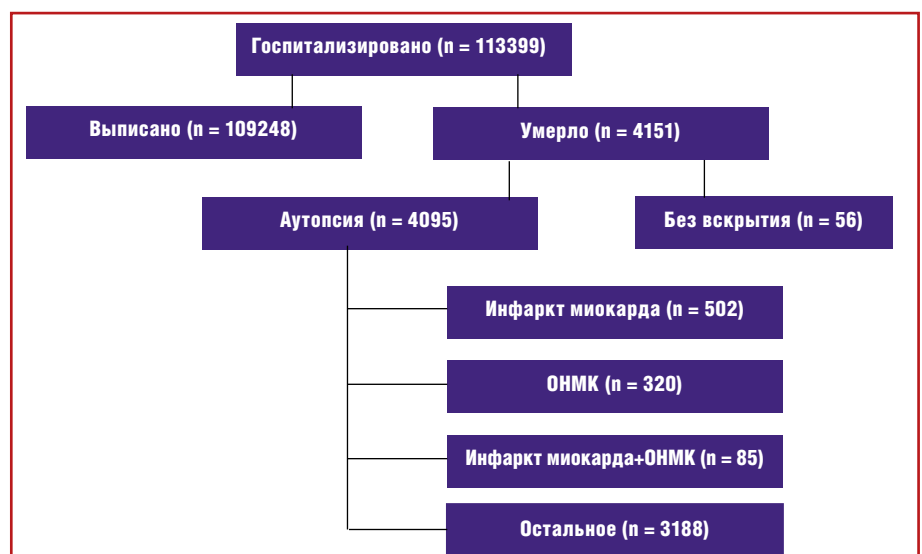


Рис. 3. Частота встречаемости сочетания инсульта и инфаркта миокарда

Таблица 1

Направительные диагнозы скорой медицинской помощи у больных с выявленными в последующем на секции инсультом и инфарктом миокарда

Направительный диагноз «ОЗ»	Количество
Острый инфаркт миокарда с уточнением локализации	35
Острый инфаркт миокарда без уточнения локализации	15
Повторный инфаркт миокарда без уточнения локализации	22
Сочетание острого инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга	2
Прогрессирующая стенокардия	8
Постинфарктный кардиосклероз	2
Гипертонический криз	1

Таблица 2

Возможности современной диагностики инсульта и инфаркта миокарда

Инфаркт головного мозга	Инфаркт миокарда
- Нарушение сознания - Нарушения гемодинамики - Неврологическая симптоматика • Пирамидная система • Мозжечковая система • Функции ствола мозга • Чувствительная система • Функция тазовых органов • Зрительная система • Высшие корковые функции - Компьютерная томография • Локализация поражения • Объем поражения • Тип поражения - Ядерно-магнитно-резонансная томография - Люмбальная пункция - Экспресс-диагностика • Белок S100-бета • Матриксная металлопротеиназа (MMP-9) - Эхоэнцефалография	- Болевой синдром - Нарушения гемодинамики - Электрокардиография - Эхокардиография • Фракция выброса • Легочная гипертензия • Зоны гипокинеза и акинеза • Гипертрофия и дилатация стенок - Экспресс-диагностика • Т-тропонин • МВ-креатинфосфокиназа • Лактатдегидрогеназа-1 - Сцинтиграфия миокарда • Накопление изотопа • Скорость выведения изотопа - Коронарография • Оценка возможности реперфузии

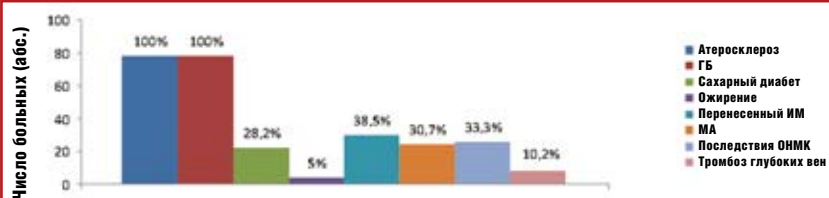


Рис. 4. Фоновая патология у больных с инфарктом миокарда и инсультом



Рис. 5. Диагностика инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга у больных с данной сочетанной патологией

Для диагностики инфаркта головного мозга 53 больным была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, 56 пациентам произ-

ведена люмбальная пункция. Для диагностики острого инфаркта миокарда всем пациентам было проведено электрокардиографическое исследование,

14 больным эхокардиография, 8 пациентам выполнен тропониновый тест, у 69 больных исследована МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК).

Современная медицина обладает достаточным количеством высокотехнологичных методик, позволяющих в короткие сроки диагностировать у подавляющего большинства пациентов как инфаркт миокарда, так и инфаркт головного мозга (табл. 2).

Как видно из рис. 5, единый алгоритм тактики врачей-терапевтов в отношении диагностики и лечения данного сочетанного состояния отсутствовал, что отразилось в недостаточной прижизненной диагностике сочетания инсульта и инфаркта головного мозга (81% случаев).

Закономерно, что неполноценная диагностика приводит к последующим ошибкам фармакотерапии, тем более что в лечении сочетания инфаркта миокарда и инсульта и без того существует ряд противоречий, например применение тромболитика. Однако авторами получены данные, согласно которым безотлагательное проведение этой процедуры у пациентов с ишемическим инсультом и инфарктом миокарда приводит к значимой положительной динамике клинического течения как инфаркта головного мозга, так и инфаркта миокарда.

В представленном клиническом случае через 18 часов после развития ишемического инсульта и через 16 часов после проведения тромболитика очагов измененной плотности в ткани мозга не появилось, была полностью восстановлена проходимость общей и внутренней сонной артерий справа (рис. 6).

Кроме того, говоря об экспресс-диагностике ишемического инсульта, за 72 часа от начала болезни значительно претерпевают динамику и маркеры повреждения мозговой ткани, изучение которых может стать современным этапом диагностики инсульта (рис. 7).

Таким образом, несмотря на имеющиеся технические и лабораторные возможности, в стационаре скорой медицинской помощи и на догоспитальном этапе отсутствует соответствующая клиническим рекомендациям междисциплинарная методология оценки факторов риска, клинических проявлений, а также необходимых диагностических мероприятий и критериев прогноза сочетания инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга.

Данные недоработки и недостаточное внимание к настоящей постоянно прогрессирующей проблеме приводят к неадекватной фармакотерапии и неблагоприятному прогнозу этих заболеваний.

Следующими неотложными неврологическими ситуациями, с которыми ежедневно сталкивается врач-терапевт приемного отделения стационара, являются состояния, ассоциированные с приемом алкоголя и его суррогатов. К неотложным состояниям, ассоциированным со злоупотреблением алкоголем, со стороны ЦНС относятся:

- острое отравление этанолом — острое заболевание, проявляющееся в угнетении функций ЦНС, пропорциональном концентрации алкоголя в крови. Термин является самостоятельной нозологической единицей и имеет шифр и код в МКБ-10;
- алкогольный абстинентный синдром — патологическое состояние, вызванное острым лишением (отнятием) алкоголя у лица с алкогольной зависимостью. Термин является самостоятельной нозологической единицей и имеет шифр и код в МКБ-10.

подавляющая часть пациентов с алкоголь-ассоциированной патологией предъявляет неспецифические жалобы, среди которых немалый процент занимает и неврологическая симптоматика [3]. Именно эти жалобы зачастую вносят путаницу в тактику ведения этих больных и являются причиной их непрофильной госпитализации. Авторами были проанализированы подобные жалобы у 176 пациентов (табл. 3).

Алкогольная поливисцеропатия, как правило, имеющаяся у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, приводит к полиорганной недостаточности, которая нередко становится и причиной, и фоном для развития неотложных состояний и летального исхода. Авторами была проанализирована структура алкогольной поливисцеропатии и удельный вес поражения головного мозга при ней (рис. 8).

Таким образом, при алкогольной поливисцеропатии поражение печени имеет место в 86,4% случаев, поражение сердца в 28,1%, поражение почек в 14,3%, поражение поджелудочной железы в 83,2%, поражение желудка в 44,8%, а поражение головного мозга в 96,1% случаев, т.е. практически у каждого больного.

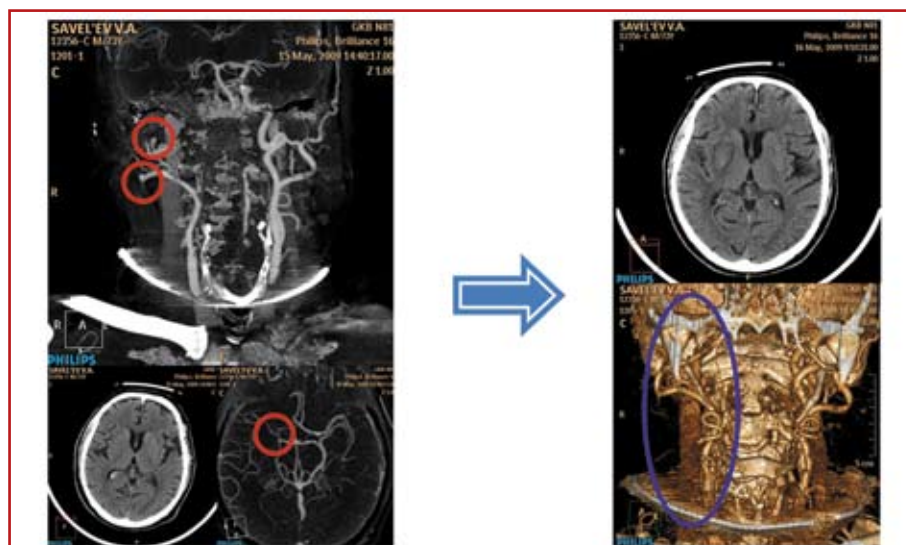


Рис. 6. Положительная динамика компьютерной томографии после проведения тромболизиса

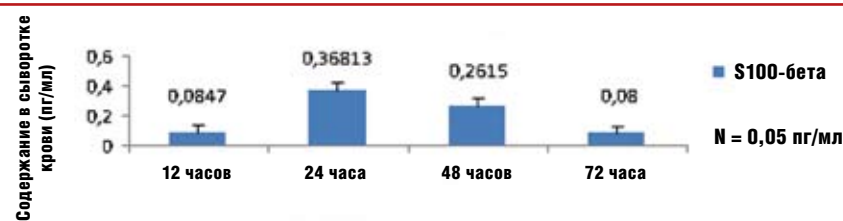


Рис. 7. Динамика маркеров повреждения головного мозга (белок S100-бета)

Таблица 3
Жалобы пациентов с неотложными алкоголь-ассоциированными состояниями

Жалобы	Частота, %	
	Мужчины (n = 153)	Женщины (n = 23)
Боль в области сердца	43 (28,1%)	5 (21,2%)
Боль в животе	96 (62,7%)	12 (52,2%)
Головная боль	37 (24,2%)	11 (45,8%)
Головокружение	84 (54,9%)	14 (60,1%)
Дрожание пальцев рук	73 (47,7%)	7 (31,5%)
Нарушение стула (понос, запор)	26 (16,9%)	5 (21,6%)
Носовые кровотечения	32 (20,9%)	2 (9,4%)
Обморочные состояния	21 (13,7%)	10 (43,2%)
Одышка	59 (38,6%)	4 (18,8%)
Отеки ног	41 (26,8%)	5 (21,6%)
Ощущение сердцебиения	62 (40,5%)	12 (47,4%)
Провалы в памяти	50 (32,7%)	4 (18,8%)
Рвота и тошнота	93 (60,8%)	13 (49,9%)

Морфологическим отражением алкогольного поражения головного мозга является его отек, который обнаруживается на вскрытии у трети скончавшихся пациентов с хронической алкогольной интоксикацией и у всех больных, умерших от острого отравления этанолом или во время алкогольного абстинентного синдрома (рис. 9).

Именно отек головного мозга приводит к развитию делирия при остром отравлении этанолом и алкогольным абстинентным синдромом, который, по нашим данным, развивается у 16–18% пациентов и приводит к летальному исходу примерно в четверти случаев. Сроки разрешения алкогольного делирия различаются



Рис. 8. Удельный вес поражения головного мозга в структуре алкогольной поливисцеропатии



Рис. 9. Удельный вес отека головного мозга в структуре осложнений алкогольной поливисцеропатии

Шкала комы Глазго	
Таблица 4	
Критерии	Баллы
Открытие глаз	
Произвольное	4
На окрик	3
На боль	2
Отсутствует	1
Двигательные реакции (моторный компонент)	
Выполняются по команде	6
Дифференцированные	5
Недифференцированные	4
Позотонические сгибательные	3
Позотонические разгибательные	2
Отсутствуют	1
Речь	
Правильная	5
Спутанная	4
Непонятные слова	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1

в каждом конкретном случае, составляя в среднем 46–50 часов (рис. 10).

Кроме того, прием алкоголя может повлечь за собой развитие комы — наиболее значительного патологического торможения центральной нервной системы с глубокой потерей сознания, отсутствием рефлексов на внешние раздражители и расстройством регуляции жизненно важных функций организма.

Угнетение сознания и ослабление рефлексов (черепных нервов, сухо-

жильных, периостальных, кожных) прогрессируют до полного угасания по мере углубления комы. Первыми угасают наиболее молодые, последними — наиболее старые рефлексы. При отсутствии очаговых поражений головного мозга углубление комы сопровождается появлением, а в дальнейшем утратой двусторонних патологических знаков (рефлекс Бабинского). Для очаговых поражений свойственна их односторонность. При отеке мозга и раз-

дражении мозговых оболочек появляются менингеальные знаки, такие как: ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского.

Прогрессирование церебральной недостаточности с угасанием функций центральной нервной системы приводит к различным нарушениям дыхания с гипо- или гипервентиляцией и соответствующими респираторными сдвигами кислотно-основного состояния. Грубые нарушения гемодинамики обычно присоединяются в терминальном состоянии. Другие клинические проявления, темп развития комы, данные анамнеза обычно достаточно специфичны при разных вариантах комы (алкогольная, гипертермическая, гипергликемическая, гипогликемическая, гипокортикоидная, травматическая, эклампсическая).

В табл. 4 представлена шкала комы Глазго, по которой врачом-терапевтом может быть оценена степень нарушения сознания при коме. По этой шкале производится оценка трех показателей: речевой продукции, двигательной реакции и открывание глаз. Оценку каждого типа ответа выполняют независимо от других. Сумма трех ответов определяет глубину расстройств сознания. Интерпретация полученных результатов может варьировать от 3 баллов (атоническая кома) до 15 (ясное сознание).

И, наконец, все вышеперечисленные неврологические состояния у соматических больных, а также большая часть терапевтической патологии, с которой сталкивается каждый врач-терапевт в своей повседневной практике, будь то гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, анемии, лихорадка и т.д., сопровождаются симптомом, который известен всем, но на который обращают внимание крайне редко, — головокружением.

Оно сопровождается примерно 80 самых различных неврологических, психических, сердечно-сосудистых, хирургических, офтальмологических и ЛОР-заболеваний. Чувство головокружения часто неправильно расценивается пациентами и врачами, поскольку этим термином могут быть названы самые разные ощущения [4].

Иногда больные называют головокружением чувство «дурноты», приближающейся потери сознания, ощущение пустоты, «легкости в голове», которые сопровождаются бледностью кожных покровов, сердцебиением, тошнотой, потемнением в глазах, гипергидрозом,

чувством страха. Непосредственная причина этого — падение мозгового кровотока ниже уровня, необходимого для обеспечения мозга глюкозой и кислородом.

Другой вариант жалоб, расцениваемых пациентами иногда как головокружение, — это ощущение тяжести или «тумана в голове», «внутреннего головокружения», состояние легкого опьянения, страх падения. Такое головокружение наиболее характерно для гипервентиляционного синдрома, неврозов, депрессий.

Нередко под головокружением больные понимают нарушение равновесия — неустойчивость, пошатывание при ходьбе, «пьяная» походка. Эти расстройства возникают при поражении различных отделов нервной системы, отвечающих за пространственную координацию (мозжечковые, экстрапирамидные, проприоцептивные расстройства).

Под истинным головокружением подразумевают иллюзию движения своего тела или предметов вокруг своей оси, что наблюдается при патологии вестибулярного аппарата. В то же время, по данным ННПОСМП, в приемном отделении многопрофильного стационара г. Москва почти 60% пациентов предъявляют жалобы на головокружение, при этом только у 7–8% оториноларингологами обнаруживается какая-либо патология вестибулярного аппарата.

В условиях такого разнообразия этиологических факторов традиционный подход «врач—пациент» оказывается неэффективным. Нельзя лечить головокружение, не определив его причину. В связи с этим целесообразным является применение междисциплинарного подхода к диагностике и реабилитации таких пациентов. Для установления точной причины головокружения и определения правильного лечения требуется разностороннее обследование у отоларинголога, терапевта, невролога, эндокринолога. Проблема же головокружения в общесоматическом стационаре требует дальнейшего детального анализа с подробным изучением причин его возникновения, традиционных методов терапии, их целесообразности, эффективности и безопасности.

Одним из направлений терапии пациентов с неврологической симптоматикой является назначение ноотропных препаратов и лекарственных средств с метаболическим эффектом на клетку, функции которых сводятся к восстановлению клеточных мембран, уменьшению перекисного окисления липидов, антиоксидантному эффекту,

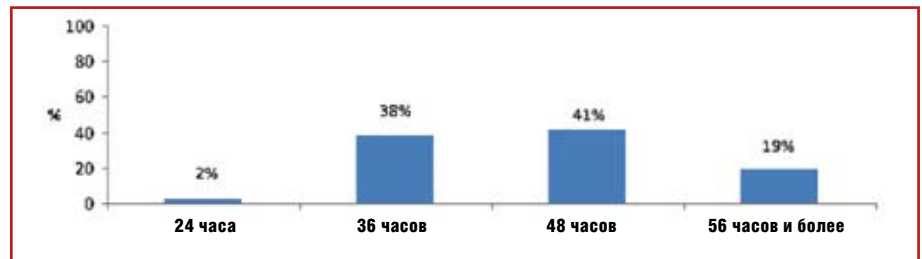


Рис. 10. Сроки разрешения алкогольного делирия

уменьшению синтеза свободных радикалов и восстановлению транспорта глюкозы в клетку. Среди всего многообразия данной группы фармацевтических препаратов, которая включает в себя церебролизин (Церебролизин), глицин (Глицин форте), винпоцетин, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, гамма-аминомасляную кислоту (Аминалон), ницерголин (Ницерголин), циннаризин (Стугерон) и многие другие препараты. Одно из ведущих мест на протяжении длительного времени занимают рацетамы и, в частности, пирацетам (Ноотропил), доказательная база эффективности и безопасности которых начиная с 1972 года подтверждена в 333 клинических исследованиях.

Ноотропил восстанавливает эластичность поврежденных клеточных мембран, также немаловажными свойствами данного лекарственного средства в условиях лечения коморбидного сосудистого больного являются способность к ингибированию агрегации тромбоцитов и уменьшению уровня фибриногена. Кроме того, нейропротекторный эффект Ноотропила сводится к восстановлению когнитивных функций, расстройства которых имеют место практически у 100% пожилых больных, поступающих в многопрофильные стационары по поводу дестабилизации артериального давления. Данный церебропротективный эффект может быть объяснен особенностями фармакологического действия препарата, а именно нормализацией скорости распространения возбуждения в головном мозге, улучшением метаболических процессов в нервных клетках и их окончаниях, улучшением микроциркуляции в области ишемического повреждения тканей головного мозга, а также благоприятным воздействием на реологические свойства крови.

Показаниями для назначения Ноотропила являются вышеуказанные неврологические состояния, с которыми ежедневно в своей профессиональной деятельности сталки-

вается каждый лечащий врач, каждый терапевт. Это психоорганический синдром на фоне церебрального атеросклероза у пожилых сосудистых больных и после черепно-мозговых травм у молодых пациентов, а также головокружение сосудистого генеза и связанного с ним нарушения равновесия. Широкий спектр дозировок (от 800 до 1200 мг) и лекарственных форм Ноотропила (таблетки, раствор для приема внутрь, раствор для инъекций) облегчают подбор адекватного режима дозирования и делают возможным применение данного лекарственного средства у разных категорий пациентов с коморбидной патологией разной степени тяжести. Рекомендованная дозировка Ноотропила — 2,4–4,8 г/сут.

Таким образом, наличие неврологической клиники у пациентов терапевтического профиля должно являться поводом для одновременного совместного осмотра больного несколькими специалистами, а также для повышенного внимания к данному пациенту и проведения разностороннего обследования с целью назначения рациональной, адекватной и современной фармакотерапии основного заболевания, приведшего к появлению общемозговой или очаговой неврологической симптоматики. ■

Литература

1. Отчет национальной ассоциации по борьбе с инсультом. 2008.
2. Верткин А. Л., Кульниченко Т. В., Аристархова О. Ю., Доткаева З. Б., Черемшанцева А. П. Острый коронарный синдром: место бета-адреноблокаторов // Лечащий Врач. 2008, № 6, с. 66–70.
3. Верткин А. Л., Скотников А. С., Тихоновская Е. Ю., Скворцова А. А. Особенности клинического течения и фармакотерапии алкогольной болезни печени, сердца и головного мозга у больных с соматической патологией // Лечащий Врач. 2009, № 7, с. 64–69.
4. Fischeb A. J. Histamine in the treatment of vertigo // Acta Otolaryngol Suppl. 1991; 479: 24–28.



Лечение постинсультных депрессий

Г. Е. Иванова*, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Савина**, кандидат медицинских наук

Е. А. Петрова*, кандидат медицинских наук, доцент

*** НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России,**

**** ФГБУ НЦПЗ РАМН, Москва**

Ключевые слова: постинсультные депрессии, психотравмирующая ситуация, физический недостаток, психическое расстройство, психотерапия, нейротрансмиттер, раннее начало реабилитации, антидепрессанты, мультидисциплинарная бригада, комплексная терапия.

Постинсультные депрессии (ПД) встречаются с высокой частотой (по обобщенной оценке Hackett et al. [1] она составляет примерно 33%), оказывают негативное влияние на процесс реабилитации, качество жизни, соматическое здоровье больных, способствуют манифестации сопутствующих психических заболеваний, прежде всего тревожных расстройств, и увеличивают смертность больных в течение последующих лет.

Несмотря на всю важность своевременного выявления и лечения ПД, эти состояния часто остаются нераспознанными, и лишь в 10% случаев выявленной ПД назначается адекватное лечение. По мнению ряда авторов, проблема лечения депрессий при инсультах и других неврологических заболеваниях остается одной из наименее исследованных тем [2].

Данная статья ставит перед собой задачу обозначить основные патогенетические предпосылки терапии ПД и сделать краткий обзор существующих методов лечения этих состояний.

Патогенетические предпосылки адекватной терапии постинсультных депрессий

Первые гипотезы, объясняющие развитие депрессий после инсульта, учитывали различные социопсихологические факторы. Наиболее часто ПД считали психогенной реакцией на возникающий после инсульта физический недостаток. Большое влияние психологических аспектов было отмечено во многих последних исследованиях. Так, было выявлено, что риск развития ПД коррелирует не столько с тяжестью инсульта, сколько с тяжестью функциональных ограничений (тяжестью психотравмирующей ситуации), которые он накладывает [3]. Кроме того, отмечено, что благоприятная обстановка вокруг больного в остром периоде инсульта (раннее начало реабилитационных мероприятий) снижает частоту депрессий [4].

Другой популярной гипотезой является органическое происхождение ПД. Наиболее популярна точка зрения, что очаг инсульта, повреждая определенные структуры мозга, приводит к изменению функционирования нейромедиаторных систем. Согласно этой теории, разрушение аксональных проекций нейронов, содержащих биогенные амины, приводит к прекращению синтеза нейротрансмиттеров [5]. Наиболее распространена серотониновая гипотеза, и именно она подтверждена данными позитронной эмиссионной

томографии (ПЭТ) [6]: у больных с поражением левого полушария в неповрежденном полушарии происходило повышенное связывание лиганда NMSP ([3-N-11 C] -метилспиперона) с серотониновыми рецепторами 2-го типа. В последнее время все большее обоснование получает иммунно-биохимическая гипотеза, согласно которой инсульт вызывает повышенную выработку провоспалительных цитокинов, которые ингибируют индоламин-2,3-диоксигеназу (участвующую преимущественно в синтезе серотонина), тем самым тормозя синтез нейромедиаторов [7, 8]. Считается, что на развитие ПД могут влиять оба фактора: и психогенный, и биологический, хотя не исключено, что существуют состояния преимущественно психогенные или преимущественно органические.

Исходя из изложенных положений, в ведении больных ПД можно отметить следующие принципы:

1. Лечение должно быть комплексным, направленным на коррекцию и психологического, и биологического факторов. Наилучшим образом реализация этого принципа осуществляется в работе мультидисциплинарной бригады¹.
2. Показано максимально более раннее начало реабилитационных мероприятий, психотерапевтических воздействий, антидепрессивной терапии².
3. Должна соблюдаться преемственность ведения больных ПД на разных этапах восстановительного периода.

Лечение постинсультных депрессий

В терапии ПД показали эффективность различные средства и методы: антидепрессанты, психостимуляторы, электросудорожная терапия (особенно при лекарственной непереносимости и тяжелой, рефрактерной к лечению депрессии), транскраниальная магнитная стимуляция, групповая поведенческая и межличностная психотерапия.

Наиболее патогенетически оправданным является назначение антидепрессантов (особенно серотонинергических). Кроме того, известно, что назначение антидепрессантов:

- способствует обратному развитию неврологического дефицита (флуоксетин и нортриптилин — [9], тразодон — [10]),
- улучшает восстановление когнитивных функций (Ципралекс — [11], нортриптилин и флуоксетин — [12]),
- снижает смертность больных в последующие годы (нортриптилин и флуоксетин — [13]).

Благоприятное влияние антидепрессантов на мозговые функции, по-видимому, вызвано тем, что они стимулируют выработку мозговых нейротрофических факторов, способствующих регенерации мозговой ткани и усилению нейрональной пластичности. Наиболее явно этот эффект выражен у Ципралекса, который после 12 недель использования значимо усиливает выработку иРНК мозгового нейротрофического фактора (BDNF, англ. brain-derived neurotrophic factor) [14].

¹ В состав мультидисциплинарной бригады входят: невролог, дефектолог (логопед), кинезитерапевт (врач и инструктор ЛФК), эрготерапевт, психолог, психиатр (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.11.2004 № 236 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным инсультом»).

² В большинстве фармакологических исследований лечение начиналось с 14 суток инсульта. Безопасность более раннего назначения антидепрессантов (особенно в острейшем периоде) не исследовалась.



Ципралекс —
мелодия
жизни

Реклама

За более подробной информацией о препарате Ципралекс обращайтесь в Представительство компании Лундбек в России:
123007, Москва, Хорошевское шоссе, 32 А
Тел. (495) 380 31 97; факс (495) 380 31 96
e-mail: russia@lundbeck.com
www.lundbeck.ru; www.depressia.ru





Рис. 3 Эффективность и переносимость антидепрессантов

В связи с большой распространенностью депрессивных расстройств и недостаточностью ресурсов психиатрической помощи в настоящее время принято, что первый антидепрессант больному может назначить врач любого профиля [5]³. Тем не менее, существуют показания к экстренному вызову специалиста. К ним относится наличие у больного биполярного расстройства, тяжелая депрессия с заторможенностью и/или бредом, суицидальные мысли и тенденции.

При выборе антидепрессанта нужно учитывать:

1. Хорошую переносимость. Особо важно влияние антидепрессанта на состояние сердечно-сосудистой системы, влияние на международное нормализованное отношение (МНО). Важно избегать назначения препаратов с выраженными холинолитическими свойствами (амитриптилин, имипрамин).
2. Достаточную эффективность.
3. Клиническую картину депрессии. Тревожную депрессию предпочтительно лечить препаратами с седирующими свойствами (миртазапин, миансерин, тразодон и др.), ПД с преобладанием апатии — активирующими антидепрессантами (моклобемид, нортриптилин, флуоксетин и др.). Препараты сбалансированного действия (Ципралекс, пароксетин, венлафаксин и др.) подходят для лечения и тех, и других состояний.
4. Наличие сопутствующих психических расстройств (чаще всего тревожно-фобических). Осложнение ПД фобиями требует назначения антидепрессантов с противофобическим механизмом действия (пароксетин, сертралин, Ципралекс).

Для того чтобы определить, назначение каких препаратов для терапии ПД является наиболее оптимальным, проводились многочисленные исследования. По результатам одного из последних и наиболее крупных исследований [15], наиболее эффективными препаратами оказались миртазапин и Ципралекс, а лучше всего переносились Ципралекс и сертралин (см. рис.). Эти данные дают серьезное основание утверждать, что препаратом выбора для первого курса антидепрессивной терапии у больных с ПД может стать Ципралекс.

Прием антидепрессанта должен длиться не менее 6 месяцев (в случаях сохранения субсиндромальных депрессивных проявлений, наличии рекуррентного депрессивного расстройства лечение может быть более длительным), с постепенной отменой.

В настоящее время очевидно, что адекватное лечение психических расстройств (прежде всего, депрессий) является залогом успеха реабилитации больных, перенесших инсульт. Именно современные стандарты лечения больных с инсультом включают назначение антидепрессантов. Это одно из нововведений, которое позволяет неврологам добиваться более качественного восстановления утраченных функций и более высокого качества жизни у этой категории пациентов. ■

Литература

1. Hackett M. L., Yapa C., Parag V. Anderson CS Frequency of Depression After Stroke: A Systematic Review of Observational Studies // *Stroke*. 2005; 36: 1330–1340.
2. Kanner A. M. Depression in Neurological Disorders. Lundbeck Institute, 2005.
3. Landreville P., Desrosiers J., Vincent C., Verreault R., Boudreault V. BRAD Group. The role of activity restriction in poststroke depressive symptoms // *Rehabil Psychol*. 2009, Aug; 54 (3): 315–322.
4. Sorbello D., Dewey H. M., Churilov L., Thrift A. G., Collier J. M., Donnan G. Bernhardt J. Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: further results from phase II of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT) // *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28 (4): 378–383.
5. Robinson R. G. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, behavioral and emotional disorders following vascular brain injury // Second edition. 2006, p. 238.
6. Mayberg H. S., Robinson R. G., Wong D. F. PET imaging of cortical S2 receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression // *Am J Psychiatry*. 1988, 145: 937–943.
7. Pascoe M. C., Crewther S. G., Carey L. M., Crewther D. P. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception.
8. Wang Q., Tang X. N., Yenari M. A. The inflammatory response in stroke // *J Neuroimmunology*. 2007, 184 (1–2), 53–68.
9. Mikami K., Jorge R. E., Adams H. P. Jr., Davis P. H., Leira E. C., Jang M., Robinson R. G. Effect of Antidepressants on the Course of Disability Following Stroke // *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011.
10. Raffaele R., Rampello L., Vecchio I., Tornali C., Malaguarnera M. Trazodone therapy of the post-stroke depression // *Arch Gerontol Geriatr*. 1996; 22 Suppl 1: 217–220.
11. Jorge R. E., Acion L., Moser D., Adams H. P., Robinson R. G. Escitalopram and Enhancement of Cognitive Recovery Following Stroke *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67 (2): 187–196.
12. Narushima K., Paradiso S., Moser D. J., Jorge R., Robinson R. G. Effect of antidepressant therapy on executive function after stroke // *Br J Psychiatry*. 2007, Mar; 90: 260–265.
13. Jorge R. E., Robinson R. G., Arndt S., Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants // *Am J Psychiatry*. 2003, Oct; 160 (10): 1823–1829.
14. Cattaneo A., Bocchio-Chiavetto L., Zanardini R., Milanese E., Placentino A., Gennarelli M. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment // *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010, Feb; 13 (1): 103–108.
15. Cipriani A., Furukawa T. A., Salanti G., Geddes J. R., Julian P. T., Higgins J. P. T., Churchill R., Watanabe N., Nakagawa A., Omori I. M., McGuire H., Tansella M., Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. 2009; 373: 746–758.

³ При отсутствии какого-либо эффекта от лечения препаратом в стандартной дозе в течение 4 недель пациент должен быть направлен к психиатру.

Нестероидные противовоспалительные препараты при мигрени

А. В. Амелин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: мигрень, головная боль напряжения, доказательная медицина, интенсивность приступов мигрени, болевой синдром, нейрогенное воспаление, анальгезия, медиаторы воспаления, болеутоляющее действие, комбинированная терапия.

Основной целью лечения приступа мигрени является устранение головной боли и сопутствующих симптомов. Успешное купирование приступа делает пациента приверженным к назначенному лечению, повышает качество его жизни. Сегодня для лечения приступа мигрени используются препараты различных фармакологических классов, которые в большей или меньшей степени соответствуют вышеперечисленным требованиям [1] (табл. 1).

Несмотря на широкий выбор средств для лечения мигрени, по-прежнему нет полного согласия в оценке их эффективности. С одной стороны, накоплено большое количество исследований, посвященных этой проблеме, и в то же время лишь немногие из них соответствуют требованиям медицины, основанной на доказательствах (стандарт GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика)),

и рекомендациям Международного общества по изучению головной боли (The International Headache Society, IHS).

Международные европейские рекомендации называют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) средствами выбора для купирования приступов мигрени слабой и средней интенсивности. Проведены рандомизированные клинические исследования (РКИ) эффективности ацетилсалициловой кислоты [3–6], ибупрофена [7, 8], диклофенака [9–11], метамизола [12], феназона [13], толфенамовой кислоты [14], парацетамола [15]. Показано, что комбинация ацетилсалициловой кислоты с парацетамолом и кофеином высокоэффективна при мигрени и имеет преимущества перед отдельно применяемыми компонентами [16–18]. Внутривенно вводимая ацетилсалициловая кислота купирует приступ мигрени лучше, чем подкожно вводимый эрготамин [19]. Комбинация ацетилсалициловой кислоты с метоклопрамидом была так же эффективна, как суматриптан [20]. Шипучий Аспирин (1000 мг), ибупрофен (400 мг)

и суматриптан (50 мг) были одинаково эффективны при мигрени через два часа после приема [21, 22]. В плацебо-контролируемом исследовании показано, что калиевая соль диклофенака в виде саше (50 и 100 мг) при купировании мигрени была эффективна, как суматриптан (100 мг) [10, 11]. Селективный ингибитор ЦОГ 2-го типа вальдекоксиб (20–40 мг) также уменьшал боль при мигрени [23].

Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) рекомендует для лечения мигрени применять НПВП, эффективность которых доказана в рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [24] (табл. 2).

Для купирования мигрени в первую очередь рекомендованы НПВП с быстрым накоплением в плазме (T_{max}) и коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$), что обеспечивает скорое развитие анальгезии и безопасность препарата при его неоднократном применении. В последние годы были созданы модифицированные формы известных НПВП (диклофенак калие-

Контактная информация об авторе для переписки: avamelin@mail.ru

Таблица 1

Классы лекарственных средств и механизмы действия при мигрени

Механизм действия	Фармакологический класс	Препараты
Обезболивание	Ненаркотические анальгетики* НПВП* Наркотические анальгетики	Парацетамол, метамизол Аспирин, кетопрофен, напроксен, Диклофенак, ибупрофен Кодеин, буторфанол
Сужение чрезмерно расширенных сосудов мозговой оболочки и подавление нейрогенного асептического воспаления	Селективные агонисты 5HT _{1D/1B} -рецепторов — триптанов Неселективные агонисты 5HT _{1D/1B} -рецепторов	Суматриптан, золмитриптан, наратриптан, элетриптан Эрготамин, дигидроэрготамин
Ингибирование синтеза пептида, связанного с геном кальцитонина, и подавление нейрогенного асептического воспаления	Антагонист рецепторов CGRP	Телкагепант
Подавление тошноты и рвоты	Противорвотные**	Метоклопрамид, домперидон
Обезболивание, сужение сосудов, седация	Комбинированные препараты	Мигренол, Солпадеин, Седалгин, Цитрамон и др.

* Обычно сочетаются с противорвотными средствами; ** уменьшают сопутствующие тошноту и рвоту, а в легких случаях могут самостоятельно предупредить дальнейшее развитие приступа и уменьшить интенсивность головной боли.

Таблица 2

Анальгетики, рекомендованные EFNS для лечения приступа мигрени [24]

Препарат	Доза, мг, путь введения	Уровень рекомендаций	Комментарии
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	1000 (внутрь)	A	Гастроинтестинальные осложнения
АСК	1000 (внутривенно)	A	Риск кровотечения
Ибупрофен	200–800 (внутрь)	A	Гастроинтестинальные осложнения
Напроксен	500–1000 (внутрь)	A	Гастроинтестинальные осложнения
Диклофенак	50–100 (внутрь, внутримышечно)	A	Гастроинтестинальные осложнения (включая калиевую соль)
Парацетамол	1000 (внутрь) 1000 (суппозитории)	A	Осторожно при заболеваниях печени и почек
АСК + парацетамол + кофеин	250 + 250 + 50 (внутрь)	A	Побочные эффекты компонентов
Метамизол	1000 (внутрь, внутривенно)	B	Риск агранулоцитоза, риск гипотензии (внутривенно), запрещен в ряде стран
Толфенамовая кислота	200 (внутрь)	B	Гастроинтестинальные осложнения
Феназон	1000 (внутрь)	B	Осторожно при заболеваниях печени и почек

Таблица 3

Фармакокинетические параметры модифицированных НПВП

Параметр	Диклофенак		Ибупрофен		Кетопрофен	
	На соль 50 мг таблетки	К соль 50 мг саше	200 мг	L-аргинин 200 мг	S+R-изомер 25 мг	S-изомер 25 мг
T _{max} (мин)	120	20	60	20–30	60–120	30
T _{1/2} (мин)	60–120	60–120	120–180	60–120	90–120	240–360

Таблица 4

Сравнительная эффективность диклофенака калия (Вольтарен Репид) и суматриптана при мигрени

Сравниваемые методы лечения	Уменьшение боли (Визуальная аналоговая шкала, мм)	P	95% ДИ
Диклофенак калия 50 мг vs плацебо	-17,0	< 0,001	-23,7; -10,3
Диклофенак калия 100 мг vs плацебо	-18,6	< 0,001	-25,4; -11,8
Суматриптан 100 мг vs плацебо	-14,5	< 0,001	-21,1; -7,9
Диклофенак калия 50 мг vs суматриптан 100 мг	-2,5	0,46	-9,1; 4,1
Диклофенак калия 100 мг vs суматриптан 100 мг	-4,1	0,23	-10,9; 2,7

вая соль (Вольтарен Репид), ибупрофен в виде соли L-аргинина (Фаспик) и декскетопрофен трометамол (Дексалгин)) с измененными физико-химическими, фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, позволяющими обеспечить быстрое наступление анальгезии (табл. 3).

Эффективность НПВП при мигрени связана с подавлением нейrogenного воспаления в мозговой оболочке. Противовоспалительная актив-

ность препаратов реализуется за счет антиэкссудативного действия и уменьшения аллогенного действия медиаторов воспаления. Антиэкссудативные свойства обуславливают уменьшение воспалительного отека, оказывающего механическое давление на болевые рецепторы тканей. Ингибирующее влияние этих препаратов на выработку и активность медиаторов воспаления уменьшает воздействие на нервные окончания таких биологически

активных веществ, как субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), простагландины, брадикинин, гистамин, серотонин. Важно отметить, что ингибирование синтеза простагландинов уменьшает вызываемую ими сенсibilизацию болевых рецепторов к действию других химических и механических раздражителей. Уменьшение биосинтеза простагландинов в большей степени коррелирует с обезболивающим эффектом НПВП, чем с их противовоспалительным действием.

В ЦНС НПВП оказывают болеутоляющее действие за счет ингибирования синтеза простагландинов (ПГЕ1-, ПГЕ2- и ПГФ2-альфа), участвующих в проведении болевой информации. Полагают, что снижение уровня простагландинов в ЦНС вызывает подавление боли вследствие усиления высвобождения норадреналина и повышения его стимулирующего влияния на альфа-адренорецепторы. Показано также, что в центральное болеутоляющее действие ненаркотических анальгетиков и НПВП вовлечена нисходящая тормозная серотонинергическая система и это действие реализуется, в частности, через серотониновые рецепторы спинного мозга и чувствительного ядра тройничного нерва. В целом анальгетическая активность многих НПВП в отношении воспаленной ткани не уступает активности наркотических анальгетиков [1, 2].

Ацетилсалициловая кислота применяется для лечения боли более 100 лет. В настоящее время используется для лечения приступов мигрени слабой и умеренной интенсивности в дозе 1000 мг. Максимальная концентрация в плазме отмечается через 1–2 часа. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (диспепсии, язва, кровотечения) являются класс-специфическими побочными явлениями для всех НПВП, независимо от пути введения. Их частота и выраженность зависят от суточной дозы, продолжительности применения ацетилсалициловой кислоты и наличия факторов риска. Отмечаются тошнота, рвота, гастралгия, диарея, эрозивные дефекты слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, вплоть до кровотечений. У детей до 12 лет прием Аспирина на фоне простудных заболеваний может провоцировать возникновение синдрома Рея (острая токсическая энцефалопатия, сопровождающаяся жировой дегенерацией

ВОЛЬТАРЕН® (VOLTAREN®)

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Диклофенак натрия. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 мг и 50 мг. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 100 мг. Суппозитории ректальные 25 мг, 50 мг и 100 мг. Раствор для внутримышечного (в/м) введения 75 мг/3 мл в ампулах.

Показания.

- Воспалительные и дегенеративные формы ревматических заболеваний:
 - ревматоидный артрит (все лекарственные формы);
 - анкилозирующий спондилит (все лекарственные формы);
 - остеоартрит (все лекарственные формы);
 - спондилоартриты (все лекарственные формы);
 - острый ревматоидный артрит (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 мг, и ректальные суппозитории 25 мг);
- Болевые синдромы со стороны позвоночника (все лекарственные формы);
- Ревматические заболевания внесуставных мягких тканей (все лекарственные формы);
- Острый приступ подгры (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, раствор для в/м введения, суппозитории).
- Посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением (все лекарственные формы);
- Гинекологические заболевания, сопровождающиеся болевым синдромом и воспалением, например, первичная альгодисменорея и дисменорея (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, суппозитории ректальные);
- В качестве дополнительного средства при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях уха, горла и носа, протекающих с выраженным болевым синдромом, например, при фарингите, тонзиллите, отите (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, суппозитории ректальные);
- Тяжелые приступы мигрени (суппозитории ректальные и раствор для в/м введения);
- Почечная и желчная колики (раствор для в/м введения).

Дозы и способ применения. Следует назначать минимальную эффективную дозу препарата Вольтарен индивидуально в течение как можно более короткого периода времени. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, суппозитории ректальные взрослым назначают в дозе 50–150 мг в сутки, в несколько приемов (при дисменорее и тяжелых приступах мигрени до 200 мг/сут в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и суппозиториях ректальных). Детям в возрасте от 1 года и подросткам препарат назначают в дозе из расчета 0,5–2 мг/кг в сутки (при тяжелом ревматоидном артрите до 3 мг/кг в сутки) в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, или суппозиторий ректальных. Максимальная суточная доза 150 мг. Раствор для в/м введения: по 75 мг (1 ампула) или, в тяжелых случаях, до максимальной дозы 150 мг (2 ампулы) в сутки, не более 2 дней подряд в качестве начальной терапии. Вольтарен® раствор для инъекций не следует применять у детей и подростков младше 18 лет.

Противопоказания. Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенные кровотечения, перфорация. Повышенная чувствительность к диклофенаку, ацетилсалициловой кислоте, другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) или любым другим компонентам Вольтарена, включая бисфит натрия (только для раствора для в/м введения). Беременность. III триместр тяжелой почечной, почечная (КФ менее 30 мл/мин) и сердечная недостаточность, протит (только для суппозиторий ректальных), противопоказаны пациентам, страдающим приступами бронхиальной астмы, крапивницей или острым ринитом, которые провоцируются приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, состоянием, сопровождающимся риском развития кровотечений (например, церебро-васкулярных кровотечений и т.д.), подтвержденная гиперкалиемия, аортокоронарное шунтирование (периоперационный период). Противопоказан при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения, активные заболевания печени.

Предостережения. Не следует использовать одновременно с другими нестероидными противовоспалительными средствами, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. При применении препарата Вольтарен возможно развитие аллергических реакций. При развитии у больных, получающих Вольтарен, желудочно-кишечных кровотечений, перфораций или серьезных аллергических реакций, препарат должен быть отменен. Противовоспалительное действие Вольтарена и других НПВП, может затруднить диагностику инфекционных процессов. Следует соблюдать осторожность при назначении больным (особенно пожилым), имеющим заболевания желудочно-кишечного тракта в настоящее время или в анамнезе: астму, сезонный аллергический ринит, хронические заболевания легких, язвенный колит, болезнь Крона, нарушения функции печени (включая портальную в анамнезе или предвещающую жалобы). Соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и/или работе с механизмами. Назначать Вольтарен в I и II триместрах беременности следует только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В период грудного вскармливания не следует применять Вольтарен. Женщинам, желающим забеременеть, не рекомендуется принимать Вольтарен. У пациентов с язвенным анамнезом или получающих терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты или пожилого возраста препарат следует принимать вместе с гастропротекторами. При длительной терапии Вольтареном следует проводить исследования функции печени и клинические анализы крови. При длительном лечении Вольтареном пациентов с нарушениями функции сердца или почек, гипертензивной болезнью, пожилых больных, получающих диуретики или другие препараты, влияющие на функцию почек, а также больных со значительным уменьшением объема внеклеточной жидкости любой этиологии, например, в период и после массивных хирургических вмешательств, рекомендуется проводить контроль функции почек. У пациентов с нарушениями гемостаза необходимо проводить тщательный контроль соответствующих лабораторных показателей. Не рекомендуется пациентам с непереносимостью галактозы и сахарозы (в состав таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и таблеток пролонгированного действия, покрытых оболочкой, входит лактоза и сахароза соответственно). Реакции гиперчувствительности на бисфит натрия, входящий в состав раствора для в/м введения. Возможно развитие выраженной задержки жидкости или отеков.

Взаимодействие. Соблюдать осторожность при совместном применении с диуретиками и гипотензивными препаратами (бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ), метотрексатом, другими НПВП и глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Рекомендуется проводить регулярные клинические анализы крови у пациентов, получающих антикоагулянты, антиагреганты, а также контроль уровня глюкозы при одновременном применении противодиабетических препаратов. Определение концентрации лития и дигоксина при совместном применении. Следует уменьшать дозу Вольтарена у пациентов, получающих циклоспорин. Возможно лекарственное взаимодействие с антибактериальными средствами – производными хинолонов, сильными ингибиторами СYP2C9 (такими как сульфазидазон и вориконазол). Рекомендуется контролировать концентрацию фенитоина в плазме крови при совместном назначении с диклофенаком.

Побочное действие. Часто: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, анорексия, головная боль, головокружение, вертиго, кожная сыпь, повышенные уровни трансаминаз в сыворотке крови, местные реакции (боль, уплотнение) после внутримышечной инъекции (раствор для в/м введения), раздражение в месте аппликации (для свечей). Редко: язва желудка или кишечника (с или без кровотечений или перфораций); желудочно-кишечное кровотечение; рвота кровью, мелена, диарея с примесью крови; гастрит, гепатит, желтуха, нарушение функции печени, крапивница, реакции гиперчувствительности, анафилактические/анафилактические реакции (включая артериальную гипотензию и шок), сонливость, бронхиальная астма (включая одышку), отеки, некроз в месте в/м инъекции (раствор для в/м введения), протит (суппозитории ректальные). Очень редко: тромбоцитопения, нейтропения, анемия (включая гемолитическую и апластическую), агранулоцитоз, ангионевротический отек (включая отек лица), дезориентация, депрессия, бессонница, ночные кошмары, раздражительность, психические нарушения, парестезия, нарушения памяти, судороги, тревога, тремор, астенический менингит, вкусовые нарушения, цереброваскулярные нарушения, нарушения зрения (нечеткость зрения, диплопия), нарушения слуха, шум в ушах, ощущение сердцебиения, боли в груди, повышение артериального давления (АД), васкулит, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, пневмония, стоматит, глоссит, покраснение лица, воспаление пищевода, воспалительные желудочно-кишечные стриктуры в кишечнике, колит неспецифический (гастрокишечный и атипичный), обострение язвенного колита или болезни Крона, запоры, панкреатит, молниеносный гепатит, некроз печени/печеночная недостаточность, буллезные высыпания, экзема, эритема, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), экфолиативный дерматит, зуд, выпадение волос, реакции фоточувствительности, пурпура, в т.ч. аллергическая, острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, паллиативный некроз, обострение гемокроз (для суппозиторий ректальных), абсцессы в месте в/м инъекции (раствор для в/м введения).

Формы выпуска. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 25 мг и 50 мг: 10 шт. в блистере, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, 100 мг: 10 шт. в блистере, 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Суппозитории ректальные 25 мг и 50 мг: 5 шт. в блистере, 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Суппозитории ректальные 100 мг: 5 шт. в блистере, 1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. Раствор для инъекций 75 мг/3 мл в ампулах, 5 ампул вместе с инструкцией по применению упакованы в картонную пачку.

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, производителем
NOVARTIS FARMA S.p.A., ИТАЛИЯ
Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой, производителем
NOVARTIS FARMA AG, ШВЕЙЦАРИЯ
Суппозитории производителем
NOVARTIS FARMA S.A.S, ФРАНЦИЯ
Раствор для внутримышечного введения производителем
NOVARTIS FARMA AG, ШВЕЙЦАРИЯ

СВОБОДА ВАШИХ ДЕЙСТВИЙ



ООО «Новartis Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;
тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru

П № 011889/03; П № 015266/01; П № 011889/04; П № 013066/01

VOL/MedPress/A4/05.2012/50000

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОБЯЗАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.

Таблица 5

Сравнительная эффективность триптанов и НПВП при мигрени по данным рандомизированных клинических исследований

Автор, источник	Число и средний возраст	Количество пациентов (%) с полным купированием головной боли через 2 часа	Количество пациентов (%), отметивших значительное уменьшение головной боли через 2 часа	Достоверность
Brandes J. et al. // JAMA. 2007; 297: 1443–1454	3413; 40 лет		Первое исследование Суматриптан 85 мг + напроксен 500 мг — 65% Суматриптан 85 мг — 55% Напроксен 500 мг — 44% Второе исследование Суматриптан 85 мг + напроксен 500 мг — 57% Суматриптан 85 мг — 50% Напроксен 500 мг — 43%	P < 0,009 P < 0,001 P < 0,03 P < 0,001
Dib M. et al. // Neurology. 2002; 58: 1660–1665	235; 38 лет		Кетопрофен 75 мг — 62,6% Кетопрофен 150 мг — 61,6% Золмитриптан 2,5 мг — 66,8% Плацебо 27,8%	P < 0,001
Diener H. et al. // Eur Neurol. 2002; 47: 99–107	733; 40 лет		Элетриптан 40 мг — 54% Элетриптан 80 мг — 68% Кофеин 200 мг + эрготамин 2 мг — 33% Плацебо — 21%	P < 0,001 P < 0,005
Diener H. et al. // Cephalalgia. 2004; 24: 947–954	312; 38 лет		Аспирин 1000 мг — 52,5% Ибупрофен 400 мг — 60,2% Суматриптан 50 мг — 55,8% Плацебо — 30,6%	P < 0,001
Geraud G. et al. // Eur Neurol. 2002; 47: 88–98	666; 41 год		Золмитриптан 2,5 мг — 33,4% Аспирин 900 мг + метоклопрамид 10 мг — 32,9%	Нет различий
Smith T. et al. // Headache. 2005; 45: 983–991	972; 41 год		Суматриптан 50 мг + напроксен 500 мг — 65% Суматриптан 50 мг — 49% Напроксен 500 мг — 46% Плацебо — 27%	P < 0,001 P < 0,001 P < 0,001
DiclofenacK/Sumatriptan Migraine Study Group	156	Диклофенак калия 50 мг Суматриптан 100 мг		Нет различий
Lainez M. J. // Eur J Neurol. 2007; 14: 269–275	272; 33 лет	Алмотриптан 12,5 мг — 20,9% Кофеин 200 мг + эрготамин 2 мг — 13,7%		P < 0,05
Sandrini G. al. // Int J Clin Pract. 2007; 61: 1256–69.	281; 35 лет	Индометацин 25 мг + кофеин 75 мг + прохлорперазин 2 мг — 34% Суматриптан 50 мг — 37%		Нет различий

внутренних органов, преимущественно печени и мозга).

Парацетамол по своей болеутоляющей активности не уступает Аспирину. Однако эффективность препарата при мигрени ниже, чем у ацетилсалициловой кислоты. Это связано с отсутствием у парацетамола противовоспалительного действия, а асептическое нейrogenное воспаление твердой мозговой оболочки имеет ключевое значение в формировании болевого синдрома при мигрени. Максимальная концентрация в плазме определяется через 30–90 минут. Скорость всасывания замедляется при приеме пищи, антацидов, активированного угля. Препарат малотоксичен и практически не обладает ulcerогенной активностью. В редких случаях отмечаются аллергические реакции. При длительном применении высоких доз возможно гепатотоксическое действие.

Диклофенак (Вольтарен) по силе анальгетического эффекта превосходит многие НПВП. Быстрая и мощная анальгезия наступает через 15–30 минут после внутримышечного введения натриевой соли диклофенака (75 мг) и через 15 минут после приема внутрь калиевой соли диклофенака в виде саше (Вольтарен Репид, 50 мг) [10]. В большом рандомизированном исследовании показано, что эффективность калиевой соли диклофенака сравнима с суматриптаном при лечении многих приступов мигрени [11] (табл. 4). Максимальная концентрация препарата в крови при внутримышечном введении натриевой соли и при приеме внутрь калиевой соли отмечается через 20 минут. При краткосрочном применении Вольтарена Репид побочные эффекты незначительны и немногочисленны [29].

Ибупрофен, напроксен, кетопрофен, кеторолак хорошо всасываются при приеме внутрь. Среди них кеторолак обладает самой выраженной анальгезией.

Максимальная концентрация в плазме после приема кеторолака отмечается через 30–34 минут, ибупрофена и напроксена через 1–2 часа и через 5 часов после приема кетопрофена. НПВП-индуцированные гастроэнтеропатии встречаются чаще при использовании кеторолака, реже при применении ибупрофена. При длительном применении кеторолака возрастает вероятность нарушений функции печени и/или почек, а также тромбоцитопении и анемии.

В последнее время с целью повышения эффективности лечения тяжелого приступа мигрени предлагается комбинировать НПВП и триптан. Убедительно показано, что фиксированная комбинация суматриптана (50 мг) и напроксена натрия (500 мг) более эффективна при купировании приступа мигрени, чем монотерапия этими препаратами [25]. Головная боль через 2 часа уменьшалась значительно больше у пациентов, принимавших фиксированную комбина-

цию суматриптана с напроксеном (65%), чем у больных, получавших монотерапию суматриптаном (49%) или напроксеном (46%) ($P < 0,01$) (табл. 4). Полное купирование головной боли в этом исследовании зарегистрировано у 29% принимавших фиксированную комбинацию суматриптана и напроксена, 25% принимавших суматриптан и 17% принимавших напроксен ($P < 0,001$). Smith T.R. и соавт. предполагают, что преимущество комбинации триптана и НПВП обусловлено комплексным действием этих препаратов на различные механизмы патогенеза приступа мигрени. В 2007 году было закончено исследование, подтвердившее высокую эффективность фиксированной комбинации суматриптана (85 мг) и напроксена (500 мг) при лечении приступа мигрени [28]. В этой работе сообщается о результатах двух одинаково спланированных исследований, в которых показаны достоверные преимущества комбинированного применения триптана с НПВП, по сравнению с монотерапией этими препаратами и плацебо (табл. 5).

Заключение

Правильный выбор препарата для эффективного лечения приступа является непростой задачей, решение которой зависит от тяжести мигренозного приступа, сопутствующих заболеваний, прошлого опыта применения препаратов. Проведенные РКИ и собственный опыт позволяют сформулировать несколько положений, которые помогут повысить эффективность лечения приступа мигрени [1]:

1. НПВП с модифицированными физико-химическими свойствами могут быть эффективны при мигрени, как триптаны.
2. Комбинация НПВП и триптана более эффективна, чем отдельное применение НПВП или триптана, при лечении приступа мигрени, так как они действуют на разные звенья патогенеза болезни.
3. Если пациент не может отличить приступ мигрени от головной боли напряжения, то ему следует принять НПВП.
4. При выраженной тошноте и рвоте следует избегать приема НПВП и триптанов внутрь. Предпочтительны интраназальный, ректальный, внутривенный или внутримышечный пути введения. ■

Литература

1. Амелин А. В., Игнатов Ю. Д., Скоромец А. А., Соколов А. Ю. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия 2011, 264 с.
2. Игнатов Ю. Д., Кулес В. Г., Мазуров В. И. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. М.: ГЭОТАР, 2010. 258 с.
3. Chabriot H., Joire J. E., Danchot J., Gripon P., Bousser M. G. Combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide in the acute treatment of migraine: a multicentre double-blind placebo-controlled study // Cephalalgia. 1994; 14: 297–300.
4. Nebe J., Heier M., Diener H. C. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo // Cephalalgia. 1995; 15: 531–535.
5. Tfelt-Hansen P., Henry P., Mulder L. J., Scheldewaert R. G., Schoenen J., Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine // Lancet. 1995. Vol. 346. P. 923–926.
6. Diener H. C., Bussone G., de Liano H. et al. Placebo controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks // Cephalalgia. 2004; 24: 947–954.
7. Havanka-Kanninen H. Treatment of acute migraine attack: ibuprofen and placebo compared // Headache. 1989; 29: 507–509.
8. Kloster R., Nestvold K., Vilming S. T. A double-blind study of ibuprofen versus placebo in the treatment of acute migraine attacks // Cephalalgia. 1992; 12: 169–171.
9. Karachalios G. N., Fotiadou A., Chrisikos N., Karabetsos A., Kehagioglou K. Treatment of acute migraine attack with diclofenac sodium: a double-blind study // Headache. 1992; 32: 98–100.
10. Dahl F. C., Bjrkman R. Diclofenac-K (50 and 100 mg) and placebo in the acute treatment of migraine // Cephalalgia. 1993; 13: 117–123.
11. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal antiinflammatory drug, diclofenacpotassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo // Cephalalgia. 1999; 19: 232–240.
12. Tulunay F. C., Ergun H., Gulmez S. E. et al. The efficacy and safety of dipyron (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, crossover, randomized, placebo-controlled, multicenter study // Funct Neurol. 2004; 19: 197–202.
13. Goebel H., Heinze A., Niederberger U., Witt T., Zumbroich V. Efficacy of phenazone in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled, randomized study // Cephalalgia. 2004; 24: 888–893.
14. Myllyla V. V., Havanka H., Herrala L. et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study // Headache. 1998; 38: 201–207.
15. Lipton R. B., Baggish J. S., Stewart W. F., Codispoti J. R., Fu M. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study // Arch Intern Med. 2000; 160: 3486–3492.
16. Lipton R. B., Stewart W. F., Ryan R. E., Saper J., Silberstein S., Sheffell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain — three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Neurol. 1998; 55: 210–217.
17. Diener H. C., Pfaffenrath V., Pageler L. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multi-centre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study // Cephalalgia. 2005; 25: 776–787.
18. Goldstein J., Silberstein S. D., Saper J. R., Ryan R. E. Jr., Lipton R. B. Acetaminophen, aspirin, and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallelgroup, single-dose, placebo-controlled study // Headache. 2006; 46: 444–453.
19. Limmroth V., May A., Diener H. C. Lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks // Eur Neurol. 1999; 41: 88–93.
20. Tfelt-Hansen P., Henry P., Mulder L. J., Scheldewaert R. G., Schoenen J., Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine // Lancet. 1995. Vol. 346. P. 923–926.
21. Diener H. C., Eikermann A., Gessner U. et al. Efficacy of 1000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms // Eur Neurol. 2004; 52: 50–56.
22. Lamp C., Voelker M., Diener H. C. Efficacy and safety of 1000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms // J Neurol. 2007; 254: 705–712.
23. Kudrow D., Thomas H. M., Ruoff G. et al. Valdecocix for treatment of a single, acute, moderate to severe migraine headache // Headache. 2005; 45: 1151–1162.
24. Evers S., Fra J., Frese A., Goadsby P. J., Linde M., May A., Sandor P. S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine — revised report of an EFNS task force // European Journal of Neurology. 2009, 16, 968–981.
25. Smith T. R., Sunshine A., Stark S. R. et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine // Headache. 2005; 45: 983–991.
26. Krymchantowski A. V., Barbosa J. S. Rizatriptan combined with rofecoxib vs. rizatriptan for the acute treatment of migraine: an open label pilot study // Cephalalgia. 2002; 22: 309–312.
27. Krymchantowski A. V., Bigal M. E. Rizatriptan versus rizatriptan plus rofecoxib versus rizatriptan plus tolfenamic acid in the acute treatment of migraine // BMC Neurol. 2004; 4: 10.
28. Brandes J. L., Kudrow D., Stark S. R. et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial // JAMA. 2007; 297: 1443–1454.
29. McNeely W., Goa K. L. Diclofenac-potassium in migraine: a review // Drugs. 1999, Jun. Vol. 57 (6). P. 991–10–03; review.

Статья подготовлена при поддержке компании «Новартис».

Диагностика и лечение фибромиалгии

А. Б. Данилов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: фибромиалгия, хроническая диффузная боль, болевые точки, диагностические критерии, феномен центральной сенситизации, дистресс, психологические факторы, нарушение процессов восприятия, пальпация, томография.

Фибромиалгия — это комплексное расстройство с распространенной мышечно-скелетной болью, депрессией, нарушением сна, утренней скованностью, усталостью. Для болезни характерно также наличие на теле болезненных участков — так называемых «болевых точек». Женщины более подвержены развитию этой болезни, чем мужчины. Среди всех форм хронических болевых синдромов фибромиалгия является лидером по представленности депрессии, степени дезадаптации пациентов, страдающих этим заболеванием, т. е. по степени снижения качества их жизни. Фибромиалгия — заболевание, попадающее в поле зрения не только ревматологов, неврологов, специалистов по болевым синдромам, но и врачей общей практики. По данным статистики фибромиалгией страдает 2–4% населения. Однако, несмотря на распространенность, диагноз «фибромиалгии» в мире, в частности в России, ставится крайне редко. Это связано с необычными проявлениями болезни, недостаточной информированностью врачей и отсутствием четких диагностических критериев.

История

Хотя термин «фибромиалгия» введен сравнительно недавно, это состояние уже давно описано в научной литературе. В 1904 году William Gowers применил термин «фиброзит». Во второй половине XX века одни врачи считали, что фиброзит является типичной причиной развития болей в мышцах, другие полагали, что фиброзит представляет собой следствие «напряжения» или «психогенного ревматизма», а сообщество ревматологов вообще не рассматривало данную патологию. Современная концепция фибромиалгии была создана Smythe и Moldofsky в середине 70-х годов про-

Возможные факторы, запускающие развитие фибромиалгии

Таблица 1

- Периферические болевые синдромы
- Инфекции (парвовирус, вирус Эпштейна–Барр, клещевой боррелиоз, Q-лихорадка)
- Физическая травма (например, дорожно-транспортные происшествия)
- Психическое напряжение/дистресс
- Гормональные нарушения (гипотиреоз)
- Медикаменты
- Вакцины

шлого века. Они ввели новый термин «фибромиалгия». Авторы определили наличие локальной повышенной чувствительности, так называемые «болевые точки» (tender points), как характерный симптом фибромиалгии. Кроме того, они установили, что у пациентов с фибромиалгией часто наблюдаются нарушения сна. Следующим этапом исследования фибромиалгии стала разработка диагностических критериев фибромиалгии Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), которые были опубликованы в 1990 году [3]. Существенный прогресс в изучении фибромиалгии был сделан после того, как исследователи пришли к выводу о том, что это состояние не обусловлено поражением или воспалением периферических тканей. Поэтому все усилия были направлены на изучение центральных механизмов патогенеза.

Этиология и патогенез

Одним из важнейших механизмов формирования хронической боли при фибромиалгии является феномен центральной сенситизации (ЦС). Он характеризуется тем, что после длительной периферической ноцицептивной стимуляции остается определенный уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога, который поддерживает боль даже при отсутствии в дальнейшем периферической патологии. Однако в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что ЦС может развиваться при нарушениях в ЦНС без периферического повреждения. Таким примером является фибромиалгия. То, что боль может быть

результатом изменений в ЦНС и «реальным» нейробиологическим явлением, которое вносит свой вклад в формирование боли, многим кажется маловероятным. Нередко пациентов с фибромиалгией, у которых не обнаруживаются периферических изменений, врачи рассматривают как симулянтов или больных с истерией. Некоторые врачи в ситуациях, когда они не могут найти органическую причину боли, предпочитают использовать такие диагностические ярлыки, как психосоматические и соматоформные расстройства.

Однако сегодня убедительно показано, что ЦС, а также нарушение нисходящего (норadrenergического и серотонинергического) ингибиторного контроля боли возникают при фибромиалгии не вследствие периферических изменений в мышцах, фасциях, связках или соединительной ткани, а в результате нейродинамических нарушений в ЦНС у лиц с генетической предрасположенностью под воздействием большого количества стрессовых (физических и психических) событий (табл. 1).

Исследования фибромиалгии последних двух десятилетий показали, что болевой порог зависит от степени дистресса. Многие психологические факторы, такие как сверхнастороженность, мнительность, катастрофизация, внешний локус контроля боли, могут играть важную роль в степени выраженности симптомов фибромиалгии. Специальные исследования показали, что у пациентов с фибромиалгией снижена серотонинергическая и норadrenergическая активность. Также было обнаружено, что у пациентов с фибромиалгией наблюдается снижение уровня

Таблица 2

Диагностические критерии и клинические характеристики фибромиалгии (American College of Rheumatology, 1990)

Критерий ACR	Определение
Анамнез диффузной боли (более 3 месяцев)	Боль считается диффузной, если она присутствует в 4 квадрантах тела (слева и справа, выше и ниже пояса). Должна присутствовать боль в осевом скелете (шейный отдел позвоночника, или передняя часть грудной клетки, или грудной отдел позвоночника, или поясница). Боль в плечах и ягодицах рассматривается как боль для каждой пораженной стороны. Радикулит расценивается как боль в нижней части тела
Боль в 11 из 18 болезненных точек при пальпации	Затылок: двусторонние, в области затылочных мышц
	Нижняя часть шеи: билатерально, спереди на уровне позвонков C5-C7
	Трапецевидные мышцы: билатерально, в средней части верхней границы
	Надостные мышцы: билатерально, над остью лопатки с медиального края
	Второе ребро: билатерально, в районе второго костно-хрящевого сустава немного латеральнее
	Латеральный надмыщелок плечевой кости: билатерально, 2 см дистальные надмыщелков
	Ягодичные мышцы: билатерально, верхний наружный квадрант ягодиц
	Большой вертел: билатерально, кзади от вертлужного бугорка
	Колено: билатерально, медиальная сторона коленного сустава
Клинические симптомы	Описание со слов пациента
Повышенная утомляемость	Вялость, отсутствие мотивации; трудности при движении или физической нагрузке
Качество жизни	Влияние на способность составлять планы, достигать целей или выполнять задания
Общие функции	Снижение повседневной бытовой активности
Болезненность	Болезненность при касании
Сон	Плохо засыпает, поверхностный сон, вялое пробуждение
Нарушение когнитивных функций	Трудности концентрации внимания; заторможенность
Ригидность	Скованность по утрам
Депрессия/тревожность	Чувство усталости, разочарования, грусть

сывороточного серотонина и его предшественника L-триптофана и снижение основного метаболита серотонина в ликворе — 5-гидроксииндола ацетат. В подтверждение этих данных говорит тот факт, что препараты, которые одновременно повышают уровни серотонина и норадреналина (трициклические антидепрессанты, дулоксетин, милнаципрам и трамадол), обладают эффективностью в лечении фибромиалгии. Нейробиологические доказательства того, что фибромиалгия является состоянием с повышенной болевой чувствительностью (ЦС) и нарушениями процессов восприятия, подтверждаются результатами аппаратных методов диагностики: однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и функциональной магнитно-резонансной томографией [1, 2].

Клиническая картина и диагностика

В 1990 году Американской коллегией ревматологов были разработаны методические рекомендации по диагностике фибромиалгии (критерии ACR) (табл. 2) [3]. Хотя эти критерии не предназначены для использования в клинических условиях, а только в рамках исследований, тем не менее, они обеспечивают более 85-процентную точность в дифференциальной диагностике пациентов с фибромиалгией от похожих заболеваний.

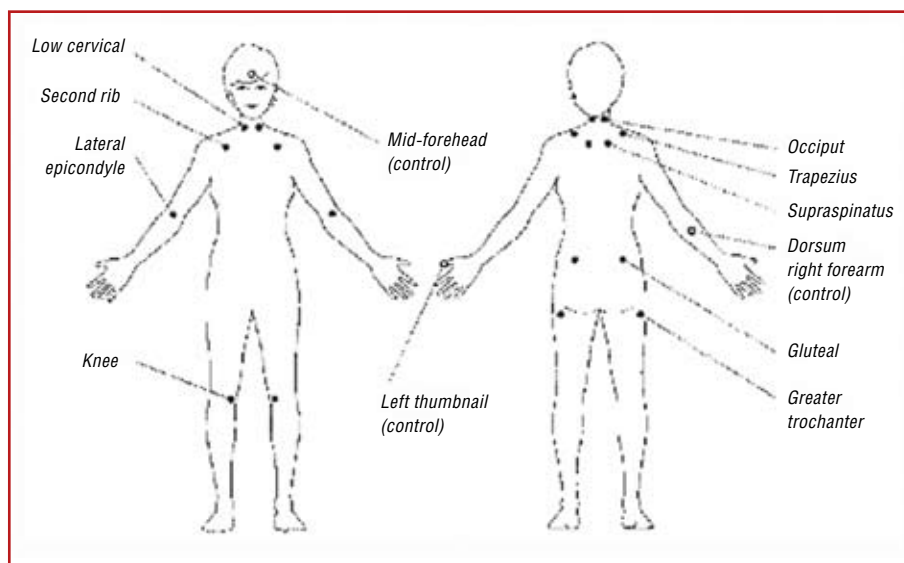


Рис. Исследование болезненных точек (tender points) при фибромиалгии

Основной симптом фибромиалгии — хроническая диффузная боль, не обусловленная какой-либо патологией скелетно-мышечного аппарата, которая беспокоит пациента не менее трех месяцев. Боль носит диффузный характер, распространяется по всему телу выше и ниже талии. Обычно пациенты описывают свое состояние как «я чувствую, что у меня болит везде» или «я себя ощущаю постоянно простуженным». Пациенты обычно описывают боль, которая распространяется по всем мышцам, но иногда также отмечают боль и припухлость в суставах. Кроме

того, больные часто жалуются на парестезии, онемение, покалывание, жжение, ощущение ползания мурашек по коже, особенно в области ног и рук.

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

Давление, производимое в этих точках, должно составлять 4 кг/см — давление, при котором белеют ногтевые ложа исследователя. При выполнении пальпации 18 болезненных точек рекомендуется оказывать равномерное давление на парные точки и с тем же усилием пальпировать другие участки тела для сравнения чувствительности. У больных с фибромиалгией в болезненных точках наблюдается повышенная чувствительность по сравнению с другими участками тела. Болезненные точки отражают участки повышенной чувствительности к болевым стимулам, а не являются следствием локального воспаления или поражения тканей.

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

Как видно из критериев ACR, фибромиалгия — это не только болевой синдром. Это состояние включает в себя целый комплекс беспокоящих больного симптомов. Наряду с хронической диффузной болью другим типичным симптомом фибромиалгии является повышенная утомляемость. Этот симптом наиболее ярко проявляется при пробуждении, но встречается и во второй половине дня. Незначительная физическая нагрузка способна резко усилить боль и усталость, хотя длительный отдых и отсутствие активности также могут обострять симптоматику.

Пациенты с фибромиалгией по утрам чувствуют скованность в теле и ощущают себя невыспавшимися, даже если спали 8–10 часов. Такие больные обычно спят некрепко, часто просыпаются и трудно засыпают. Обычно больные говорят: «Не важно, сколько вре-

Опросник FiRST для скрининга на наличие фибромиалгии		
	Да	Нет
У меня боль по всему телу		
Боли сочетаются с постоянным ощущением изнеможения		
Боль похожа на жжение, удары током или судороги		
Боль сочетается с другими необычными ощущениями по всему телу типа мурашек, покалывания или онемения		
Боль сочетается с другими нарушениями (проблемы с пищеварением, мочеиспусканием, головные боли, непреодолимое желание двигать ногами, особенно при отходе ко сну)		
Боль сильно влияет на мою жизнь, особенно на сон и способность сконцентрироваться, я какой-то заторможенный		

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

мени я спал, но у меня ощущение, будто меня переехал грузовик».

Поведенческие и психологические факторы играют определенную роль в развитии клинической картины фибромиалгии. Установлено, что распространенность психиатрических сопутствующих заболеваний у пациентов с фибромиалгией может достигать от 30% до 60%, а частота психических расстройств еще выше. Депрессия и тревожные расстройства — это наиболее распространенные состояния. Кроме того, у большинства пациентов наблюдаются когнитивные нарушения. Например, обычно больные описывают свои проблемы с концентрацией или вниманием как «туман в голове».

Недавно был предложен опросник FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) для проведения скрининга на выявление фибромиалгии (табл. 3). Преимуществами опросника являются его краткость и простота заполнения. Следует подчеркнуть его высокую чувствительность (90,5%) и специфичность (85,7%). Важно отметить, что опросник предназначен для скрининга и только по нему диагноз ставить нельзя. Пациенты, набравшие 5 и более баллов по опроснику FiRST, должны быть тщательно обследованы для постановки достоверного диагноза фибромиалгии.

Лечение фибромиалгии

Немедикаментозное лечение

Специально проведенный анализ различных немедикаментозных методов лечения фибромиалгии показал, что достоверной эффективностью обладают два метода — когнитивная поведенческая терапия и физкультура (табл. 4) [4]. На фоне проведения обоих методов лечения отмечалось стойкое улучшение симптомов фибромиалгии на протяжении одного года и более.

Медикаментозное лечение

Антидепрессанты

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

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) оказались более эффективными,

Стратегии лечения фибромиалгии		Таблица 5
Стратегия	Лечение	
Уменьшение боли периферических тканей	Местные анестетики	
Купирование и/или профилактика развития центральной сенситизации	Антиконвульсанты Антидепрессанты	
Коррекция нарушений сна	Агонисты ГАМК	
Лечение аффективных расстройств (депрессии)	Антидепрессанты	

чем СИОЗС. Эти препараты, также как и ТЦА, ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, однако, в отличие от ТЦА, практически не влияют на другие рецепторы. Такая избирательность приводит к снижению побочных эффектов и лучшей их переносимости. Данные по венлафаксину говорят о его успешном применении для лечения нейропатической боли и фибромиалгии [6].

В исследованиях с использованием дулоксетина отмечалось более выраженное снижение общего балла по шкале тяжести фибромиалгии FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) [7] и 30-процентное снижение боли у 54% принимавших препарат по сравнению с 33% из группы плацебо [8, 9]. Дулоксетин утвержден американским Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) в качестве средства из группы ИОЗСН для лечения большого депрессивного расстройства, нейропатической боли при сахарном диабете и фибромиалгии.

Милнаципран, который широко используется в качестве антидепрессанта, утвержден FDA для лечения фибромиалгии. В ходе 12-недельного рандомизированного клинического исследования (РКИ) 125 пациентов с фибромиалгией получали либо милнаципран один или два раза в день (в дозах до 200 мг/сутки), либо плацебо [10]. Всего у 37% пациентов с фибромиалгией удалось достичь 50-процентного снижения боли на фоне двукратного приема, у 22% — на фоне однократного приема и у 14% — в группе плацебо. В ходе 27-недельного исследования милнаципрана у 888 пациентов с фибромиалгией в 56% случаев интенсивность боли уменьшилась не менее чем на 30%, тогда как в группе плацебо таких случаев было 40% [11]. Побочные эффекты обычно были легкими и чаще всего наблюдались тошнота и головная боль.

Несмотря на то, что многие хронические болевые синдромы, включая фибромиалгию, сопровождаются депрессиями, некоторые исследования показали, что анальгетическая активность антидепрессантов не зависит от их

влияния на эмоциональный статус больных [7–11].

Недавний метаанализ результатов 18 РКИ подтвердил то, что антидепрессанты могут снизить интенсивность боли при фибромиалгии, уменьшить депрессию, утомляемость, восстановить сон и повысить качество жизни [5].

Антиконвульсанты

Прегабалин

Прегабалин, лиганд альфа-2-дельта-кальциевых каналов, утвержден для лечения нейропатической боли и был первым препаратом, утвержденным FDA для лечения фибромиалгии.

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

В ходе крупного РКИ с участием 528 пациентов с фибромиалгией прегабалин показал значительное снижение балла боли, повышал качество сна, снижал утомляемость и улучшал общее самочувствие [12]. Участники исследования получали плацебо или одну из доз прегабалина (150, 300 или 450 мг/сутки) в течение 8 недель. У всех пациентов, принимавших препарат, наблюдалось улучшение в течение 2 недель, которое сохранялось вплоть до окончания исследования. В последующем 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 566 пациентов с фибромиалгией, завершивших 6-недельное открытое исследование и ответивших на лечение (респондеры) [13]. Проводилась монотерапия прегабалином 300, 450 или 600 мг/сутки (два раза в сутки). В результате показано, что ответная реакция на лечение прегабалином является продолжительной во времени. Время до снижения терапевтического ответа у лиц, получавших плацебо, было значительно

короче, чем у принимавших прегабалин. Прегабалин при длительной терапии приводил к более позднему ухудшению таких параметров, как нарушение сна, усталость и общее самочувствие пациента. В двух других крупных РКИ, где лечение продолжалось 13–14 недель, показано, что монотерапия прегабалином была эффективна для уменьшения интенсивности боли при фибромиалгии в дозировках 300, 450, и 600 мг/сутки [14, 15]. Эффективность прегабалина в лечении фибромиалгии оценивалась в ходе метаанализа результатов шести РКИ, в которых приняло участие более 2000 пациентов с фибромиалгией [16, 17]. Показано, что прегабалин вызывал снижение боли при фибромиалгии, улучшал сон и повышал качество жизни, но не влиял на тяжесть депрессивного настроения. Кроме того, у пациентов с фибромиалгией, получавших прегабалин, отмечалось снижение утомляемости и тревожности.

Габапентин

Габапентин, чьи фармакологические свойства сходны с прегабалином, применяли в ходе 12-недельного РКИ с участием 150 пациентов с фибромиалгией [18]. В группе габапентина отмечалось достоверное снижение среднего балла интенсивности боли, чем в группе плацебо. Кроме того, габапентин значительно улучшал балл по шкале тяжести фибромиалгии FIQ, шкале самостоятельной оценки пациентом своего состояния PGIC (Patient Global Impression of Change) и по шкале оценки качества сна. По сравнению с плацебо габапентин приводил к значительному повышению частоты встречаемости седативного эффекта, дурноты и головокружения.

Трамадол

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

Бензодиазепины

Эффективность бензодиазепинов в лечении фибромиалгии до конца не изучена. Многие исследования дали противоречивые результаты. Например, бензодиазепины, включая алпразолам (0,5–3,0 мг перед сном), не показали преимущество перед плацебо для лечения боли при фибромиалгии, но клоназепам достаточно эффективно купировал болевой синдром височно-нижнечелюстного сустава, который часто наблюдается при фибромиалгии [22, 23]. Кроме того, этот препарат достаточно эффективно купировал синдром беспокойных ног, который является частой причиной беспокойного и прерывистого сна у пациентов с фибромиалгией.

Местные анестетики

Системное применение лидокаина применялось для лечения пациентов с фибромиалгией: однократные и курсовые инфузии лидокаина в дозах 5–7 мг/кг приводили к достаточно заметному снижению боли у пациентов с фибромиалгией [24]. В ходе недавнего РКИ с участием пациентов с фибромиалгией выполняли инъекции лидокаина 50 мг в болевую точку в области трапецевидной мышцы. В результате было замечено не только локальное снижение боли в месте инъекции, но и общий анальгезирующий эффект [25]. Это исследование показало важную роль периферических тканей в развитии гипералгезии при фибромиалгии и доказало возможность клинического применения локальных инъекций анестетиков для купирования боли при фибромиалгии.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день существуют четыре основных направления в лечении фибромиалгии (табл. 5): 1) уменьшение периферической боли, в частности, боли в мышцах; 2) профилактика центральной сенситизации; 3) нормализация нарушений сна; 4) лечение сопутствующей патологии, в частности депрессии. Первый подход в большей степени направлен на купирование острой боли при фибромиалгии и включает в себя применение физиотерапии, миорелаксантов, мышечные инъекции и анальгетики. Центральная сенситизация успешно купируется когнитивной поведенческой терапией, коррекцией сна, антидепрессантами и антиконвульсантами. Нарушения сна корректируются снижением стрессового воздействия, аэробными физическими нагрузками и агонистами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Медикаментозная и пове-

денческая терапия вторичного болевого аффекта (тревожность, депрессия, страх) являются одними из самых перспективных лечебных стратегий при фибромиалгии. Хотя любые комбинации этих подходов могут быть весьма полезными для пациентов с фибромиалгией, только сравнительные исследования могут дать достоверные данные об эффективности того или иного метода лечения. Всеми специалистами подчеркивается необходимость комплексного мультимодального подхода в терапии фибромиалгии, включающего как фармакологические, так и нелекарственные методы. ■

Литература

1. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment // *J Rheumatol*. 2005; 32, suppl. 75: 6–21.
2. Smythe H. A., Moldofsky H. Two contributions to understanding of the «fibrositis» syndrome // *Bull Rheum Dis*. 1977; 28: 928–931.
3. Wolfe F., Smythe H. A., Yunus M. B. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee // *Arthritis Rheum*. 1990; 33 (2): 160–172.
4. Jones K. D., Adams D., Winters-Stone K. et al. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988–2005) // *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4: 67–73.
5. Hauser W., Bernardy K., Uceyler N. et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis // *JAMA*. 2009; 301 (2): 198–209.
6. Zijlstra T. R., Barendregt P. J., van de Laar M. A. Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial [abstract] // *Arthritis Rheum*. 2002; 46: S105.
7. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses // *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23 (5): S. 154–16–21.
8. Arnold L. M., Rosen A., Pritchett Y. L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder // *Pain*. 2005; 119 (1–3): 5–15.
9. Choy E. H. S., Mease P. J., Kajdasz D. K. et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials // *Clin Rheumatol*. 2009; 28 (9): 1035–1044.
10. Vitton O., Gendreau M., Gendreau J. et al. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia // *Hum Psychopharmacol*. 2004; 19 Suppl. 1: S27–35.
11. Mease P. J., Clauw D. J., Gendreau R. M. et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J Rheumatol*. 2009; 36 (2): 398–409.
12. Crofford L. J., Rowbotham M. C., Mease P. J. et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (4): 1264–1273.
13. Crofford L. J., Mease P. J., Simpson S. L. et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-months, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin // *Pain*. 2008; 136: 419–431.
14. Arnold L. M., Russell I. J., Dori E. W. et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia // *J Pain*. 2008; 9: 792–805.
15. Mease P. J., Russell I. J., Arnold L. M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia // *J Rheumatol*. 2008; 35: 502–514.
16. Hauser W., Bernardy K., Uceyler N. et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Pain*. 2009; 145 (1–2): 69–81.
17. Straube S., Derry S., Moore R., McQuay H. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports // *Rheumatology*. 2010; 49: 706–715.
18. Arnold L. M., Goldenberg D. L., Stanford S. B. et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (4): 1336–1344.
19. Tofferi J. K., Jackson J. L., O'Malley P. G. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis // *Arthritis Rheum*. 2004; 51 (1): 9–13.
20. Xiao Y., Michalek J. E., Russell I. J. Effects of tizanidine on cerebrospinal fluid substance P in patients with fibromyalgia. In: Saper JR, editor. Alpha-2 adrenergic agonists: evidence and experience examined. Worcester, UK: The Royal Society of Medicine Press, The Trinity Press, 2002: 23–28.
21. Bennett R. M., Kamin M., Karim R. et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Am J Med*. 2003; 114 (7): 537–545.
22. Russell I. J., Fletcher E. M., Michalek J. E. et al. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam: a double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum*. 1991; 34 (5): 552–556.
23. Fishbain D. A., Cutler R. B., Rosomoff H. L. et al. Clonazepam open clinical treatment trial for myofascial syndrome associated chronic pain // *Pain Med*. 2000; 1 (4): 332–339.
24. Bennett M. I., Tai Y. M. Intravenous lignocaine in the management of primary fibromyalgia syndrome // *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995; 15 (3): 115–119.
25. Staud R., Nagel S., Robinson M. E. et al. Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo controlled trial // *Pain*. 2009; 145: 96–104.



Российское научное медицинское общество терапевтов

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

8-10 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу: Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Теперь в
**«Крокус
Экспо»!**

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Архивъ
• внутренней •
медицины

130 лет со дня рождения Владимира Никитича Виноградова

Таблица

Медикаментозная терапия пациентов с острым отравлением этанолом и алкогольным абстинентным синдромом*

Острое отравление этанолом	Алкогольный абстинентный синдром
• Атропин 1–2 мл 0,1% раствора п/к для снижения гиперсаливации и бронхореи • Противошоковая терапия (при тяжелых гемодинамических расстройствах) • Плазмозаменители (полиглюкин, гемодез, 5% глюкоза, 0,9% натрий хлорид в/в капельно) • Аналептики • Преднизолон 60–100 мг в/в капельно при стойкой артериальной гипотензии • Натрия гидрокарбонат 600–1000 мл 4% раствора в/в капельно • Глюкоза (40–60 мл 40% раствора с инсулином) в/в • Тиамин и пиридоксин • Никотиновая и аскорбиновая кислоты • Фосфоглив в/в 2,5 мг 2 раза в день • Милдронат в/в 500 мг 2 раза в день • Семакс 200 мкг в каждый носовой ход трижды с интервалом в 15 минут (при психомоторном возбуждении) • Инстенон 2 мл в/в (при угнетении сознания)	• Диазепам (10–20 мг в/м) в зависимости от степени беспокойства • Пропранолол (20–40 мг внутрь) • Дезинтоксикационная терапия с восполнением дефицита электролитов и витаминов (не более 2800 мл/сут) • Фосфоглив в/в 2,5 мг 2 раза в день • Милдронат в/в 500 мг 2 раза в день • Натрия хлорид 0,9% — 500,0 мл (или гемодез — 400,0 мл) • Пиридоксина хлорид 5% — 2,0 мл • Калия хлорид 5% — 10,0 мл • Никотиновая кислота 1% — 1,0 мл • Тиамина хлорид 5% — 2,0 мл струйно на 0,9% растворе натрия хлорида • Декстроза 5% — 500,0 мл • Аскорбиновая кислота 5% — 5,0 мл • Магния сульфат 25% — 10,0 мл • Натрия тиосульфат 20% — 15,0 мл

* А. Л. Верткин, А. С. Скотников, А. Н. Комаровский. Алкоголь-ассоциированные состояния в многопрофильном стационаре // *Лечащий Врач*. 2011. № 9.

Таблица

Дифференциальные признаки заболеваний кожи, сопровождающихся папулезно-сквамозной сыпью с шелушением*

Нозологическая форма	Основные клинические признаки	Методы, подтверждающие заболевание
Псориаз (каплевидный)	Развитие острое с появлением на коже небольших красных бляшек, покрытых серебристыми чешуйками. Чешуйки на элементах кожи сливаются	Морфология кожи. Возможна связь с перенесенной инфекцией и появлением сыпи
Розовый лишай	Характерно появление «материнской» бляшки, через 1–2 недели появление диссеминированной сыпи. Для чешуек типичен кольцевидный рисунок	Клиническая картина, спонтанная ремиссия
Дерматофития	Единичные кольцевидные бляшки с шелушащимися краями, зуд	Обнаружение элементов гриба при микроскопическом исследовании или посевах
Монетовидный дерматит	Монетовидные очаги поражения с четко очерченными границами, состоящие из папул и везикул на эритематозном фоне. Часто наблюдается «мокнутие» очагов и образование корок. Очаги поражения преимущественно на голенях. Характерен выраженный зуд	Клиническая картина. Больные часто страдают атопией. Микроскопическое исследование соскоба позволяет исключить дерматофитию

* В. А. Ревякина. Дифференциальная диагностика кожных сыпей у детей // Лечащий Врач. 2010. № 5.

Таблица

Дифференциальные признаки заболеваний кожи, сопровождающихся везикулезной и буллезной сыпью*

Нозологическая форма	Основные клинические признаки	Методы, подтверждающие заболевание
Буллезное импетиго	Острое начало, появление дряблых пузырей с прозрачным содержимым в области кожных складок. Возбудитель — золотистый стафилококк. Пузыри появляются на внешне не измененной коже в результате локального образования токсинов	Клиническая картина. В сомнительных случаях посев содержимого пузыря или материала, полученного с корочки, которая образуется на мокнущей эрозии
Буллезный пемфигоид	Появление напряженных пузырей размером 1–2 см на нормальной или эритематозной коже, уртикарные бляшки	Гистология пузыря. Подтверждает его образование на уровне субэпидермальной плоскости и выявляет скопление в дерме эозинофилов. Иммунопатологическое исследование выявляет линейные отложения IgG и компонента на уровне дермоэпидермальной зоны C3
Опоясывающий герпес	Острое начало с появлением сгруппированных пятнисто-папулезных высыпаний, которые вскоре превращаются в пузырьки, затем становятся темными и высыхают, образуя корочки	
Укусы насекомого (буллезные)	Группа напряженных пузырей в области укуса. Пузыри крупные (1 см и более) и окружены неизменной кожей	Клиническая картина
Синдром Стивенса–Джонсона	Дряблые пузыри и везикулы, образующиеся в центре мишеневидных элементов. Пузыри быстро вскрываются с образованием мокнущих эрозий	Гистологическое исследование позволяет подтвердить клинический диагноз. Обычно выявляют некроз эпидермиса и минимальные воспаления в нем и дерме
Врожденный сифилис	Пузыри локализуются исключительно на ладонях и подошвах. Пузыри небольшие, возникают на малиново-красной основе. Встречаются пятна и папулы	Клиническая картина. Сопровождается ринитом, трещинами в углу рта и глаз, диффузными инфильтратами, ярко-розово-красными пятнами

* В. А. Ревякина. Дифференциальная диагностика кожных сыпей у детей // Лечащий Врач. 2010. № 5.

Симптомокомплекс дисбиоза у больных атопическим дерматитом и методы его коррекции

Л. С. Круглова, доктор медицинских наук

НПЦ дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города, Москва

Ключевые слова: дисбиоз, дисфункция кишечника, атопический дерматит, аутомикрофлора, колониальная резистентность, биотопы организма человека, детоксикация, энтеросорбция, аутоенсибилизация, пробиотик, пребиотик.

На сегодняшний день проблема лечения атопического дерматита (АтД) обусловлена, прежде всего, широкой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости как среди детского населения, так и взрослого. При этом постоянно рецидивирующее течение АтД, порой торпидное с резистентностью к традиционно применяемым методам терапии, создает потребность в интеграции лечебно-реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление нарушенных функциональных и резервных возможностей организма. Развитие медицинской науки позволяет рассматривать атопический дерматит не только в рамках клинических симптомов заболевания, но и с точки зрения взаимосвязи с различными коморбидными состояниями, отягчающими течение АтД. Так, по современным представлениям одним из отягчающих течение АтД факторов является нарушение резистентности микрофлоры кишечника и кожи. И если в первом случае вопрос до сих пор остается открытым для дискуссии, то во втором — изменение аутомикрофлоры кожи (АМФК) при атопическом дерматите признается всеми исследователями.

На основании современных воззрений организм человека является определенной экологической нишей для множества разнообразных микроорганизмов, которые формируют своего рода биотопы, являющиеся достаточно сложными системами, сформировавшимися в процессе эволюции и выполняющими многочисленные функции в организме человека. Для биотопов, наряду с многокомпонентностью и количественным разнообра-

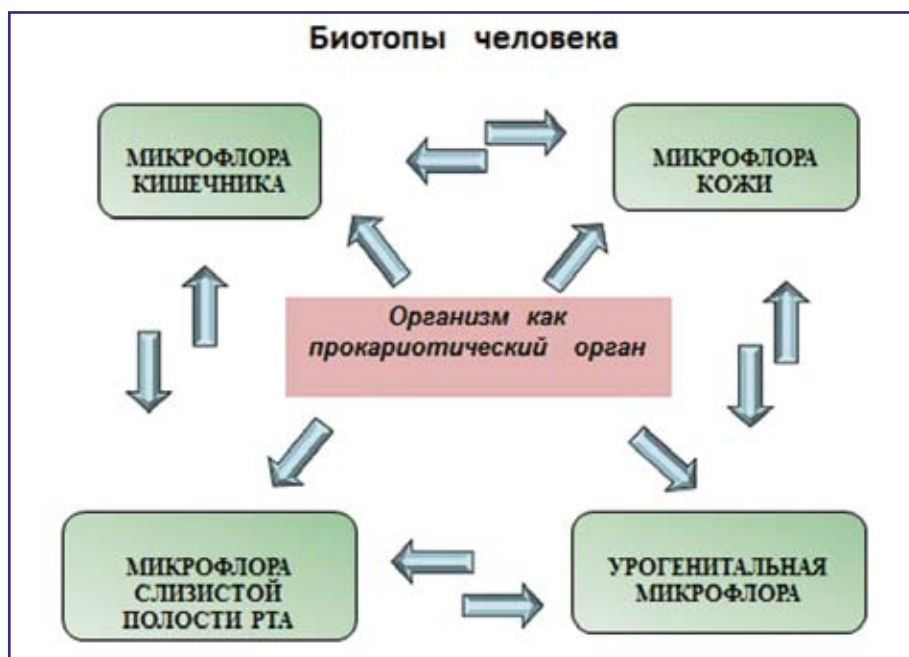


Рис. 1. Основные биотопы организма человека

зием входящих в них представителей микрофлоры, характерна определенная колониальная резистентность, то есть постоянство микробного сообщества, что обеспечивает естественные механизмы защиты и нормальное функционирование микробного биоценоза, а также устойчивость применительно к особенностям макроорганизма [1]. Безусловно, нормальное функционирование биотопов является важным фактором, отражающим состояние общего здоровья.

Наличие четырех основных биотопов, а именно аутомикрофлоры кожи, слизистой полости рта, кишечника и урогенитальной области, позволяет рассматривать человеческий организм как своеобразный прокариотический орган (рис. 1). При этом изменения в одном из биотопов могут приводить к нарушениям резистентности в других, а также провоцировать развитие

либо обострение различных заболеваний.

На формирование микрофлоры биотопов оказывает влияние множество как эндогенных, так и экзогенных факторов [2, 3] (рис. 2). Заселение микробиоты кишечника начинается с момента рождения ребенка, проходит несколько этапов, что напрямую связано с изменением характера питания, и в большей степени затрагивает количественный межвидовой состав. Завершается процесс формирования в препубертатном периоде.

Биотоп кишечника является наиболее представительным и по численности, и по видовому разнообразию — так, в нем может встречаться до 500 видов различных микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов) [4, 5]. При этом в разных отделах самого биотопа количество и состав микроорганизмов различен, в тонком кишеч-

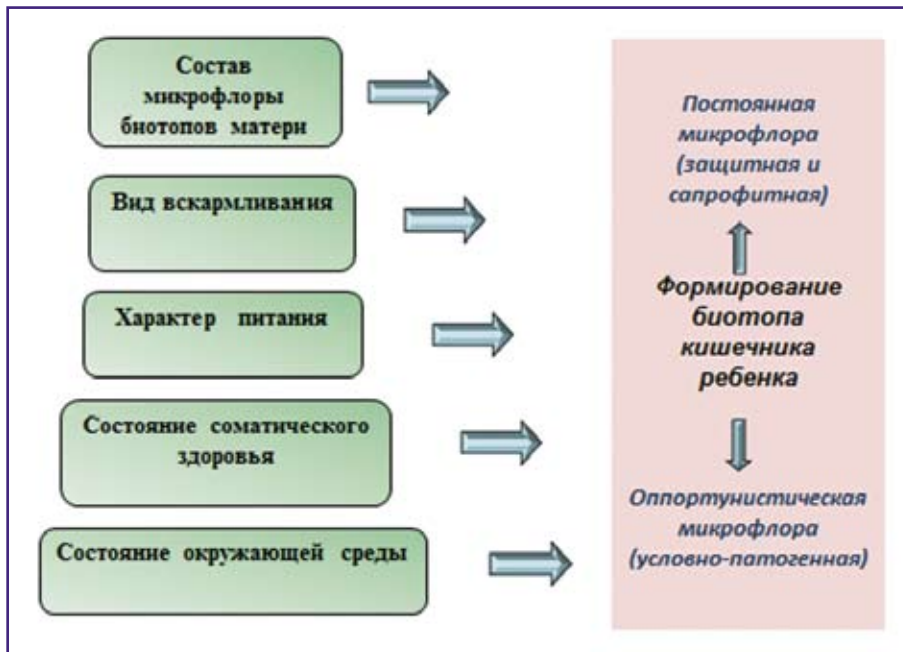


Рис. 2. Факторы, влияющие на формирование биотопа кишечника

нике микробов меньше и это преимущественно лактобациллы, стрептококки и вейлонеллы, в толстом кишечнике их больше и преобладают кишечные палочки с нормальными ферментативными свойствами, бифидобактерии и лактобактерии. Основными функциями, которые и обеспечивают представители нормальной биоты кишечника, являются: выработка ферментов, участвующих в метаболизме белков, липидов, жиров, нуклеиновых и желчных кислот, формирование механизмов иммунной защиты, поддержание гомеостаза организма, продукция биологически активных веществ и витаминов, детоксикация эндогенных и экзогенных субстратов и многие другие.

Микрофлору кишечника принято подразделять на постоянную (защитную, сапрофитную) и оппортунистическую (условно-патогенную) (рис. 3). Постоянная защитная микрофлора наиболее многочисленная (до 95%) и в основном представлена лактобактериями, бифидобактериями и кишечной палочкой с нормальными ферментативными свойствами. Как раз они и обеспечивают колониальную резистентность биотопа кишечника: так, бифидобактерии, лактобактерии выделяют молочную, уксусную кислоты, другие вещества, обладающие избирательным антимикробным действием, что подавляет избыточное размножение условно-патогенной микрофлоры и препятствует проникновению и закреплению на слизистой патоген-

ных микробов. Помимо этого компоненты клеточной стенки данных бактерий способны активировать систему врожденного иммунного ответа, что приводит к запуску адаптивных механизмов иммунной защиты. Так, бифидобактерии стимулируют клеточное звено иммунитета и участвуют в синтезе иммуноглобулинов. Плюс ко всему эти бактерии являются естественными биосорбентами и способны сорбировать соединения тяжелых металлов, фенолов, формальдегидов и других токсичных вещества [6, 7]. Однако счи-

тается, что, скорее всего, недостаточное количество лактобактерий является основным отягощающим фактором при atopическом дерматите. Именно лактобактерии в значительной степени снижают всасывание аллергенов в кишечнике и стимулируют синтез иммуноглобулинов класса А, которые, особенно в раннем детском возрасте, являются основными антителами против пищевых аллергенов [8, 9].

Сапрофитная микрофлора кишечника представлена эпидермальными и сапрофитными стафилококками, энтерококками и другими микроорганизмами, основной функцией которых является утилизация конечных продуктов метаболизма макроорганизма [5].

Оппортунистическая микрофлора может быть представлена различными микроорганизмами (бета-гемолитический стрептококк, золотистый стафилококк, спороносные анаэробы, грамотрицательные энтерококки, грибы рода *Candida*), которые при определенных условиях вызывают патологический процесс [5].

Таким образом, в кишечном микробиоценозе как в единой системе существуют корреляционные связи между различными видами микроорганизмов. Нарушение колонизационной резистентности кишечника, связанное с изменением состава постоянной микрофлоры, способствует колонизации патогенными и условно-патогенными бактериями, нарушению основных функций, что



Рис. 3. Видовой состав биотопа кишечника



и приводит к формированию дисбиоза (Мельникова, 1997; Билимова, 2000; Белова с соавт., 2004; Cammarota, Ogawa, 1998).

В соответствии с существующим в России медицинским стандартом оказания специализированной помощи при патологии желудочно-кишечного тракта, дисбиоз кишечника рассматривается как своеобразный клинико-лабораторный синдром, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава аутомикрофлоры, с возможной транслокацией микроорганизмов в несвойственные для них биотопы, при этом данные изменения могут сопровождаться клиническими симптомами поражения кишечника. В широком понимании дисбиоз является проявлением общего нарушения в различных микробиотах организма, которое приводит к нарушению функционирования микробиот и сопровождается определенными симптомами, ассоциированными с различными патологическими состояниями [5, 10, 11]. Так, при развитии дисбиоза защитная микрофлора кишечника перестает полноценно выполнять свои функции, что может приводить к формированию патологических состояний либо усугублению течения существующей патологии [12, 13].

В частности, у 80–90% больных атопическим дерматитом диагностируется дисбиоз кишечника, при этом наряду

с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida*. Наличие патогенной микрофлоры вызывает аутосенситизацию организма с развитием иммуноаллергических реакций в основном по IgE-зависимому типу. Помимо этого определенные штаммы *S. aureus* выделяют токсины, которые выступают в роли суперантигенов, способных активировать до 10% лимфоцитов. В то же время отмечается усиление пищевой сенситизации из-за нарушений барьерной функции кишечника. Безусловно, все эти факторы в значительной степени утяжеляют течение АтД, приводят к торпидности процесса (рис. 4). Это подтверждается многочисленными исследованиями, в результате которых выявлена корреляция между степенью выраженности дисбиоза и тяжестью клинических проявлений АтД, а также данными о повышении эффективности проводимого лечения при целенаправленном воздействии на микрофлору кишечника [14, 15].

Кроме прямого влияния дисбиоза на сенситизацию организма при АтД, в настоящее время доказано опосредованное влияние на состав аутомикрофлоры кожи, а нарушения в данном биотопе (в основном это *S. aureus* и грибы рода *Candida*) играют важную роль в развитии осложненных форм

атопического дерматита [16]. Таким образом, комплексное лечение АтД должно включать методы детоксикации (в частности, энтеросорбции) и использование препаратов, восстанавливающих и стимулирующих развитие собственной нормальной микрофлоры кишечника.

Энтеросорбция является неинвазивным методом детоксикации и направлена на выведение из организма различных эндогенных и экзогенных аллергенов, токсинов, патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Современные энтеросорбенты должны соответствовать определенным требованиям, отражающим их эффективность и безопасность: высокая сорбционная емкость, отсутствие токсических свойств и системной фармакокинетики, атравматичность для слизистых оболочек ЖКТ, хорошая эвакуаторная способность, комплаентность [17]. На сегодняшний день одним из самых эффективных сорбентов является лигнин — природное органическое соединение на основе пищевых волокон, который не усваивается в пищеварительной системе человека и полностью ферментируется кишечными бактериями [18, 19]. Важнейшее свойство лигнина — высокая сорбционная активность.

В то же время большой интерес представляет развитие относительно нового направления в лечении атопического дерматита — включение в комплекс терапевтических мероприятий пребиотиков, выделенных из естественных источников и обладающих определенными регулирующими свойствами в отношении нарушений резистентности биотопа кишечника. В отличие от пробиотиков, которые поставляют необходимые бактерии извне, пребиотики выступают в качестве питательной среды для развития собственной нормальной микрофлоры организма, что способствует более быстрому и устойчивому восстановлению нормальной аутомикрофлоры кишечника [20, 21]. Как правило, в качестве пребиотиков используют вещества, содержащие бифидогенные факторы, стимулирующие рост и развитие полезных бактерий, например лактулозу — синтетический стереоизомер молочного сахара лактозы.

Таким образом, на сегодняшний день идеальным сочетанием можно считать комбинацию пребиотика и сорбента. Таким препаратом является Лактофилтум. В качестве сорбен-

та препарат содержит растительный компонент — лигнин, который обладает неспецифическим дезинтоксикационным действием. За счет большой площади поверхности и развитой системы микропор препарат обладает неспецифическим дезинтоксикационным действием и высокой сорбционной емкостью, что позволяет выводить из организма токсины, аллергены и патогенные микроорганизмы. В качестве пребиотика выступает лактулоза, положительное влияние которой на микрофлору кишечника обусловлено целым рядом фармакологических свойств. Так, продукты бактериального метаболизма лактулозы сдвигают pH среды в толстой кишке в кислую сторону, что приводит к подавлению размножения патогенных микроорганизмов и угнетению процессов гниения. Помимо этого, являясь пищевым субстратом для бактерий, лактулоза стимулирует рост собственных бифидобактерий и лактобактерий в толстом кишечнике, а это, в свою очередь, восстанавливает нарушенные функции биотопа кишечника. Активные составляющие препарата не инактивируются в агрессивных средах желудка и двенадцатиперстной кишки, что обеспечивает 100% доставку непосредственно к месту действия. Лактофильтрум производится из компонентов природного происхождения в таблетированной форме, что делает его достаточно удобным в применении. Препарат практически не имеет противопоказаний к применению и побочных эффектов [22, 23].

Под нашим наблюдением находилось 50 пациентов (средний возраст $16,7 \pm 2,1$ года, продолжительность заболевания $12,3 \pm 1,8$ года) с диагностированным по основным критериям atopическим дерматитом в стадии обострения. У большинства пациентов АтД носил распространенный характер — индекс SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) составил $38,4 \pm 5,2$ балла, индекс EASI (Eczema Area and Severity Index) — $26,5 \pm 3,1$ балла, что соответствует среднетяжелому течению АтД. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на две сопоставимые по основным клинкоморфофункциональным параметрам группы. В первую (основную) группу вошли 25 пациентов, которые получали препарат Лактофильтрум по 2 таблетки три раза в сутки на протяжении 21 дня и фармакотерапию, соответствующую стандартам при данной патологии. Пациенты второй группы (25 человек)

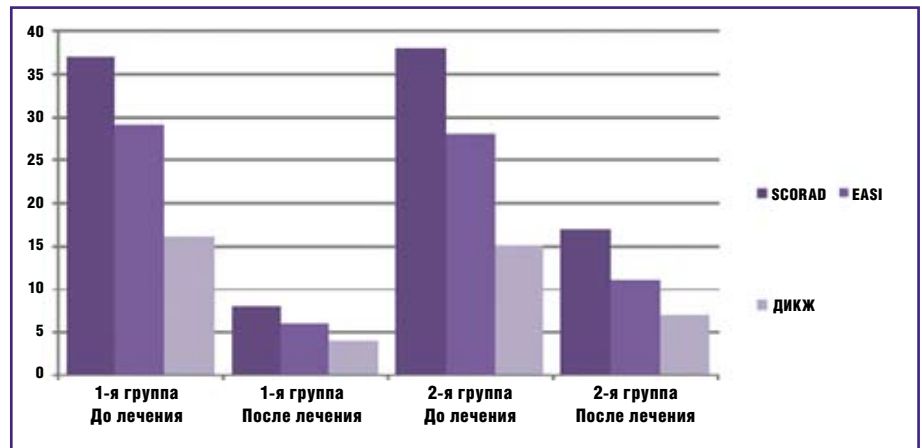


Рис. 5. Сравнительные данные динамики изменения индексов дерматологического статуса у больных АтД после комплексного лечения, включающего прием Лактофильтрума, и медикаментозного лечения



Рис. 6. Динамика изменения индекса BRS у больных atopическим дерматитом под влиянием комплексного лечения, включающего прием Лактофильтрума, и традиционной медикаментозной терапии



Рис. 7. Количество пациентов с нарушением колониальной резистентности до и после комплексного лечения, включающего применение Лактофильтрума, и традиционного медикаментозного лечения

получали традиционную медикаментозную терапию.

Под влиянием комплексного лечения в основной группе через 3 недели индекс SCORAD снизился на 86%, EASI — на 74%. В контрольной группе снижение было достоверно менее значимым — 70% и 62% соответственно (рис. 5).

В процессе лечения с улучшением клинической картины заболевания

пропорционально улучшались и показатели качества жизни. При этом более выраженная положительная динамика дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), особенно в первые дни терапии, была отмечена у пациентов основной группы. Так, через одну неделю параметры ДИКЖ улучшились на 26% в первой группе и лишь на 12% во второй группе. К концу курса ДИКЖ улучшился на 86% и 68% соот-

ответственно. Таким образом, по оценке самими пациентами эффективности и комфортности проводимого лечения метод, включающий применение Лактофилтрума, является наиболее эффективным.

Основным клиническим симптомом atopического дерматита является зуд. Анализ влияния комплексного метода терапии на выраженность зуда проводился с использованием опросника Behavioral rating scores (BRS). До лечения в первой группе значение индекса BRS составило $7,2 \pm 0,5$ балла, во второй группе — $7,1 \pm 0,3$ балла. Уже через 1 неделю от начала лечения в первой группе отмечался более выраженный регресс субъективной симптоматики: снижение индекса BRS на 52%, во второй группе — на 37%. К концу лечения в первой группе значение индекса BRS составило $0,3 \pm 0,1$ балла (снижение 96%). В контрольной группе к концу лечения индекс снизился на 77% — $1,6 \pm 0,4$ балла (рис. 6).

До лечения у большинства пациентов (88%) отмечалось нарушение колонизации резистентности с достоверным снижением количества лактобактерий, бифидобактерий и кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами, при этом у 36% дисбиоз сопровождался клиническими симптомами дисфункции кишечника: метеоризм, усиление перистальтики, нарушения стула, дискомфортные субъективные ощущения. После комплексного лечения в основной группе у 96% пациентов определялось нормальное содержание представителей защитной микрофлоры. Такая же тенденция наблюдалась и в отношении клинических симптомов дисбиоза. В группе сравнения достоверно значимых изменений количественного содержания лактобактерий, бифидобактерий и *E. coli* не отмечалось (рис. 7).

Эти данные находились в соответствии с показателями, отражающими состояние АМФК, которое исследовалось с помощью мазков отпечатков на предмет обсемененности *S. aureus*. До лечения у большинства больных (72%) отмечался высокий показатель АМФК — более 100 КОЕ/отпечаток, у 28% — повышенный показатель АМФК — 20–100 КОЕ/отпечаток. После комплексной терапии в основной группе высокий показатель АМФК не определялся ни у одного пациента, повышенный — у 12%. В контрольной группе повышенный показатель АМФК отмечался у 72% больных,

высокий показатель АМФК — у 20%, нормальный — лишь у 8% больных.

Таким образом, одним из факторов, отягчающих течение atopического дерматита, может являться нарушение колонизации резистентности кишечника (дисбиоз), которое сопровождается нарушениями функций данного биотопы и приводит к повышенной эндотоксинемии, алергизации и несостоятельности иммунобиологической реактивности макроорганизма. Комплексная терапия больных atopическим дерматитом должна включать методы энтеросорбции и применение пребиотиков, в частности, Лактофилтрума, обладающего высокой фармакологической эффективностью. ■

Литература

1. Рижко Е. Ю. Аутомикрофлора кожи в области биологически активных точек как индикатор здоровья пациентов с бронхолегочной патологией и критерий оценки эффективности их иглорефлексотерапии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
2. Yang Y. W., Tsai C. L., Lu C. Y. Exclusive breastfeeding and incident atopie dermatitis in childhood: a systematic review and meta analysis of respective cohort studies // The British Journal of Dermatology. 2009; 161 (2): 373–383.
3. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. III. Пробиотики и функциональное питание. М.: Грант. 2001. 208 с.
4. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению. Под редакцией Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. СПб: Спецлит. 2007. 238 с.
5. Овсянников Д. Ю. Дисбактериоз кишечника у детей: этиология, клиническое значение, диагностические критерии, современные методы коррекции // Педиатрия. 2011, 2, с. 10–19.
6. Беюл Е. А., Куваева И. Б. // Клиническая медицина. 1986, 11, с. 37–44.
7. Летцель Х., Хергерт Х. Управление симбиозом (лечение больных дисбиозом). Пер. с нем. М., 2009. 42 с.
8. Новокшинов А. А., Соколова Н. В., Бережкова Т. В., Сахарова А. А. Клиническая эффективность нового энтеросорбента в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей // Лечащий Врач. 2009, № 7, с. 78–80.
9. Копанев Ю. А., Соколов А. Л. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические, клинические, микробиологические аспекты. М., 2002. 147 с.
10. Николаев В. Г. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // Вестник проблем биологии и медицины. 2007, № 4, с. 7–17.

11. Ратникова Л. И., Пермитина. Энтеросорбция в лечении интоксикационного синдрома // Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. Москва, 28–30 марта 2011. 306–307.
12. Учайкин В. Ф., Новокшинов А. А., Соколова Н. В., Бережкова Т. В. Энтеросорбция — роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Пособие для врачей. М., 2008. 24 с.
13. Боткина А. С., Бельмер С. В. Дерматологические проявления заболеваний ЖКТ. Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России. М., 2007.
14. Пласкина И. А. Распространенность и клиничко-иммунологические особенности течения atopического дерматита, сопровождающегося дисбиозом кишечника. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Краснодар, 2007. 21 с.
15. Тучков Д. Ю. Синдром диареи при atopическом дерматите у детей раннего возраста. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Оренбург, 2004. 20 с.
16. Фокина Р. А. Особенности течения atopического дерматита в условиях Якутии у детей и подростков в сравнительном аспекте // Дальневосточный медицинский журнал. Приложение 4. 2007, с. 18–19.
17. Нагорная Н. В., Лимаренко М. П. Энтеросорбция в педиатрической практике: выбор оптимального сорбента // Медицина сегодня. 2010; 11–12, с. 331–332.
18. Применение метода энтеросорбции в практической медицине // Сборник клинических исследований препаратов Филтрум-СТИ и Лактофилтрум. Часть III: Аллергология. Дерматология. Нефрология. Профессиональная патология. Наркология. М., 2006. 24 с.
19. Ревякина В. А. Энтеросорбенты в комплексной терапии atopического дерматита у детей // Эффективная фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии. 2010; № 2: С. 14–16.
20. Ishida Y., Nakamura F., Kanzato H. et al. Clinical effects of acidophilus strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double blind, placebo controlled study // J. Dairy Sci. 2005; 88: 527–533.
21. Galdeano C. M., Perdigon G. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity // Clin. Vacc. Immunol. 2006; 13: 219–226.
22. Калужная Л. Д., Милорава Т. Т., Турик Н. В. и др. Новый пребиотик в комплексной терапии atopического дерматита у детей. Применение метода энтеросорбции // Искусство лечения. 2006; 10 (36).
23. Снарская Е. С. Коррекция эндотоксемии при atopическом дерматите у детей препаратом Лактофилтрум // Педиатрия. 2011, 2, с. 36–40.



ЛАКТОФИЛЬТРУМ®

Здоровый кишечник - красивая кожа

Уникальное сочетание
энтеросорбента и пребиотика
обеспечивает:

- Выведение токсинов и аллергенов
- Эффективную терапию дисбактериоза
- Эффективную терапию атопического дерматита*
- Активизацию защитных свойств кожи **

www.lactofiltrum.ru



Лицо – на обложку!

Нонна Гришаева, актриса

* Перламуров Ю.Н., Ольховская К.Б., Аманжи З.А., Дукова Е.Л. Лактофилтрум в комплексной терапии атопического дерматита взрослых. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии, 2010, №6.

** В.А. Моложков, А.В. Караулов, С.А. Николаева. Лактофилтрум как фактор повышения бактерицидной функции кожи // Эффективная фармакотерапия в дерматологии и дерматокосметологии. 2010, №1



ОАО "ABBA РУС" Россия, 610044 г. Киров, ул. Луганская, д. 53А Тел. (495) 956-75-54

Информация предназначена для специалистов

Реклама

ЛАКТОФИЛЬТРУМ® ЭКО

Здоровый кишечник - здоровая кожа

Уникальное сочетание
энтеросорбента и пребиотика
в удобной форме (саше)
для детей от 3-х лет.

Приготовленная
суспензия имеет приятный
фруктовый вкус.



ОАО "ABBA РУС" Россия, 610044 г. Киров, ул. Луганская, д. 53А Тел. (495) 956-75-54

БАД. Не является лекарством

Реклама



Красный плоский лишай

А. С. Бишарова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: красный плоский лишай, дерматоз, хроническое воспалительное заболевание, мономорфная сыпь, плоские папулы, бляшки, поражение слизистой оболочки, зуд, аллергия, коррекция иммунитета.

Красный плоский лишай (lichen ruber planus), описанный Уилсоном в 1869 г., является хроническим воспалительным заболеванием, которое характеризуется мономорфными высыпаниями папул на коже и видимых слизистых оболочках, чаще на слизистой оболочке рта и красной кайме губ, сопровождающимися зудом различной тяжести. На сегодняшний день это заболевание остается актуальной проблемой, связанной с постоянной частотой его выявления, отсутствием единой патогенетической концепции, а также наличием тяжело протекающих форм и хроническим течением, часто резистентным к проводимой терапии [1, 4, 6, 13]. В общей структуре дерматологической заболеваемости красный плоский лишай (КПЛ) составляет 0,78–2,5%, среди болезней

слизистой оболочки рта — 35%. Данное заболевание встречается у всех рас, во всех возрастных группах и у обоих полов, хотя слизистая оболочка чаще поражается у женщин от 40 до 60 лет [1, 19].

Этиология и патогенез. В современной литературе прослеживаются различные теории развития КПЛ, такие как вирусная, неврогенная, наследственная, интоксикационная и иммуноаллергическая [1, 10, 15, 17].

Наиболее пристального внимания в настоящее время заслуживает иммуноаллергическая теория развития данной патологии, основанная, по данным разных авторов, на снижении в крови больного числа Т-клеток и их функциональной активности. Некоторые авторы показывали снижение Т-хелперов и увеличение коэффициента Т-хелперы/Т-супрессоры [11–14].

На слизистой оболочке рта проявления КПЛ связаны с наличием у больных патологии желудочно-кишечного тракта (гастриты, колиты и др.), печени,

поджелудочной железы. Также у ряда больных отмечается несомненная связь развития болезни с сосудистой (гипертония) и эндокринной (сахарный диабет) патологией. Определенное значение в развитии заболевания на слизистой оболочке рта имеет травма последней, в том числе обусловленная дентальной патологией: острые края зубов, плохо припасованные съемные пластинчатые протезы из пластмассы, отсутствие зубов и др. [1, 6, 7].

В последнее время все чаще появляются сообщения о развитии красного плоского лишая кожи и слизистой оболочки рта в ответ на действие на организм некоторых химических веществ, включая лекарственные средства. Описаны так называемые лихеноидные реакции у лиц, работа которых связана с проявлением цветной киноплёнки, имеющих контакт с парафинилдендиамином, принимавших тетрациклин (тетрациклиновый лишай), пара-аминосалициловую кислоту (ПАСК), препараты золота и др.

Таким образом, заболевание в отдельных случаях может представлять собой аллергическую реакцию на некоторые лекарственные и химические раздражители.

Клинические проявления КПЛ характеризуются образованием мономорфной сыпи, состоящей из плоских, полигональных, с блестящей поверхностью и с центральным западением папул розовато-фиолетового или малиново-красноватого цвета, диаметром 2–3 мм. На поверхности папул имеется своеобразный блеск с восковидным оттенком, который особенно хорошо заметен при боковом освещении. Папулы, сливаясь, образуют небольшие бляшки, на поверхности которых имеются мелкие чешуйки. При смазывании поверхности папул и в особенности бляшек растительным маслом отмечаются мелкие беловатые точки и переплетающиеся в виде паутины полосы, просвечивающие через роговой слой (симптом Уикхема), это обусловлено неравномерным утолщением зернистого слоя эпидермиса. При разрешении патологических очагов часто остается стойкая гиперпигментация. Дерматоз сопровождается зудом, нередко весьма интенсивным, лишающим больных покоя и сна [1, 7–10, 15, 19].

Локализуется КПЛ на сгибательных поверхностях предплечий, в области лучезапястных суставов, на внутренней поверхности бедер и разгибательной — голеней, а также в паховых и подмышечных областях, слизистой оболочке рта. В патологический процесс обычно не вовлекается кожа лица, волосистой части головы, ладоней и подошв. В области конечностей сыпь может иметь линейное (зониформное) расположение.

Около 25% больных КПЛ имеют только поражения слизистых оболочек (рот, головка полового члена, преддверие влагалища) и не сопровождаются проявлениями на коже. На слизистой оболочке щек образуются серовато-опаловые точечные папулы, группирующиеся в виде колец, сети, кружев, на поверхности языка — плоские, напоминающие очаги лейкоплакии, белесоватые опаловые бляшки с четкими зазубренными краями, на красной кайме губ (чаще нижней) — небольшие фиолетового цвета бляшки, слегка шелушащиеся, имеющие на поверхности серовато-белую сетку [1, 7–10, 15, 19].

Изменение ногтей с выраженной продольной исчерченностью, иногда в виде гребешков, гиперемией ногтевого ложа с очаговым помутнением ногтевых пластинок кистей и стоп отмечается у некоторых больных с КПЛ [1, 15].

Для КПЛ характерна изоморфная реакция на раздражение. Нередко типичные элементы дерматоза располагаются линейно на местах экскораций (феномен Кебнера). Заболевание протекает длительно, нередко многие месяцы. Отмечены случаи генерализации дерматоза с развитием явлений вторичной эритродермии (*lichen ruber planus generalisata*) [1, 7–10].

Выявляют несколько атипичных форм красного плоского лишая [2, 3, 17]:

- гипертрофическая, бородавчатая форма (*lichen planus hypertrophicus, seu verrucosus*);
- атрофическая и склеротическая формы (*lichen planus atrophicus, lichen planus sclerosus*);
- пемфигиоидная, или пузырчатая, форма (*lichen ruber pemphigoides, seu bullosus*);
- монилиформный красный лишай (*lichen ruber moniliformis*);
- остроконечная, перифолликулярная форма (*lichen planus acuminatus, sen planopilaris*);
- эрозивно-язвенная форма (слизистой оболочки).

Диагноз. При классических проявлениях КПЛ диагностика не представляет трудностей и он устанавливается клинически. В сомнительных случаях может помочь гистологическое исследование, где будет присутствовать типичный мононуклеарный инфильтрат, нарушающий базальную линию кератиноцитов [1, 3].

У некоторых пациентов проводят дифференциальную диагностику КПЛ с псориазом и сифилисом, так как на коже высыпания красного плоского лишая могут напоминать псориазические элементы и сифилитические папулы. Однако папулы при КПЛ имеют характерный цвет высыпаний, полигональную форму, пупкообразное вдавление в центре папул, сетку Уикхема, а отсутствие феноменов стеаринового пятна, лаковой пленки и точечного кровотечения позволяют дифференцировать красный плоский лишай с псориазом. Папулы круглой и полушаровидной формы, их «ветчинный» цвет, плотность, положительные серологические реакции на сифилис

позволяют отличать сифилитические папулы. Может возникать затруднение с постановкой диагноза, если высыпания локализуются на слизистой оболочке рта.

Клиническую картину КПЛ слизистой оболочки рта дифференцируют с лейкоплакией, красной волчанкой, сифилитическими папулами и другими заболеваниями.

Лейкоплакия в отличие от КПЛ имеет ороговение в виде сплошной бляшки серовато-белого цвета, не имеет рисунчатого характера поражения.

При красной волчанке очаг поражения гиперемирован, инфильтрирован, гиперкератоз имеется только в пределах очага воспаления в виде нежных точек, коротких полосок, иногда по краю очага сливающихся в виде полос и дуг; в центре очага — атрофия, которой не будет при КПЛ.

Папулы при сифилисе обычно более крупные, круглой или овальной формы, поверхность их покрыта серовато-белым налетом, который при травмировании обычно снимается, на поверхности их обнаруживаются бледные трепонемы. Положительные серологические реакции на сифилис [1, 3, 15, 19].

Подходы к лечению

КПЛ зачастую является хроническим, но доброкачественным заболеванием, иногда бессимптомным, не требующим системного лечения. Однако, принимая во внимание частую хронизацию процесса и множество тяжелых и атипичных форм, сложность его патогенеза, успешное лечение возможно лишь при комплексном и индивидуализированном лечении с использованием современных средств и методов [4, 11, 16, 18].

Особенно важно учитывать факторы, которые способствовали появлению болезни. Необходимо устранить факторы риска — бытовые и профессиональные вредности, сопутствующие заболевания, очаги фокальной инфекции. Проводят санацию полости рта, протезирование. Пищевые продукты не должны вызывать раздражение слизистых оболочек рта. Обращается внимание на предшествующее лечение и переносимость лекарственных веществ [11].

В связи с тем, что материальной основой заболевания является иммунное воспаление (реакция гиперчувствительности замедленного типа — ГЗТ), коррекция иммунитета приобрета-

ет особое значение и само заболевание хорошо реагирует на иммунодепрессанты. Для прерывания кооперативной связи иммунокомпетентных клеток в качестве базисной терапии назначают глюкокортикостероиды в сочетании с производными 4-аминохинолина (гидроксихлорохин, хлорохин), особенно при распространенных и резистентных формах. Однако препараты, подавляющие иммунные процессы, необходимо применять только при наличии документально подтвержденного висцерального поражения или если эрозивный процесс мешает приему пищи или процессу речи.

При наличии интенсивного зуда, в остром периоде заболевания, показаны гистаминовые H1-блокаторы и антисеротониновые препараты и блокаторы катехоламинов. Наряду с этим назначают седативные средства и антидепрессанты, способствующие нормализации сна и уменьшению зуда.

Благоприятное влияние на метаболические процессы оказывает витаминотерапия. На пролиферацию и дифференциацию кератиноцитов оказывает влияние витамин А (суточная доза для взрослых — 100 000 МЕ). Ретиноиды — дериваты витамина А (Тигазон, Неотигазон, Этретинат) уменьшают интенсивность воспалительной реакции, влияют на состояние клеточных мембран и нормализуют процессы пролиферации. Ретиноиды эффективны при поражении слизистой оболочки рта и красной каймы губ. В последние годы с успехом применяются аналоги витамина А — каротиноиды, особенно при атипичных формах, в частности эрозивно-язвенной, а также при поражении слизистой рта и половых органов.

Витамин Е (альфа-токоферола ацетат), используемый как антиоксидант и ингибитор системы цитохрома P450, позволяет при комплексном лечении кортикостероидами снизить суточную дозу и сократить сроки стероидной терапии. Поливитаминный препарат Аевит показан больным при длительном хроническом течении болезни, при веррукозных формах и поражении слизистых оболочек.

При хроническом рецидивирующем течении дерматоза показаны средства, улучшающие кислородное обеспечение тканей.

Наружное лечение аппликациями кортикостероидных мазей, растворов и взбалтываемыми смесями с мен-

толом, анестезином, лимонной кислотой, антигистаминными средствами назначают при интенсивном зуде. Гипертрофические очаги разрушают путем криодеструкции или электрокоагуляции. Эрозивно-язвенные очаги подлежат местной терапии эпителизирующими средствами, в их числе Солкосерил, облепиховое масло, масло шиповника.

В настоящее время с успехом используется метод комбинированной фототерапии (UVAB, ультрафиолетовое облучение). Данная терапия оказывает влияние на иммунные реакции, повреждая иммунокомпетентные клетки в коже. При этом исчезает поверхностный лимфоцитарный инфильтрат в дерме, нормализуется клеточный состав в эпидермисе. Из перечисленных средств и методов лишь рациональный их выбор — последовательное этапное (курсовое) применение с учетом индивидуальных особенностей больного, характера течения заболевания — позволяет достичь положительных результатов.

В последнее время все шире используется иммунотропная терапия красного плоского лишая, в том числе с применением экзогенных интерферонов (Реаферон, Интерлок) и интерферогенов (Неовир, Ридостин).

При подозрении, что болезнь вызвана каким-либо лекарственным препаратом или химическим веществом, его применение следует прекратить. Необходимо тщательное обследование больных для выявления у них внутренних болезней. В первую очередь нужно исследовать желудочно-кишечный тракт, показатели сахара крови, нервно-психическое состояние [1, 11, 15, 19].

В отсутствие симптомов лечение не требуется. Для уменьшения зуда используют противоаллергические средства. Также врач может назначить витамины, успокоительные средства, физиопроцедуры.

Из физиотерапевтических процедур используют электросон, диадинамические токи паравертебрально, индуктотермию поясничной области. Наружно назначают противозудные взбалтываемые взвеси, кортикостероидные мази, 2–5% дегтярно-нафталанные мази. Прогноз для жизни благоприятный.

Как при любом хроническом процессе, КПЛ требует местной и системной терапии [15, 19].

Местно препаратами выбора являются кортикостероиды. Назначают

кортикостероиды I и II класса. При веррукозном процессе рекомендуются окклюзионные повязки с кортикостероидами II класса. Используется введение препаратов внутрь очагов, но данный метод следует применять только при очень стойких веррукозных бляшках.

Кортикостероиды эффективны при lichen planopilaris волосистой части головы, однако их следует наносить по периферии бляшки, а не в ее центре. Также препараты бетаметазона в форме пены очень подходят при данной локализации поражения.

Для очагов на слизистой оболочке, особенно если они эрозивные или изъязвлены, назначают пасты или гели с триамцинолоном, который улучшает состояние у 65% таких пациентов через 2 нед. Применение 0,025% флуоцинолона на основе 4% геля гидроксицеллюлозы в комбинации с гелем хлоргексидина и миконазола для противогрибкового эффекта улучшало состояние у 50% пациентов и служило профилактикой кандидоза полости рта.

Можно назначать полоскание полости рта в течение 5 мин с применением одной растворимой таблетки (500 мкг) препарата бетаметазона, изначально предназначенного для системного применения. Однако этот метод полоскания полезен только для очагов, эрозивных de novo, а не для очагов, которые подверглись эрозии вследствие травмы.

Флуоцинонид 0,025% 6 раз в день в течение 2 мес действует активно по сравнению с плацебо и без побочных эффектов. Бетаметазона валерат в форме аэрозоля применяли в течение 2 мес с хорошими результатами у 8 из 11 пациентов. Недавно установили, что 0,05% клобетазола пропионат более эффективен, чем 0,05% флуоцинонид.

Введение кортикостероидов внутрь очага применяли при плоском лишае слизистой оболочки полости рта. Предпочтительным препаратом является триамцинолона ацетонид, его назначают в дозе 5–10 мг/мл ежедневно или 2 раза в неделю в течение 3–4 нед [4, 18, 19].

Местно ретиноиды применяются при поражении полости рта. Фенретинид, например, давал отличные результаты при двукратном ежедневном применении, причем без местных или отдаленных побочных действий. Ретиноевая кислота 0,1%, третиноин 0,025% и 1% гель изотретиноина — все были эффек-

БАРЬЕСАН — принципиально новый подход к защите от солнца

URIAGE
EAU THERMALE

Уникальность новой солнцезащитной гаммы Дерматологических лабораторий Урьяж (Франция) — **БАРЬЕСАН** — состоит в том, что все средства, входящие в её состав, обладают очень высокой степенью защиты от солнечных лучей, имеют при этом всего лишь 3 фильтра и гарантируют не только высокую эффективность, но и крайне приятны в применении. Девиз гаммы БАРЬЕСАН — «Минимум фильтров — максимум эффективности и безопасности».

Во избежание проблем с фотосенсибилизацией и аллергическими реакциями разработчики лабораторий Урьяж исключили из формул потенциальные аллергены: октокрилен, циннаматы, парабены, спирты.

Благодаря мощному антирадикальному комплексу, состоящему из Витамин Е и С, усиленному Термальной водой УРЬЯЖ, новые средства БАРЬЕСАН обеспечивают защиту кожи от свободных радикалов, которые представляют собой реальную угрозу для клеток кожи и, особенно, для ДНК клеточных ядер.

Благодаря Акваспонжинам® (соединение полиолов, позволяющих удерживать воду в коже, и полидеценов, препятствующих испарению влаги с поверхности кожи) средства гаммы БАРЬЕСАН обеспечивают оптимальную гидратацию кожи в экстремальных условиях, увлажняя, смягчая кожу, а также восстанавливая её защитные функции.

В новую гамму солнцезащитных средств БАРЬЕСАН входят: **Крем SPF30, Спрей SPF30, Солнцезащитный стик SPF 30** для губ. **Крем** и **Молочко SPF 50+** предназначены для обладателей светлой, сверхчувствительной к солнцу кожи или при пребывании на солнце в экстремальных условиях (горы, тропики). **Крем SPF 50+ без ароматизаторов**, предназначен для людей, не переносящих ароматизаторы, а также для тех, кому «противопоказано» находиться на солнце по медицинским показаниям. Это фотодерматозы (заболевания, обостряющиеся под действием солнца), последствия дермоэстетических процедур (лазера, пилинга, дермабразии и т.п.).

Родителям маленьких детей следует обратить внимание на **Молочко** и **Спрей для детей SPF 50+**. Эти средства гипоаллерген-

ны, не содержат ароматизаторов и парабенов, поэтому подойдут даже самой чувствительной детской коже.

Особое место в гамме занимают средства дерматологической защиты от солнца для кожи со специфическими проблемами. Это прежде всего **Минеральный крем SPF 50+**. Особенностью крема является отсутствие химических фильтров. Защита от солнца обеспечивается только минеральными экранами, которые не впитываются в кожу и абсолютно безопасны. Экраны действуют как «зеркала», отражающие солнечные лучи. **Минеральный крем SPF 50+** рекомендован для защиты кожи лица и тела, не переносящей химические фильтры, сверхчувствительной и очень сухой. Это идеальная защита для беременных женщин, для детей и взрослых, страдающих атопическим дерматитом, с аллергичной и сверхреагирующей кожей. **Стик Экстра SPF 50+** разработан для защиты сверхчувствительных зон: губ, носа, скул, свежих рубцов, пигментных пятен.

Чтобы снять негативные последствия инсоляции и обеспечить комфорт, Дерматологические лаборатории Урьяж разработали **Успокаивающий спрей** и **Восстанавливающий бальзам после солнца**.

Гамма БАРЬЕСАН — это средства «нового поколения», для которых характерны дифференцированный подход к защите и регенерации кожи, высокая эффективность в сочетании с максимальной безопасностью и полноценным уходом за кожей, комфортные текстуры, приятные ароматы, простота и практичность в применении.



СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ

Дерматологические лаборатории Урьяж — Франция. Официальный дистрибьютор в России ООО «А-ФАРМ». Тел.: (495) 721 36 65, www.afarm.ru

тивны, однако менее, чем местное применение триамцинолона или флуциниона [19].

Системное лечение

Циклоспорин А (ЦиА) специфически нацелен на клеточно-опосредуемые реакции гиперчувствительности, и это препарат выбора при КПЛ. Начальная доза обычно составляет 5 мг/кг/сут. Ее снижают до 2 мг/кг/сут так скоро, как это возможно: схем с продолжительностью лечения более 6 мес следует избегать. Ежедневно следует контролировать артериальное давление, ежемесячно — функцию почек. Лучшим показанием для применения ЦиА является тяжелый эрозивный КПЛ.

Системные кортикостероиды могут применяться вместо ЦиА. Можно назначать преднизон в дозе 1 мг/кг/сут (или более низкую дозу). Дозу снижают в течение 1 мес. При отмене препарата может возникнуть эффект рикошета. Типично наблюдаются обычные побочные эффекты кортикостероидов.

При эрозивном КПЛ с хроническим активным гепатитом рекомендуется азатиоприн (50–100 мг/сут). Обычно нормализация уровней трансаминаз сопровождается улучшением очагов в полости рта. Однако если у пациента обнаружены антитела к вирусу гепатита С, следует избегать всех иммуносупрессивных воздействий, поскольку иммуносупрессивные препараты могут способствовать развитию рака печени.

Другие препараты, обладающие полезным действием для регрессии клинического процесса при КПЛ, включают Талидомид, гидроксихлорохин, ретиноиды и левамизол.

Гидроксихлорохин применяется в дозе 200–400 мг/сут в течение нескольких месяцев у пациентов, которые имеют очаги в полости рта. При анализе соотношения риска и пользы необходимо учитывать побочное действие на сетчатку глаза и тщательно его контролировать.

Для системного лечения КПЛ применяются ацитретин (0,25–0,75 мг/кг/сут) и изотретиноин (0,25–0,50 мг/кг/сут). Однако данные препараты нельзя назначать женщинам детородного возраста из-за их хорошо известной тератогенности [19].

При тяжелых формах эрозивного плоского лишая полости рта, которые не реагируют на традиционное лечение, может оказать положительное влияние

ПУВА-терапия (PUVA = Psoralens + UltraViolet A). Доза 0,6 мг/кг 8-метоксипсоралена назначается внутрь за 2 ч до облучения длинноволновым ультрафиолетовым светом. В одном исследовании облучение проводилось 12 раз с интервалом 2–3 дня при общей дозе 16,5 Дж/см². В другом исследовании провели 20 сеансов, по 3 в неделю, при общей кумулятивной дозе 35,9 Дж/см². После лечения клинические симптомы и эрозивные очаги исчезли. Побочные эффекты аналогичны наблюдаемым после ПУВА-терапии всего тела [16, 19].

Оценка эффективности лечения. При условии правильно подобранной терапии регресс патологического процесса наступает в течение 1–2 нед, высыпания исчезают через 1–1,5 мес. Клиническое излечение (выздоровление) характеризуется полным исчезновением папул, на месте которых остаются гиперпигментированные или депигментированные пятна. Последние могут оставаться на неопределенное время (от нескольких недель до нескольких месяцев). Эрозивно-язвенная, гипертрофическая и атрофическая формы красного плоского лишая обычно резистентны к терапии, и высыпания сохраняются на протяжении нескольких месяцев или даже лет.

Первичная профилактика заключается в санации очагов хронической инфекции, лечении психоневрологических расстройств; следует также избегать переутомлений, стрессов. Профилактика обострений: назначение водных процедур — ванн, душа (в остром периоде заболевания не рекомендуются), сероводородных и радоновых ванн; соблюдение диеты (исключение из рациона кофе, пряностей, шоколада, меда, алкоголя) [1, 10, 17, 19]. ■

Литература

1. Базыка Д. А., Базыка А. Д. Этиология, патогенез и терапия красного плоского лишая // Вестн. дерм. и вен. 1977, № 11, с. 58.
2. Гаджимурадов М. Н., Гунаева А. А. Атипичные формы красного плоского лишая: клинические проявления, дифференциальная диагностика и лечение // Клиническая дерматология и венерология. 2009, № 3, с. 85–80.
3. Дифференциальная диагностика кожных болезней. Под ред. Б. А. Беренбейна и А. А. Студницина. М., 1983. С. 269.
4. Корсунская И. М., Невозинская З. И., Захарова А. Б., Константинов Е. М., Андриускова Ю. А. Опыт терапии красного плоского лишая препаратом Глутоксим // Российский журнал кожных

- и венерических болезней. 2008, № 1, с. 44–46.
5. Максимовская А. Н., Царев В. Н., Гусейнова С. С. Бактериологическое обоснование лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта с использованием лазерного излучения. В кн.: Труды VI съезда Стоматологической ассоциации России. М., 2000, с. 275–277.
6. Манухина О. Н. Клиническое течение красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта на фоне снижения функциональной активности щитовидной железы. М.: Наука практика, 1998. С. 145–147.
7. Машикллейсон А. Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Медицина 1963. С. 188.
8. Пашков Б. М. Поражения слизистой оболочки полости рта при кожных и венерических заболеваниях. М.: Медицина 1963. С. 182.
9. Петрова Л. В. Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта // Рос. журн. кожн.-вен. бол. 2002; 3: 28–31.
10. Потоцкий И. И. Справочник дерматовенеролога. Киев, 1985. С. 88.
11. Рабинович О. Ф. Иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта (клиника, диагностика, лечение). Дисс. д-ра мед. наук. М., 2001, 190 с.
12. Райхлин А. Н. Субклеточные механизмы развития красного плоского лишая слизистой оболочки рта и его лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986.
13. Слесаренко Н. А. Красный плоский лишай (современные иммунологические и биохимические аспекты) и методы патогенетической терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995.
14. Спицына В. И. Патогенез иммунодефицита у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта // Российский стоматологический журнал. 2002, № 3, с. 30–34.
15. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение. М.: «МЕДпресс-информ», 2008. 672 с.: ил.
16. Файзулин Р. А. Применение димочифона и селективной фототерапии больных красным плоским лишаем с учетом иммунологических показателей крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 21 с.
17. Федоров С. М., Селицкий Г. Д., Тимошин Г. Г. Красный плоский лишай // Кожные болезни. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1997. С. 67–69.
18. Хамаганова И. В. Адвантан (метилпреднизолон ацепонат) в комплексном лечении красного плоского лишая // Вестник дерматологии и венерологии. 2004, № 3.
19. Rebora A. Плоский лишай. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. Под ред. А. Д. Кацамба, Т. М. Лотти. М.: «МЕДпресс-информ», 2008. С. 371–374.

ОНИХОМИКОЗЫ

Е. И. Касихина, кандидат медицинских наук, доцент

А. Б. Яковлев, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: онихомикоз, инфекционное заболевание, ассоциация возбудителей, грибковые поражения ногтей, стадии микоза, гиперкератоз, деформация ногтевой пластинки, онихолизис, атрофия ногтя, дерматомицеты, рубромикоз, ониходистрофия.

Онихомикоз (греч. *ονυχ*, *onychos* — ноготь, *μυkes* — гриб) — инфекционное поражение ногтевой пластинки, вызываемое патогенными или условно-патогенными грибами [1, 3, 8].

Этиология онихомикозов стоп (по данным зарубежной литературы) [11, 16]:

- 1) дерматомицеты рода *Trichophyton* — 76,9–91,3%;
- 2) *Candida albicans* — 0,7–8,3%;
- 3) плесени недерматомицетные — 8–14% (*Scopulariopsis*, *Scytalidium*, *Acremonium*, *Fusarium*);
- 4) прочие — 0,5%.

Этиология онихомикозов кистей:

- 1) дерматомицеты — 36,4%;
- 2) *Candida* spp. — 44,5%;
- 3) плесени — 16,5%;
- 4) прочие — 0,4%.

Частота ассоциаций возбудителей онихомикоза стоп [11, 16]:

- 1) два вида дерматомицетов — 38,1%;
- 2) дерматомицет + дрожжи — 13,5%;
- 3) дерматомицет + плесень — 12,3%;
- 4) дрожжи + плесень — 11,2%;
- 5) сочетание трех и более видов грибов — 8–10%.

Поражение ногтя одним видом гриба встречается в 75% случаев, двумя видами — в 15,8%, тремя видами — в 8,6%.

Клинически онихомикоз представлен следующими типами поражений, которые являются также и стадиями процесса [1, 3, 8]:

- 1) **краевое поражение** — самая ранняя стадия микоза при экзогенном заражении, когда имеются едва заметные поражения ногтей в области свободного края в виде узких желто-серых полосок и отдельных узур;
- 2) **нормотрофический тип** (рис. 1, 3) — представляется в виде полос и «секторов» поражения ногтевых пластинок без их утолщения и подногтевого гиперкератоза, с выраженной ломко-

стью, желто-серым цветом, иногда с онихолизисом, серозным отделяемым из-под ногтя. При поражении ногтя со свободного края говорят о дистальной форме поражения, при локализации в боковых отделах ногтевой пластинки — о латеральной;

- 3) **гипертрофический тип** (рис. 5) — возникает при длительном существовании нелеченного или плохо леченного онихомикоза; гипертрофируется в начале не сама ногтевая пластинка, а развивается подногтевой гиперкератоз (онихауксис); утолщение самого ногтя свидетельствует о многолетнем течении онихомикоза. В таких случаях утолщение ногтя может сохраняться еще в течение 1,5–2 лет после завершения полноценного лечения, элиминации грибов и разрешения подногтевого гиперкератоза; в пределах этого типа поражения мы можем наблюдать варианты: а) дистальный, с локализацией гиперкератоза только под свободным краем, б) латеральный, когда гиперкератоз распределяется по бокам ногтевого ложа, приводя к сильной деформации ногтевой пластинки, в) тотальный, с равномерным распределением роговых масс по всему ложу;

- 4) **белая поверхностная форма** с ее проксимальным, дистальным и смешанным вариантами — является свидетельством быстрого прогрессирования онихомикоза; она может появиться и после относительно успешного лечения онихомикоза системными препаратами, когда эффект в целом был получен, но курсовая доза антимикотика оказалась недостаточной. Кроме этого, белая поверхностная форма встречается при поражении ногтей грибами *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*, недерматомицетными плесеньями родов *Fusarium*, *Acremonium* (рис. 3, 8);

- 5) по-видимому, целесообразно выделять так называемый **проксимально-деформирующий тип** поражения ногтя, который часто наблюдается при кандидозной онихии: это поражение харак-



Рис. 1. Дистально-латеральный нормотрофический онихомикоз



Рис. 2. Онихолизис при нормотрофическом типе поражения



Рис. 3. Нормотрофический онихомикоз и тотальная лейконихия

теризуется волнообразной деформацией ногтевой пластинки, иногда по типу «стиральной доски»; при этом цвет ногтя на ранних стадиях почти не меняется (рис. 4);

- 6) **онихолизический тип** поражения ногтя, вероятно, не следует выделять в самостоятельный, так как онихолизис, как симптом, может наблюдаться и при нормотрофическом, и при гипертрофическом типе поражения;



Рис. 4. Онихомикоз различной этиологии у одной больной: на одном пальце недерматомицетный (белая поверхностная форма), на другом — проксимальный кандидозный с паронихией



Рис. 5. Гипертрофический онихомикоз



Рис. 6. Псевдомонадная онихия



Рис. 7. Онихомикоз у больной псориазом



Рис. 8. Недерматомицетный онихомикоз, белая поверхностная форма

эпидермиса гистологи всегда понимали истончение его слоев. На фоне такого процесса на коже, например, уменьшаются в количестве и истончаются волосы (другой придаток кожи).

Атрофия и онихолизис — не являются синонимами. Вероятно, под атрофическим типом поражения ногтя следует понимать его истончение и нарушение роста. По изначальной причине, вызывающей атрофию, такое поражение следует разделить на две категории: 1) вторично-атрофический тип изменения ногтевой пластинки, возникающий в результате частых и длительных механических чисток ногтя (то есть как следствие желания больного избавиться от гриба); 2) первично-атрофический тип, возникающий непосредственно как проявление грибкового поражения — по нашему мнению, встречается редко.

Ногтевые пластины у детей, как правило, изменяются вторично на фоне течения микотического процесса на коже стоп или кистей. Поражение ногтей протекает по нормотрофическому и атрофическому типам [14]. При нормотрофическом типе, то есть при нормальной толщине и конфигурации, ногти приобретают вид дистрофических. Они теряют свой обычный розовый цвет и блеск, становятся тусклыми, исчерченными, беловато-желтыми. На поверхности ногтей может появиться муковидное шелушение, более заметное вблизи луночки ногтя. При инфекции *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* возможно поражение по типу микотической лейконихии: первоначально появляются точечные опалово-белые пятна, которые, постепенно сливаясь, могут захватывать всю площадь ногтя. Среди детей частота встречаемости онихомикозов дерматомицетной этиологии составляет не более 15% [8, 13].

В других случаях ногти изменяются по атрофическому, чаще онихолитическому, типу. При этом дистальные части ногтей отделяются от ногтевого ложа с одного или обоих боковых краев и укорачиваются в дистально-проксимальном направлении, так как ломаются или стачиваются

ся. При отделении ногтевой пластинки с одного или обоих боковых краев ногти приобретают клювовидную или конусовидную форму. Редкой формой дистально-латерального микоза является бороздчатое поражение ногтевой пластинки. В этих случаях в толще ногтя, начиная от бокового края, появляются поперечные желтовато-коричневые борозды, доходящие до середины ногтя или другого края. Борозды представляют своеобразные «туннели», прокладываемые дерматофитами в толще ногтя. В отличие от взрослых у детей редко встречается гипертрофический и проксимальный типы поражения ногтей.

При длительном отсутствии лечения онихомикоза стоп повышается вероятность поражения кожи и ногтей кистей, а также генерализации грибковой инфекции, когда процесс распространяется на кожу туловища, крупных складок, ягодиц, конечностей, шеи, лица. Этому способствуют сопутствующая органная патология, сахарный диабет, другие эндокринные нарушения (патология щитовидной железы) и т.д. [5].

Диагностика онихомикоза

Клинический диагноз микоза ногтей, как любое инфекционное заболевание, должен быть подтвержден обнаружением возбудителя в очаге поражения.

Первым этапом исследования является метод микроскопии патологического материала после его просветления щелочью (чаще это 10% КОН или NaOH). С помощью этой методики можно сделать заключение о наличии или отсутствии гриба. Квалифицированный лаборант может также различить в препарате дерматомицет, дрожжевой и дрожжеподобный грибок, недерматомицетную плесень. Взятие материала для подтверждения онихомикоза следует осуществлять из трех областей: поверхность ногтя, область гипонихия и подногтевая зона (со стороны свободного края), сама ногтевая пластинка [6, 11].

Существуют различные лабораторные модификации КОН-теста, позволяющие «читать препарат» после экспозиции в щелочи в течение от 15 минут (роговые чешуйки) до 24 часов (фрагменты ногтя).

Обнаружение в препарате дерматомицета или дрожжеподобного гриба при наличии соответствующей клинической картины можно считать подтверждением диагноза онихомикоза. Обнаружение недерматомицетной плесени (чаще это роды грибов *Acremonium*, *Scytalidium*, *Scopulariopsis*, *Fusarium* и проч.) еще не является подтверждением диагноза недерматомицетного онихомикоза из-за высокой вероятности загрязнения препарата [6, 11]. При подозрении на недерматомицетный

7) выделение **атрофического типа** онихомикоза, по-видимому, наиболее diskutabelно. А.М.Ариевич (1976) под атрофией ногтя понимал именно онихолизис [1]. Но, как мы уже отметили, этот симптом может наблюдаться и при других типах поражения ногтя и его аппарата (рис. 2). Под атрофией

микоз ногтей следует выполнить повторное взятие материала и посев. Получение при повторных микроскопиях сходной микроскопической картины может служить подтверждением, что именно обнаруженный микромицет является возбудителем.

Посев позволит идентифицировать микромицет до биологического вида. Однако чувствительность культуральной диагностики (посева) в целом невелика и составляет от 38% до 50%. Кроме того, недостатком метода является долгое ожидание результата: колония гриба обычно растет 7–10 дней.

Критерии постановки диагноза недерматомицетного онихомикоза (без повторных заборов материала) [9–11]:

1. Есть гифы при прямой микроскопии.
2. Нет роста дерматомицета.
3. Рост одного и того же микромицета в 5 из 20 фрагментов ногтя.

Контаминация или инфекция (Ю. В. Сергеев, 2008):

- 1) Аэрогенная контаминация в лаборатории:
 - следует знать перечень аэрогенных контаминантов;
 - характерен повсеместный рост или рост, не приуроченный к месту инокуляции.
- 2) Контаминация материала — источниками могут быть:
 - споры грибов, случайно попадающие под ногти;
 - коменсалы кожи человека;
 - виды грибов, сапрофитирующие на коже обуви.
- 3) Вторичная инфекция или сапрофитирование:
 - заселение уже поврежденного ногтя видами, не способными к самостоятельной его инвазии;
 - различить первичное и вторичное инфицирование ногтей на современном уровне знаний не представляется возможным.
- 4) Первичная инфекция: включает все случаи недерматомицетного микоза, в отсутствие дерматомицетов обнаруживаются *Scytalidium* spp., *Onychocola canadensis*. Те же грибы выявляются и контаминантами материала или культур.

С начала XXI века происходит внедрение в практику полимеразной цепной реакции — молекулярно-генетического метода, позволяющего быстро, в течение 24 часов, установить вид обнаруженного микромицета [9].

Дифференциальный диагноз

Чаще всего возбудителем онихомикоза на Евразийском континенте

является *Trichophyton rubrum* (до 80% случаев). Микоз, вызванный этим грибом (рубромикоз), следует дифференцировать от других эпидермо-дермальных микозов, в первую очередь от так называемой эпидермофитии стоп, вызванной грибом *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (чаще дает белую поверхностную форму), трихофитии ногтей (всегда с поражением гладкой или волосистой кожи), кандидозной онихии (почти исключительно на руках, по проксимальному типу, с деформацией без гипертрофии). Онихобактериоз бывает чаще представлен псевдомонадной онихией, вызываемой синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*), иногда в комбинации с протеем (рис. 6): пораженный сектор ногтя отстает от ложа (онихолизис), становится ярко-зеленого цвета (примесь черного оттенка свидетельствует о присоединении протей) [2, 3].

В ряде случаев сложно бывает дифференцировать онихомикоз от ониходистрофии неинфекционной этиологии (псориаз, особенно пустулезный, красный плоский лишай, акродерматит энтеропатический и др.). Поражение ногтя, возникшее однажды на фоне какого-либо хронического дерматоза, например псориаза, в дальнейшем часто осложняется вторичным присоединением микотической инфекции (рис. 7). При этом недерматомицетные возбудители — плесневые и дрожжеподобные — обнаруживаются чаще, чем в среднем по популяции [2, 3, 11].

У детей наиболее полиморфным по клинической картине является микоз стоп, вызванный красным трихофитом. В практике чаще наблюдаются сквамозно-кератотическая или дисгидротическая формы микозов стоп. Инфекция *Tr. rubrum* также способствует возникновению подошвенных бородавок, которые у таких детей регистрируются в 4 раза чаще, чем в популяции [13]. Онихомикоз у ребенка в большинстве случаев сопровождается активным процессом и на коже стоп [15].

Лечение

При лечении нормотрофического типа поражение ногтей с применением системной терапии глубоких косметических чисток ногтя обычно не требуется, и в ряде случаев можно ограничиться однократной глубокой подрезкой.

При гипертрофическом типе поражения косметические чистки ногтей обязательны, и их проведением должен заниматься специально обученный медицинский работник. Чистка выполняется после предварительного наложе-

ния на пораженный ноготь специальной мази с 40% мочевиной с целью размягчения ногтевой пластинки. В аптеках имеются и официальные мази, рассчитанные на применение больным самостоятельно. В некоторых аптеках можно еще заказать и магистральную пропись лекарственного средства [4]:

Rp.: Urae 35,0;
Ac. salicylici 3,0;
Ol. Ricini 10,0;
Cerae albae 7,0;
But. Cacao 10,0;
Lanolini 20,0;
Vaselini 15,0;
M.D.S.: Мочевинный пластырь 35%.

После удаления таким способом пораженной ногтевой пластики и подногтевого гиперкератоза проводятся смазывания ногтевых лож йодной-уксусным раствором (см. пропись ниже), растворами Нитрофунгина, Сангвиритрина, нафтифина, бифоназола [7]:

Rp.: Jodi puri 1,5;
Sol. Ac. acetici 40% — 20 ml;
Sp. vini 96%;
Sol. Dimexidi 90% ana 10 ml;
Glycerini 8,5;
M.D.S.: Для ногтевых лож.

Эти прописи следует комбинировать с одним из современных противогрибковых кремов, до отрастания нового ногтя.

Для лечения онихомикоза можно применять и специальные лаки. Однако при назначении монотерапии лаком аморолфина или циклопироксоламина необходимо учитывать следующие условия: 1) давность заболевания не превышает 1 год; 2) отсутствует гипертрофический тип поражения; 3) площадь поражения ногтя не превышает 1/3. Лак аморолфина наносят на поверхность пораженного ногтя в течение первого месяца 2 раза в неделю, а со второго месяца — 1 раз в неделю. Лак циклопироксоламина наносят на ноготь постоянно 2–3 раза в неделю. Продолжительность лечения лаком составляет от 4 до 6 месяцев [5, 7].

Если у больного имеются в наличии все перечисленные признаки, наружное лечение следует сочетать с системной терапией, применением антимикотика внутрь [7].

Препараты тербинафина в таблетках по 250 мг/сут принимают по непрерывной методике: ежедневно, в одно и то же время дня, чаще после еды, хотя в данном случае последнее не столь существенно. Продолжительность приема тербинафина составляет от 84 до 120 дней. Тербинафин показан для лечения дерматомицетного онихомикоза. Тербинафин разрешен к применению с 2-летнего возраста [7, 15].

Препараты итраконазола применяются по схеме «пульс-терапии»: по 200 мг (2 капсулы) 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов, строго после еды, запивая кислым соком для повышения биодоступности. Продолжительность каждого такого цикла — 7 дней. Затем делается перерыв на 21 день, после чего такой же 7-дневный цикл повторяют. Обычно для лечения изолированного онихомикоза кистей требуется 2–3 цикла, стоп — 4–5 циклов. Препараты итраконазола показаны в первую очередь для лечения недерматомицетного или дрожжевого онихомикоза.

Для лечения изолированного кандидозного онихомикоза кистей можно применять препараты флуконазола: капсулы по 150 мг принимают 1–2 раза в неделю в течение 6–8 недель.

С системной терапией онихомикоза хорошо сочетаются лаки. В этом случае их назначают после получения больным 2/3 курсовой дозы системного антимикотика, на отрастающую ногтевую пластинку.

После окончательного отрастания ногтевой пластинки нередко остаются проявления ониходистрофии разной степени выраженности. Чаще всего наблюдаются склеронихия, онихомалиция, дистрофия по типу реек крыши, тотальная лейконихия. Продолжительность существования такой ониходистрофии различна, но, как правило, составляет не менее 1–1,5 лет. При давности заболевания свыше 5 лет и массивном подногтевом гиперкератозе ониходистрофия может оказаться стойкой.

Контроль излеченности в отношении микотического процесса осуществляется в течение 1 года после завершения системной терапии. Микроскопическое исследование на грибы следует проводить не реже 1 раза в 3 месяца, а в течение 2–3 месяцев непосредственно после завершения системной терапии — ежемесячно. Если через 12 недель после завершения системной терапии грибы продолжают обнаруживаться при микроскопии, то велика вероятность неуспеха лечения [7, 12]. В этом случае больного следует готовить на повторный курс системной терапии. Этот курс следует провести не ранее чем через 5–6 месяцев после основного. Таким образом, через 3 месяца после окончания курса системной терапии мы оцениваем вероятность неуспеха, продолжаем лечение наружными средствами еще 2 месяца, в течение которых больной повторно обследуется, как перед основным курсом системной терапии (общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование, УЗИ органов брюшной полости и почек). По истечении этих двух месяцев снова

осуществляется клинико-лабораторный контроль излеченности.

При обнаружении мицелия патогенных грибов и наличии соответствующей клинической симптоматики принимается решение о повторном курсе системной терапии. Дозы лекарственного препарата и продолжительность повторного курса не отличаются от таковых при основном. Мы рекомендуем применять для повторных курсов лечения препараты другой химической группы, если основной курс проводился препаратами тербинафина, то для повторного курса следует использовать препараты итраконазола и т.д.

Помимо явлений ониходистрофии нередко наблюдается так называемый синдром «занозы». На ногтевой пластинке появляются красноватые или коричневые продольные бороздки, которые на самом деле являются сосудами гребешков ногтевого ложа. В целом этот синдром является проявлением микроангиопатии и возникает при наличии у больного сопутствующей соматической патологии (заболевание щитовидной железы, сахарный диабет, синдром Рейно), а также если больной получает препараты по поводу ишемической болезни сердца или гипертонической болезни (атенолол, эналаприл, нифедипин (и другие блокаторы кальциевых каналов), изосорбида динитрат).

Появление синдрома «занозы» является показанием для проведения исследования протромбинового времени, времени свертывания крови по Сухареву, тромбоцитов в периферической крови. Из лекарственных препаратов таким больным показаны Тромбо АСС и Трентал (пентоксифиллин).

Несколько слов о назначении так называемых гепатопротекторов (Карсил, Эссенциале и др.). Их назначение лучше осуществлять либо до планируемого курса системных антимикотиков, либо после. Нет единого мнения по поводу назначения гепатопротектора одновременно с системным антимикотиком, и целесообразность такой комбинации признается не всеми, так как, по мнению ряда гастроэнтерологов, приводит к излишней полипрагмазии и дополнительной нагрузке на печень.

Свои особенности имеются в подходах к лечению онихомикозов у маленьких пациентов. У детей до трех лет предпочтительно наружное лечение онихомикоза топическими антимикотиками (изоконазол, клотримазол, эконазол, разрешенными к применению у детей с первых месяцев жизни). Детям до года противопоказано применение препаратов йода, так как повышение в плазме

уровня йодидов приводит к дисфункции щитовидной железы [15]. Применение лаков для ногтей, содержащих 8% циклопирокс и 5% аморолфин, рекомендуется с 12 лет. Использование лаков у детей младшего возраста возможно только по строгим показаниям [12].

С 2-летнего возраста для лечения торпидного процесса, вызванного дерматофитами, рекомендуется системное применение препаратов тербинафина. Суточная доза назначается с учетом массы ребенка и дается в 2 приема в связи с более быстрым метаболизмом препарата, чем у взрослых. Тербинафин не оказывает отрицательного влияния на эндокринные органы, а также не влияет на гемостаз, фагоцитоз и метаболическую активность лейкоцитов. У подростков (с 12 лет) возможно системное применение итраконазола. Если микозы стоп возникают на фоне сухости кожи при атопии, ихтиозе и других состояниях, целесообразно применение препаратов ретинола в возрастных дозировках трехнедельными курсами. ■

Литература

1. Ариевич А. М., Шецирули Л. Т. Патология ногтей. Тбилиси, 1976. 294 с.
2. Кашкин П. Н., Шеклаков Н. Д. Руководство по медицинской микологии. М., 1978. 328 с.
3. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей в 2 т. / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1, 720 с. Т. 2, 928 с.
4. Короткий Н. Г., Тихомиров А. А., Сидоренко О. А. Современная наружная и физиотерапия дерматозов / Под ред. проф. Н. Г. Короткого. 2-е изд. М.: Экзамен, 2007. 704 с.
5. Лещенко В. М. Грибковые заболевания кожи. В кн.: Кожные и венерические болезни (руководство для врачей). Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. М., 1999. Т. 1. С. 257–311.
6. Лещенко В. М. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний. М., 1982. 142 с.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук-во для практ. врачей / Под общ. ред. А. А. Кубановой, В. И. Кисининой. М.: Литера, 2005. С. 312–346.
8. Рукавишников В. М. Микозы стоп. М., 2003. 330 с.
9. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов / Под ред. А. Ю. Сергеева. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. 154 с.
10. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов. Пер. с англ. М.: Мир, 2001. 468 с.
11. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции (руководство для врачей). М., 2003. 185–193.
12. Сергеев Ю. В., Шнигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. М.: Медицина для всех, 2003. 200 с.
13. Скрипкин Ю. К., Зверькова Ф. А., Шарпова Г. Я., Студницин А. А. Рук-во по детской дерматовенерологии. Л., 1983. С. 116–151.
14. Суворова К. Н., Кукин В. Т., Рукавишников В. М. Детская дерматовенерология: Руководство для врачей-курсантов последипломного образования. Казань, 1996. С. 192–312.
15. Cohen B. A. Pediatric Dermatology. 3d Ed. Elsevier, 2005. P. 27.
16. Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal infection: Diagnosis and Management. 2nd ed. Blackwell Science Ltd., 1997. 249 p.

Эпидермодермальные микозы кожи в практике дерматолога

А. Б. Яковлев, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: поверхностный микоз, грибковая патология, эпидермофития, руброфития, локализация очага поражения, мицелий патогенного гриба, высыпание, зуд, шелушение, эритема, наружная терапия.

Эпидермофития паховая (синоним: «окаймленная экзема», истинная эпидермофития) — микоз, вызываемый грибом *Epidermophyton floccosum* (хлопьевидный эпидермофитон). Термин «эпидермофития» оправдан, в строгом смысле, по отношению только к этой нозологии.

Доля этого гриба в спектре грибковой патологии в настоящее время невелика — не более 1,2–1,8%. Несколько чаще болеют мужчины. Большинство первичных диагнозов эпидермофитии при дальнейшем культуральном исследовании оказывалось рубромикозом и сочеталось с онихомикозом [1, 4].

Заражение этим грибом чаще происходит опосредованно, через предметы, бывшие в употреблении у больного (в банях, душевых и т. п.).

Клиника. Типичная локализация очагов поражения — кожа крупных складок (паховых, под грудными железами, межъягодичной). Сформированный очаг может содержать пятнистые, папулезные, везикулезные, пустулезные элементы, т. е. имеет место истинный полиморфизм элементов в пределах очага, окаймленного сплошным слегка отечным периферическим валиком. Степень выраженности аллергической реакции на присутствие гриба характеризуется вышеперечисленной последовательностью первичных элементов: от наименьшей при преобладании пятен до максимальной — при обильной везикуляции, мокнущи и эрозиях.

В центре может начинаться разрешение патологического процесса, а по периферии еще сохраняются острые явления. Субъективно отмечается довольно интенсивный зуд [1, 7].

Диагностика. В соскобах, как правило, легко обнаруживается мицелий патоген-

ного гриба, за исключением случаев, когда материал бывает взят из очага с выраженным экссудативным компонентом и мокнутием: в этом случае с обнаружением гриба возникают трудности, что отмечает большинство лаборантов. Это правило касается и микозов стоп, вызываемых другими грибами [3, 7].

Дифференцировать паховую эпидермофитию следует прежде всего от кандидоза крупных складок, который развивается у тучных лиц, страдающих сахарным диабетом; у детей паховую эпидермофитию может имитировать пеленочный дерматит, который также по сути является кандидозом крупных складок. Эритразма редко дает столь выраженные воспалительные явления, в лучах лампы Вуда можно наблюдать «красивое» кораллово-красное свечение. Экзема, в том числе себорейная, при локализации в крупных складках иногда формирует очаги, сходные с паховой эпидермофитией [1, 2, 7]. Рубромикоз отличается от паховой эпидермофитии наличием прерывистого периферического валика (Н.С. Потекаев и соавт., 1972).

Эпидермофития стоп — хронически протекающее грибковое заболевание. Очаги локализуются на коже свода и межпальцевых складок стоп, часто поражаются ногтевые пластинки.

Возбудитель — *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale*. На долю *Trichophyton interdigitale* приходится 5–10% от числа всех возбудителей микозов стоп в городах и 40–50% — в сельской местности [10].

Клиническая картина. Инкубационный период точно не установлен. Выделяют несколько форм микоза: сквамозную, интертригинозную, дисгидротическую, острую (описана О.Н. Подвысоцкой в 1937 г.) и онихомикоз. Возможны вторичные высыпания на коже — эпидермофитиды (микиды), связанные с аллергическими свойствами гриба [2, 7].

Сквамозная форма проявляется шелушением кожи свода стоп, иногда на гиперемизированном фоне. Процесс может распространиться на боковые и сгибательные поверхности пальцев стоп. При сквамозно-гиперкератотической разновидности эпидермофитии стоп могут образовываться участки диффузного утолщения кожи по типу оомозелости, с пластинчатым шелушением. При стертых формах субъективные ощущения отсутствуют.

Интертригинозная форма начинается с малозаметного шелушения кожи в третьих или четвертых межпальцевых складках стоп. Затем процесс приобретает вид опрелости с трещиной в глубине складки, окруженной отслаивающимся, белесоватого цвета роговым слоем эпидермиса, сопровождается зудом, иногда жжением. При продолжительной ходьбе трещины могут трансформироваться в эрозии с мокнущей поверхностью. За счет присоединения пиококковой и дрожжевой флоры развиваются гиперемия, отечность кожи, усиливается зуд, появляется болезненность. Течение хроническое, обострения наблюдаются в летнее время года [7].

Дисгидротическая форма характеризуется наличием на сводах, нижебоковой поверхности и на соприкасающихся поверхностях пальцев стоп пузырьков с толстой роговой покрывкой, прозрачным или опалесцирующим содержимым («саговые зерна»). Пузыри располагаются обычно группами, склонными к слиянию, образованию многокамерных, иногда крупных пузырей с напряженной покрывкой. После их вскрытия образуются эрозии, окруженные периферическим валиком отслаивающегося эпидермиса. Содержимое пузырьков (пузырей) может быть гнойным, если присоединяется пиококковая инфекция. У некоторых больных возникают лимфангит, лимфаденит, сопровождающиеся болезненностью,



Рис. 1. Микоз кожи груди



Рис. 2. Микоз кожи голени



Рис. 3. Микоз кожи туловища

общим недомоганием, повышением температуры тела.

Острая эпидермофития возникает вследствие резкого обострения дисгидротической и интертригинозной форм. Для нее характерно высыпание большого количества везикулезно-буллезных элементов на фоне отека кожи, иногда значительного; высыпания могут сопровождаться лимфаденитом, лимфангитом, повышением температуры, присоединением пиодермических осложнений, нарушением трудоспособности [2, 7, 8].

Поражение ногтей, чаще 1-го и 5-го пальцев обеих стоп, встречается в 20–25% случаев: ногти утолщенные, желто-серые, но, в отличие от рубромикоза ногтей, их разрыхление и ломкость развиваются медленнее. В начальных стадиях онихомикоза, обусловленного интердигитальным трихофитом, характерны поражения ногтей пластины в виде полос охряно-желтого цвета.

Более чем у 2/3 больных эпидермофитией стоп заболевание протекает с миксидами — токсико-аллергическими высыпаниями на участках, как граничащих с очагом поражения, так и отдаленных, что также отличает этот микоз от рубромикоза, для которого в целом аллергические реакции и экссудативный компонент гораздо менее характерны. Объясняется это, очевидно, антигенным составом клеточной стенки интердигитального трихофитона, на присутствие которого развивается бурная реакция.

Для детей особенно характерно состояние, именуемое в литературе экземой О. Н. Подвысоцкой: после проведения полноценного противогрибкового лечения и ликвидации экссудативных проявлений микоза процесс вдруг обостряется с новой силой. При этом элементы гриба в очагах не обнаруживаются. Быстро присоединяются пиодермические осложнения.

Диагностика. Ведущая роль в установлении диагноза в остром периоде

принадлежит клинической симптоматике, поскольку из экссудативных очагов гриба можно обнаружить не всегда. После ликвидации воспаления диагноз в некоторых случаях подтверждается обнаружением гриба из сухих гиперкератотических участков.

Дифференциальный диагноз. Дисгидротическую форму микоза следует дифференцировать от рубромикоза (рис. 1), истинной эпидермофитии, поверхностной пиодермии, контактного дерматита; интертригинозную форму — от кандидоза, опрелости [3, 5].

Рубромикоз (синоним: руброфития) — микоз кожи и ногтей, обусловленный красным трихофитом (*Trichophyton rubrum*). Красным гриб назван из-за своей способности откладывать красный пигмент в основании колонии при выращивании на питательной среде Сабуро. Это склонное к обострениям и хроническому течению грибковое заболевание с преимущественной локализацией очагов на коже стоп, частым поражением ногтевых пластинок пальцев стоп и кистей, крупных складок, кожи туловища и конечностей, реже — лица, шеи и волосистой части головы [2, 7, 8].

Болеют только люди, гриб является истинным антропофилом [5]. Заражение происходит при длительном общении с больным руброфитией и пользовании различными вещами больного (мочалка, пемза, ножницы, обувь и др.; при посещении бань, душевых, бассейна, где на полу, ковриках, лавочках, настилах, в сточных водах могут длительно сохраняться инфицированные грибом чешуйки кожи и частицы разрушенных ногтей). Руброфитию часто называют семейной инфекцией.

В России более 5 млн больных этим микозом (Ю. В. Сергеев, 2008). Онихомикоз составляет более 24% всей посещаемости врача-миколога. Интенсивный показатель роста онихомикоза — около 5% в год.

Основным источником заражения является семья!

Инкубационный период не установлен. Развитию микоза способствуют различные экзогенные (повышенная потливость или чрезмерная сухость кожи стоп, травмирование их обувью, несоблюдение правил гигиены) и эндогенные (эндокринопатии, иммунодефицитное состояние, обменные нарушения, снижение естественной сопротивляемости организма за счет применения кортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков и др.) факторы [9].

Клиника. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой [2, 7, 10].

По локализации различают рубромикоз гладкой кожи, ладоней и подошв, ногтей.

На гладкой коже заболевание существует в двух формах — эритемато-сквамозной, фолликулярно-узловой. Эритемато-сквамозная форма характеризуется формированием на коже крупных очагов, состоящих из пятнистых, папулезных и везикулезных (редко пиодермических) элементов, а также чешуек, корочек, иногда эскориаций. В центре длительно существующих очагов иногда наблюдается спонтанное разрешение процесса появления участков атрофии, телеангиэктазий, что придает очагу пойкилодермический вид (рис. 2). По периферии имеется прерывистый валик из папул, везикул и корочек. Появление разлитой эритемы в пределах очагов поражения — клинический признак длительного лечения кортикостероидными мазями; эритема развивается даже в том случае, если эти мази содержали противогрибковую добавку.

Фолликулярно-узловая форма по сути представляет собой трихофитиновую гранулему (гумма Майокки). Это форма обычно характеризует длительное существование предыдущей формы без лечения. Процесс развивается в дерме, в глубине волосных фол-

ликулов и напоминает зоонозную трихофитию в стадии инфильтрации (формально рубромикоз — та же трихофития, так как вызывается грибами рода *Trichophyton*) [5, 9].

Микоз стоп и кистей бывает представлен следующими формами: интертригинозная — характеризуется трещинами, мацерацией эпидермиса, единичными везикуляциями в межпальцевых складках стоп, чаще между 4-м и 5-м пальцами, на кистях встречается редко; сквамозная — наиболее часто, как правило, сопровождается онихомикозом, представлена гиперкератозом ладоней и подошв со своеобразным усилением кожного рисунка, углублением борозд и «присыпанностью» этих борозд «мукой» (муковидное шелушение); при присоединении экссудативного компонента шелушение приобретает пластинчатый характер; дисгидротическая — напоминает таковую при поражении интердигитальным трихофитом: участки «сухого» микоза чередуются с везикуляциями, иногда с пустулами, больных беспокоит сильный зуд [10].

Дифференциальный диагноз. Другие эпидермодермальные микозы (эпидермофития паховая), трихофития (рис. 3), кандидоз крупных складок, псориаз; онихомикоз следует дифференцировать с поражением, вызванным другими грибами (кандидозная онихия, плесневой микоз), синегнойной палочкой, а также с ониходистрофиями неинфекционной этиологии (псориаз, особенно пустулезный, красный плоский лишай, акродерматит энтеропатический и др.).

Лечение поверхностных микозов

В этой статье мы рассмотрим только принципы наружной терапии поверхностных микозов.

При острых воспалительных явлениях назначают примочки из 1–2% раствора резорцина, 0,1% раствора этакридина лактата, 0,05–0,1% раствора хлоргексидина биглюконата, раствора перманганата калия 1:6000–1:8000. Покрышку пузырьков (пузырей) прокалывают иглой (но не срезают ножницами!) с соблюдением правил асептики. Для ликвидации острейших воспалительных явлений можно применять аэрозоли, содержащие кортикостероиды и антибиотики. В дальнейшем применяют растворы анилиновых красителей, пасты и мази с антимикотиками (дегтя 2–3%, серы 3–10%, салициловой кислоты 2–3%, настойки йода 2%), патентованные антимикотические препараты нафтифина, тербинафина, окси-

коназола, кетоконазола, бифоназола и др. Необходимо назначать также (особенно при наличии микидов) десенсибилизирующие средства и антигистаминные препараты, иногда седативные средства. В случае присоединения вторичной пиококковой инфекции показаны кратковременные курсы антибиотиков широкого спектра действия [4–6].

При эритемато-сквамозной форме микоза на гладкой коже лечение рекомендуется начать с противовоспалительных препаратов (Микозолон), 2% борно-дегтярной пасты, пасты АСД. После стихания острых явлений можно подключить препараты с мягким дезинфицирующим и не раздражающим кожу действием (Фукоцин). Обычно в течение недели острые явления исчезают, процесс переводится в «сухую» форму. На этой стадии можно начать применять более активную противогрибковую терапию: 2% йод в комбинации с 10%-серно-3%-салициловой мазью [4].

Фолликулярно-узловатая форма хорошо поддается лечению с применением на очаги поражения 2% йода в комбинации с серно-салицилово-дегтярной мазью; последнюю целесообразно для начала лечения приготовить на основе цинковой мази, а позже перейти на вазелиновую основу.

Принципы лечения дисгидротической и интертригинозной форм поражения кожи подошв в целом совпадают с таковыми для гладкой кожи; салициловую кислоту в мазях при этом можно использовать в 5% концентрации. Сохраняется принцип поэтапного перехода от противовоспалительных средств к активным противогрибковым [4].

При сквамозно-гиперкератотической форме рубромикоза ладоней и подошв рекомендуется проведение отслоек рогового слоя по Г.К. Андриясану под наблюдением специалиста-дерматолога. После завершения серии отслоек можно назначить один из современных кремов либо раствор Ламизил Уно.

Классификация современных антимикотиков (средства для наружного и внутреннего употребления)

1. Препараты йода: йодид калия — для внутреннего употребления, растворы йода — для наружного.
2. Противогрибковые антибиотики:
 - гризеофульвин;
 - полиеновые антибиотики: Амфоглюкамин, Амфотерицин В, Леворидон, Леворин, Микогептин, Нистатин, Пимафуцин.

3. Азолы: иконазол, итраконазол, кетоконазол, клотримазол, метронидазол, миконазол, оксиконазол, флуконазол, эконазол.

4. Аллиламины (от лат. *Allium sativum* — чеснок, *Allium sera* — лук репчатый): нафтифин, тербинафин.

5. Морфолины: аморолфин (Лоцерил).

6. Флуцитозин (Анкотил).

7. Циклопироксоламин (Батрафен).

8. Медикаменты различных химических групп (прочие): препараты ундециленовой кислоты (Ундецин, Цинкундан), хинозола, мочевины; салициловая, молочная, уксусная, бензойная кислоты; Октицил, Анмарин, Декамин, анилиновые красители, Нитрофунгин.

9. Комбинированные противогрибковые мази и кремы: Микозолон, Микоспор — крем в наборе, Пимафукорт, Травокорт, Тридерм.

По типу действия антимикотики делятся на фунгицидные и фунгистатические (хотя многие, например аллиламины, оказывают сочетанное действие). По способу получения этих соединений различают природные и синтетические.

Существуют антимикотики узкого (гризеофульвин) и широкого (итраконазол — Орунгал) спектра действия. ■

Литература

1. Кашкин П. Н., Шеклаков Н. Д. Руководство по медицинской микологии. М., 1978. 328 с.
2. Лещенко В. М. Грибковые заболевания кожи. В кн.: Кожные и венерические болезни (руководство для врачей). Под ред. Ю. К. Скрипкина, В. Н. Мордовцева. М., 1999. Т. 1. С. 257–311.
3. Лещенко В. М. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний. М., 1982. 142 с.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. А. А. Кубановой, В. И. Кисиной. М.: Литера, 2005. С. 312–346.
5. Рукавишников В. М. Микозы стоп. М., 2003. 330 с.
6. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов. Под ред. А. Ю. Сергеева. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. 154 с.
7. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции (руководство для врачей). М., 2003. 185–193.
8. Суворова К. Н., Куклин В. Т., Рукавишников В. М. Детская дерматовенерология: Руководство для врачей-курсантов последипломного образования. Казань, 1996. С. 192–312.
9. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. Дерматология: атлас-справочник. М.: Практика, 1999. С. 696–740.
10. Richardson M. D., Warnock D. W. Fungal infection: Diagnosis and Management. 2 nd edit. Blackwell Science Ltd., 1997. 249 p.

Современные подходы к диагностике и терапии чесотки

И. В. Верхогляд, доктор медицинских наук, доцент

И. Я. Пинсон, доктор медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: дерматоз, чесотка, чесоточный зудень, клещ, внутрикожный паразит, зуд, папулезно-везикулезные высыпания, суточный ритм активности, лабораторная диагностика, дезинфекция, антискабиозная терапия.

Чесотка — заразное паразитарное заболевание кожи, вызываемое чесоточным клещом *Sarcoptes scabiei*, сопровождающееся зудом, усиливающимся в вечернее и ночное время, и папулезно-везикулезными высыпаниями.

В настоящее время чесотка остается одним из самых распространенных паразитарных дерматозов и в нашей стране.

Увеличение числа больных чесоткой обычно сопровождается войнами, стихийными бедствиями, социальными потрясениями, что обусловлено миграцией населения, экономическим спадом, ухудшением социально-бытовых условий.

Как говорилось выше, возбудителем чесотки является чесоточный клещ — *Sarcoptes scabiei*. Этот вид относится к семейству Sargoptidae, группе Acaridae, подотряду Sargoptiphormes, отряду акариформных клещей Acariphormes. Представители рода *Sarcoptes* в настоящее время известны как паразиты более 40 видов животных-хозяев, принадлежащих к 17 семействам 7 отрядов млекопитающих.

Морфологический облик чесоточных клещей семейства Sargoptidae чрезвычайно своеобразен и обусловлен глубокими приспособлениями к внутрикожному паразитизму. Строение чесоточного зудня, как и большинства клещей, характеризуется строгим постоянством микроструктур наружного скелета, что связано с их микроскопическими размерами.

Самка чесоточного клеща внешне напоминает черепаху. Ее размер 0,25–0,35 мм. Приспособления к внутрикожному паразитизму представлены множественными щетинками, треугольными выростами кутикулы на спинной поверхности, шипами на всех лапках, служащими упорами при прогрызании хода, хелицерами грызущего типа, длинными упругими щетинками на лапках задних пар ног, для выдерживания направления хода только вперед. Приспособления для эктопаразитизма — липкие пневматические присоски на передних ногах, восковидные щетинки на теле и конечностях, создающие вокруг клеща обширную механорецепторную сферу и позволяющие ориентироваться на ощупь без глаз. Скорость движения самки в ходе составляет 0,5–2,5 мм/сут; а на поверхности кожи 2–3 см/мин. Для чесоточных клещей характерен половой диморфизм. Основная функция самцов — оплодотворение. Они значительно меньше по размеру — 0,15–0,2 мм, имеют плотные щетинки на теле для защиты от механического воздействия и присоски также на IV паре ног для прикрепления к самке при спаривании. Соотношение самок и самцов у чесоточных клещей составляет 2:1.

Жизненный цикл чесоточного клеща отчетливо делится на две части: кратковременную накожную и длительную внутрикож-

ную. Внутрикожная представлена двумя топически разобщенными периодами: репродуктивными и метаморфическим. Репродуктивный осуществляется самкой в прогрызаемом ею чесоточном ходе, где она откладывает яйца. Вылупляющиеся личинки выходят из ходов на поверхность кожи через отверстия, сделанные самкой над местом каждой кладки, расселяются на ней и внедряются в волосные фолликулы и под чешуйки эпидермиса. Здесь протекает их метаморфоз (линька): через стадию прото- и телеонимфы образуются новые особи (самки и самцы). Самки и самцы нового поколения выходят на поверхность кожи, где происходит их спаривание. Дочерние самки мигрируют на кисти, запястья, стопы, внедряются в кожу и сразу начинают прокладывать ходы и класть яйца. В редких случаях внедрение самок возможно в других участках кожного покрова (ягодицы, аксиллярные области, живот и др.) за счет механического прижатия. Клинически это соответствует скабиозной лимфоплазии кожи. Только самки и личинки являются инвазионными стадиями и участвуют в заражении. При комнатной температуре и относительной влажности не менее 60% самок сохраняют подвижность 1–6 суток. Даже при 100% влажности самки в среднем выдерживают до 3 суток, личинки — до 2 суток.

Для чесоточных клещей характерен строгий суточный ритм активности. Днем самка находится в состоянии покоя. Вечером и в первую половину ночи она прогрызает одно или два яйцевых колена под углом к основному направлению хода, в каждом из которых откладывает по яйцу. Перед откладкой яйца она углубляет дно хода, а в крыше проделывает выходное отверстие для личинок. Вторую половину ночи самка грызет ход по прямой, интенсивно питаясь, днем — останавливается и замирает. Суточная программа выполняется всеми самками синхронно. В результате чесоточный ход на коже больного имеет извитую форму и состоит из отрезков хода, называемых суточным элементом хода. Задняя часть хода постепенно отшелушивается, и при клиническом осмотре больного он одновременно состоит из 4–7 суточных элементов и имеет постоянную длину 5–7 мм. В течение жизни самка проходит в эпидермисе 3–6 см, выявленный суточный ритм активности имеет большое практическое значение. Он объясняет усиление зуда вечером, преобладание прямого пути заражения при контакте в постели в вечернее и ночное время, эффективность назначения противочесоточных препаратов на ночь.

Клиническая картина

Клиника чесотки обусловлена особенностями возбудителя и реакцией организма хозяина на его внедрение.

Инкубационный период при чесотке имеет разную продолжительность и зависит от того, попала на кожу взрослого самка или личинка. В первом случае он предельно короток, а во втором составляет 2 недели. Зуд, как основной симптом

чесотки, появляется в сроки, которые колеблются от 14 дней до 6 недель при первичной инфекции и могут быть предельно коротким, ограничиваясь несколькими днями при реинфекции. Также показано, что реинфекция в то же время может происходить более трудно у уже сенсibilизированных лиц, а количество обнаруживаемых чесоточных клещей у таких пациентов часто оказывается минимальным [7, 9].

Типичная форма чесотки характеризуются наличием кожного зуда, проявляющегося в наибольшей степени вечером и во время сна. Однако зуд может быть и постоянным. Он может локализоваться на отдельных участках кожи или распространяться по всему телу, за исключением кожи лица и волосистой части головы. Чрезвычайно важным признаком является наличие зуда у членов семьи или коллектива.

При обследовании выявляются специфические высыпания. Основными клиническими симптомами чесотки являются чесоточные ходы, полиморфные высыпания вне ходов, характерные места высыпаний, а также симптомы, названные в честь авторов Арди (наличие пустули и гнойных корочек на логтях и в их окружности), Горчакова (наличие там же кровянистых корочек), Михаэлиса (наличие кровянистых корочек и импетигоидных высыпаний в межъягодичной складке с переходом на крестец), Сезари (обнаружение чесоточных ходов в виде легкого возвышения при пальпации).

Характерными местами локализации высыпаний является преимущественно сгибательная поверхность суставов (лучезапястных и локтевых), а также переднебоковая поверхность живота, поясницы, ягодицы, область гениталий, при этом они отсутствуют на верхней половине спины. Чесоточные ходы и высыпания хорошо выражены в межпальцевых и подкрыльцовых складках, на околососковых кружках груди женщин, в области пупка. Высыпания представлены парными папулами и везикулами, чесоточными ходами, экзематозными псевдовезикулами (жемчужные везикулы) на коже боковых поверхностей пальцев и ладоней; скабиозными язвами, с корочками на поверхности; а также скабиозными узелками.

Атипичные формы чесотки, нередко встречающиеся в последние годы, нам кажется целесообразным классифицировать и представить следующим образом:

- чесотка без поражения кожного покрова;
- уртикарная чесотка;
- чесотка на фоне кортикостероидной терапии;
- узелковая (с постскабиозными узелками) чесотка;
- экзематизированная чесотка;
- чесотка, осложненная пиодермией;
- норвежская чесотка;
- грудничковая и детская чесотка.

Первые две формы обусловлены преимущественно аллергическими реакциями.

Чесотка без поражения кожного покрова может представлять собой начинающие формы заболевания у людей, соблюдающих нормы гигиены тела, но чаще проявляется как аллергическая реакция на антигены клеща в период заболевания или после его лечения. Эта форма заболевания чаще выявляется при активном осмотре лиц, бывших в контакте с больным чесоткой.

Уртикарная чесотка представлена мелкими волдырями, обусловленными сенсibilизацией как к клещам, так и к продуктам их жизнедеятельности. Они возникают чаще на передней поверхности туловища, бедрах, ягодицах и предплечьях.

Чесотка на фоне местной кортикостероидной терапии, называемая также скрытой чесоткой, в результате подавления иммунных реакций кожи ведет к потере специфических симптомов чесотки. Заболевание приобретает папулосквамозный, папуловезикулезный, а иногда даже гиперкератотический характер высыпаний.

Узелковая чесотка (скабиозная лимфоплазия) характеризуется появлением зудящих узелков красного, розового или коричневого цвета. На поверхности новых узелков можно обнаружить чесоточные ходы. Характерная локализация: половой член, мошонка, подкрыльцовые и межъягодичная складки, околососковые кружки. Узелки обычно немногочисленны. Иногда они являются единственным диагностическим признаком чесотки [2, 4].

Экзематизированная чесотка возникает, как правило, у людей с аллергической предрасположенностью. На местах расчесов могут появляться очаги лихенификации. Однако на первый план обычно выступают экзематозные поражения и диагноз чесотки не всегда может быть заподозрен. Высыпания проявляются на кистях, в подмышечных впадинах, голенях, кистях. В запущенных случаях высыпания могут приобретать диссеминированный характер, вплоть до развития эритродермии.

У лиц со сниженной сопротивляемостью организма к экзематизированным поражениям на местах расчесов может присоединиться вторичная бактериальная инфекция в виде импетиго или эктим, могут возникать стафилококковые фолликулиты, фурункулы и абсцессы.

Норвежская чесотка (крутозная, корковая) в начальных стадиях представлена как обычная чесотка или маскируется под атопический дерматит, псориаз, себорейный дерматит. Характерны ороговение, образование чешуек или толстых корок. При выраженном иммунодефиците процесс может носить генерализованный характер, при неврологических заболеваниях — проявляться ограниченной областью нарушения чувствительности.

Грудничковая и детская чесотка характеризуется высыпаниями, напоминающими крапивницу или детскую потницу в виде большого количества расчесанных и покрытых корочкой волдырей с преимущественной локализацией в промежности на мошонке, в подкрыльцовых складках. Характерные чесоточные ходы можно обнаружить на подошвах.

Диагностика

Диагностика чесотки, помимо клинических данных, основывается на микроскопическом подтверждении диагноза. Однако эта процедура требует значительного навыка, опытного микробиолога и при некоторых клинических формах невыполнима. Минимальные клинические проявления чесотки также затрудняют получение достаточного биологического материала для исследования. Методика имеет преимущества в специализированных учреждениях. Существует несколько методик лабораторной диагностики чесотки: извлечение клеща иглой, метод тонких срезов, соскобы, щелочное препарирование кожи.

Лечение

Для лечения чесотки ранее предлагались различные препараты серы, бензилбензоата, перуанский бальзам и др. В последние годы стали применяться новые средства, такие как Спрегал, кротамитон, линдан, малатион, перметрин, Приодерм, Тетмосол, тиобендазол, назначаемые в виде мазей, кремов, растворов, шампуней, эмульсий и аэрозолей. Основными требованиями, предъявляемыми к противочесоточным средствам, являются быстрота и надежность терапевтического эффекта, отсутствие раздражающего действия на кожу и противопоказаний к назначению, простота приготовления и применения, стабильность в процессе длительного хранения, доступность для массового использования, гигиеничность и невысокая стоимость [8, 9]. Кроме того, различные формы чесотки, такие как постскабиозная, экзематизированная или уртикарная, требуют присоединения патогенетической терапии.

Общие принципы: втирание в кожу противочесоточных препаратов, особенно тщательно в места излюбленной локализации клеща. После каждого вынужденного мытья рук необходимо вновь обработать их противочесоточным средством. При наличии осложнений (в первую очередь гнойничковых поражений кожи) производят не втирание, а смазывание. Перед началом обработки целесообразно принять горячий душ или ванну, пользуясь мочалкой и мылом для механического удаления клещей с поверхности кожи, а также для разрыхления поверхностного слоя эпидермиса, что упрощает проникновение антискабиозных препаратов. При наличии явлений вторичной пиодермии водные процедуры противопоказаны. Независимо от способа терапии противочесоточным препаратом обрабатывается весь кожный покров. Следует избегать попадания препарата в глаза и на слизистые оболочки. Дозировка акарицидного средства должна быть не слишком большой, одновременно не следует применять другие кожные препараты. Пациенту следует давать четкие и ясные рекомендации.

Средства, применяемые для лечения чесотки:

1. Препараты, содержащие серу

Давно применяются для лечения чесотки. Примерами подобных средств могут служить: 10–33% серная мазь, 10% серный вазелин, способ Демьяновича, мазь Вилькинсона, 5–10% полисульфидный линимент, Сульфодекортем, мазь Хельмерика, паста Милиана.

В настоящее время применение подобных препаратов ограничено, так как лечебный эффект некоторых из них поставлен под сомнение. Кроме того, они обладают рядом нежелательных свойств: лекарства имеют неприятный запах, пачкают одежду и белье, оказывают неблагоприятное воздействие на кожные покровы (дерматит, экзематизация).

Серная мазь — для лечения взрослых применяют 33% концентрацию, для лечения детей 10–15%. Мазь втирают ежедневно, лучше на ночь, в течение 5–7 дней на весь кожный покров. На 6-й или 8-й день больной моется, меняет нательное и постельное белье.

Сульфодекортем — препарат, содержащий 10% серу осажденную и гидрокортизона ацетат. Применяется после мытья в течение 5–7 дней. Повторное мытье и смена белья производятся после окончания курса лечения.

Метод Демьяновича широко применялся в нашей стране. Он основан на акарицидном действии серы и сернистого ангидрида, выделяющихся при взаимодействии тиосульфата натрия и соляной кислоты.

Последовательно втирают в кожу туловища и конечностей 60% раствор тиосульфата натрия (раствор № 1) и 6% раствор концентрированной хлористоводородной кислоты (раствор № 2), для детей концентрация составляет 40% (№ 1) и 4% (№ 2). Применяют растворы в течение 3 дней. Раствор № 1 перед употреблением слегка подогревают и втирают руками в кожу в определенной последовательности: начиная с одновременного втирания препарата в кожу обеих кистей, затем конечностей, потом кожу туловища (грудь, живот, спина, ягодичная область, половые органы) и, наконец, в кожу нижних конечностей до пальцев стоп и подошв. Втирание в каждую область длится 2 минуты, вся процедура должна занимать не менее 10 минут. Второе втирание производится тем же раствором аналогично первому. После 10-минутного перерыва приступают к втиранию раствора № 2 в той же последовательности, по 1 минуте на каждую область по 3–4 раза с 5-минутными перерывами для обсыхания. По окончании втирания и после обсыхания кожи больной надевает чистое белье и не моется в течение 3 дней, но в кисти рук повторно

втирает после каждого мытья. Через 3 дня больной моется и вновь меняет белье.

Раствор № 1

Rp.: Natrii thiosulfatis 120,0

Aq. Destil. 80,0

M.D.S. втереть в кожу

Раствор № 2

Rp.: Ac.hydrochlorici puri 12,0

Aq. Destil. 200,0

M.D.S. втереть в кожу

На сегодняшний день использование этого препарата ограничено из-за все сокращающегося числа аптек, в которых есть производственные отделы. Кроме того, этот способ весьма трудоемок и сопровождается выделением неприятного запаха серы и сернистого ангидрида.

2. Перуанский бальзам

Этот бальзам изготавливается из экстракта одного из растений семейства бобовых (*Miroxylon Periferum*). Одним из действующих начал является циннамеин, содержащий бензилбензоат, который, видимо, и придает антипаразитарное действие препарату. К побочным действиям относят местные аллергические реакции, экзему. При нанесении препарата на большую площадь поверхности тела возможны резорбтивные эффекты с явлениями почечной интоксикации.

3. Препараты бензилбензоата

Бензилбензоат. Применяется в виде 20% водно-мыльной суспензии, детям до 3 лет назначают 10% суспензию. Суспензию втирают в кожу всего тела, кроме головы, а детям до 3 лет и в кожу лица. Втирание производят в определенной последовательности (см. метод Демьяновича). На курс требуется две обработки с интервалом в 3 дня для воздействия на подвижные формы клеща и личинки. Смену белья производят дважды после каждой обработки. Затраты препарата составляют 100 мл на обработку и 200 мл на курс. Лечение бензилбензоатом противопоказано беременным и в период лактации. Наибольшую эффективность имеет свежеприготовленный препарат. При хранении бензилбензоат теряет эффективность, этим объясняются неудачи при его использовании.

Возможно также применение бензилбензоата в виде 10–20% мази. При этом расход препарата составляет 30–40 г на одно втирание и 60–80 г на курс.

Аскабиол — препарат, содержащий равное количество бензилбензоата, твердого мыла и этилового спирта.

Бензосептол — препарат, содержащий равное количество бензилбензоата, мягкого мыла и изопропилового спирта.

Новоскабиол — препарат, содержащий бензилбензоат — 30,0, метилэстер — 1,0, парафиновое масло — 69,0.

Нбин — препарат, содержащий бензилбензоат — 68 частей, твин-80—14 частей, анестезин — 12 частей, ДДТ (инсектицид — трихлорметилди (п-хлорфенил)метан)) — 6 частей.

4. Линдан или гаммабензолпексахлоран

Этот хлорорганический инсектицид применяется в виде 1% лосьона, который наносят однократно на всю поверхность тела и оставляют на 6 ч, затем смывают. В условиях жаркого климата возможно использование линдана в форме порошка. Препарат также можно использовать в виде крема, шампуня и мази. Препарат не используется в период беременности и лактации, в младенческом возрасте, а также у больных с экземой и атопическим дерматитом, так как может вызывать экзасербацию (лат. *exacerbo* — раздражать, отягощать) процесса.

5. Кротамитон (Юракс)

Применяется в виде 10% крема, лосьона или мази. Действующее вещество кротамитон помимо акарицидного действия обладает способностью ослаблять зуд, что очень важно

для больных чесоткой. Применяют препарат после мытья 2 раза в день с суточным интервалом или четырехкратно через 12 часов в течение 2 суток. Препарат интересен тем, что не вызывает побочных явлений, может использоваться для лечения детей, беременных и больных с аллергодерматозами. В то же время его эффективность не является абсолютной.

6. Препараты перметрина

Механизм действия основан на нарушении проницаемости для катионов мембран нервных клеток насекомых, что оказывает акарицидное действие. Действует на взрослых особи личинки и яйца.

Мединокс представляет собой 5% концентрат синтетического пиретройда перметрина в спирте и касторовом масле. Выпускается в ампулах по 2 мл, стеклянных флаконах по 24 мл, полимерных емкостях от 0,1 до 5,0 л. Применяется наружно в виде свежеприготовленной 0,4% эмульсии. Для этого 8 мл 5% раствора фабричной фасовки следует добавить к 100 мл воды. Втирание производится один раз в день на ночь в течение 3 дней. Срок годности рабочей эмульсии 8 ч.

Ниттифор — раствор для наружного применения во флаконе вместимостью 60 мл, содержит перметрин и цитилперидиния бромид.

Втирание препарата проводится 1 раз в день на ночь в течение 3 дней. На четвертый день остатки препарата смывают холодной водой и производят смену постельного и нательного белья.

7. Группа пиретрина

Аэрозоль Спрегаль (эсдепаллетрин) — синтетический пиретрин (нейротоксин для мелких членистоногих паразитов), усиленный пиперонила бутахсидом (ингибитор ферментов, способствующий удалению пиретрина у паразита), используется в качестве действующего начала аэрозольного противочесоточного средства Спрегаль. Специально разработанный для него эксципиент (вспомогательное вещество) позволяет наносить раствор на всю поверхность кожи и обеспечивает проникновение действующих веществ в кожу и чесоточные ходы с последующим уничтожением самки клеща и ее яиц.

Тем не менее, при применении Спрегаля иногда требуется некоторая осторожность, например, при наличии большого количества экскориаций, т. к. в данном случае возможно некоторое усиление кожного зуда и появление дерматита у больных, имеющих индивидуальную непереносимость одного из компонентов.

Вопрос о выборе препарата для лечения чесотки является основным для практикующего специалиста.

Выбор метода терапевтического воздействия при атипичных формах чесотки основывается на современных знаниях ее иммунопатогенеза. Присоединение к базисной этиотропной терапии дифференцированной патогенетической терапии повышает эффективность лечения этих торпидных к лечению форм чесотки.

В качестве особой проблемы терапии чесотки можно выделить сильный зуд, не исчезающий после лечения. Причины такого явления могут быть разнообразными:

- аллергия к примененному лечебному препарату, особенно у мнительных больных, которые используют его слишком часто;
- состояние физиологической гиперчувствительности, которая проявляется в том, что в течение 8–10 дней после обработки сильный зуд не исчезает;
- неправильно поставленный диагноз;
- неправильное лечение или вторичная инвазия;
- проблемы психиатрического порядка: акарофобия (боязнь чесотки) или мания паразитоза.

Таким образом, не исчезающий зуд может быть обусловлен различными причинами и нуждается в врачебном контроле, пациент не должен заниматься самолечением.

Профилактика чесотки

Важнейшим звеном в профилактике чесотки является ранняя диагностика и активное выявление больных. Они осуществляются при профилактических осмотрах декретированных групп пациентов. Очень важно установление очагов чесотки и работа по их ликвидации. Выявление и одновременное лечение всех контактных лиц. Своевременная и тщательная дезинфекция одежды, нательного и постельного белья. Контроль излеченности проводится через 3 дня после окончания лечения, а затем каждые 10 дней в течение 1,5 месяцев. Белье кипятят, платья и другую одежду (при невозможности обработки в дезкамере) тщательно проглаживают или проветривают на воздухе в течение 5 дней, а на морозе в течение 1 дня. Проводит влажную уборку 5% раствором хлорамина. Этим же раствором обрабатывают мягкую мебель. С целью дезинфекции эпидемиологического очага рекомендовано аэрозольное средство А-ПАР, позволяющее проводить качественную дезинфекцию в домашних условиях.

А-ПАР представляет собой противочесоточный препарат, эксципиент которого, безопасный для человека, позволяет дезинфицировать одежду и постельные принадлежности, не оставляя пятен на одежде и, кроме того, предназначен для обработки мебели, твердых поверхностей, дверных ручек, детских игрушек, обуви.

Заключительная дезинфекция проводится после окончания лечения, в детских коллективах дважды: после выявления больного в группе и по окончании лечения. В крупных, длительно существующих, интенсивно действующих коллективах целесообразно проводить заключительную обработку помещений с применением препаратов Мединокс (0,2% водная эмульсия), Мединокс-супер (0,2% водная эмульсия), Цифокс (0,5% водная эмульсия). ■

Литература

1. Гебра Ф. Руководство к изучению болезней кожи: пер. с нем. Под ред. А. А. Полотебного. СПб: О. И. Бакст, 1876. Т. 1.
2. Дарье Ж. Основы дерматологии: пер. с франц. Под ред. А. А. Сахновской. М.—Л.: Гос. изд-во, 1930.
3. Демьянович М. П. Чесотка. М.: Медгиз, 1947.
4. Короткий Н. Г. Современная наружная терапия дерматозов. Тверь: Губернская медицина, 2001.
5. Савчук В., Галикина С. Практична дерматологія. К.: Укрмедкнига, 1998. С. 14–22.
6. Самцов А. В. Заразные дерматозы и венерические болезни (современные методы лечения). СПб: Специальная литература, 1997. С. 30–33.
7. Сергеев Ю. В. Современные клинико-иммунологические особенности чесотки и новые подходы к ее диагностике и терапии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000, № 4, с. 102–107.
8. Соколова Т. В., Федоровская Р. Ф., Ланге А. Б. Чесотка. М.: Медицина, 1989.
9. Соколова Т. В., Лопатина Ю. В. Паразитарные дерматозы: чесотка и клещевой дерматит. М.: Бином, 2003.
10. Федоров С. М., Селицкий Т. Д. Чесотка. В кн.: Кожные болезни. М.: Медицина, 1998. С. 164–172.
11. Беляб П., Жан-Пастор М. Ж. Чесотка. SCAT. 1996, Marseille. P. 22–26.
12. Ackerman B. Histopathology of human scabies. Ed. Lippincott Company, 1997, Philadelphia. P. 88–95.
13. Saurat J. A. Risques systemiques des medicaments topiques chez l'enfant // Sem. Hop. Paris. 1982, 58, 26–27, 1643–1649.
14. Shacter B. Treatment of scabies and pediculosis with linden preparation: an evaluation // J. Am. Acad. Dermatol. 1981, 5, 517–527.
15. Van Neste D. Immuno — allergological aspects of scabies: a comparative study of spontaneous blastogenesis in the dermal infiltrates of common and hyperkeratotic scabies? Allergic contact dermatitis and irritant dermatitis // Arh. Dermatol. Res. 1982, 274, 159–167.

Паркинсонизм в детском возрасте и роль нейродиетологии

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор

В. И. Шелковский, кандидат медицинских наук

С. Ш. Турсунхужаева

Н. Г. Звонкова, кандидат медицинских наук

ФГБУ НЦЗД РАМН, Москва

Ключевые слова: паркинсонизм, дети, неврологический синдром, прогрессирующее дегенеративное заболевание, центральная нервная система, ДОФА-зависимая дистония, генетическая предрасположенность, характерный симптомокомплекс, нутритивные аспекты, нейродиетология.

Паркинсонизм — неврологический синдром, характеризующийся ритмическим мышечным тремором, ригидностью движений, семенящей походкой, согбленным положением тела и маскообразным лицом; вызывается поражением базальных ганглиев различного генеза (в любом возрасте). Паркинсонизм является прогрессирующим дегенеративным заболеванием центральной нервной системы (ЦНС). В классической неврологии паркинсонизм обычно рассматривается как состояние, свойственное преимущественно совершеннолетним индивидам. Детским неврологам периодически приходится иметь дело с несколькими разновидностями паркинсонизма, встречающимися в возрасте до 18 лет. В литературе сообщается о следующих вариантах болезни у детей: симптоматический паркинсонизм, постэнцефалитический паркинсонизм, паркинсонизм при коклюше, паркинсоноподобный синдром, как основное проявление вирусного энцефалита, вызванного вирусом Эпштейна—Барр; генерализованная дистония с началом в детском возрасте; ювенильный паркинсонизм в сочетании с туреттизмом, гемибаллизмом при недостаточности пантотенаткиназы (синдром Галлервордена—Шпатца (Hallervorden-Spatz)); паркинсонизм среди носителей болезни Гоше, ДОФА-зависимая дистония (болезнь Сегавы), паркинсонизм при мутационных изменениях в лизосомальной протеинцебреозидазе; инфантильный дистония-паркинсонизм, ассоциированный с гомозиготными loss-of-functions («с потерей функций») мутациями в гене, кодирующем дофаминовый транспортер [1].

Классификация

Различают болезнь Паркинсона, то есть первичный (идиопатический) паркинсонизм; вторичный паркинсонизм (постэнцефалитический, посттравматический, сосудистый, лекарственный и др.), а также синдром паркинсонизма при дегенеративных и наследственных заболеваниях ЦНС. Последние сравнительно многочисленны.

В генетической классификации рассматриваются следующие формы паркинсонизма: болезнь Паркинсона с тельцами Леви; ювенильный паркинсонизм; ювенильный паркинсонизм Ханта; семейная болезнь Паркинсона типа 1a.

Для детских неврологов значение имеют еще два состояния, относящиеся к синдромам паркинсонизма, — инфантильный дистония-паркинсонизм и болезнь Сегавы. Существуют два варианта последней (с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования) [2].

Этиология и патогенез

В развитии паркинсонизма имеют значение наследственность (генетическая предрасположенность), тяжелые и повторные черепно-мозговые травмы, влияние токсинов, вирусов, бактерий, вирусно-бактериальных и вирусно-вирусных ассоциаций и т.д. По данным К. М. Powers и соавт. (2009), эпидемиологические исследования дают основание считать, что пищевые факторы оказывают влияние на этиологию паркинсонизма [3].

Атеросклеротические изменения сосудов головного мозга, актуальные при болезни Паркинсона у совершеннолетних индивидов, у детей и подростков обычно не имеют большого значения.

Вирусные и вирусно-бактериальные инфекции могут приводить к постэнцефалитическому паркинсонизму.

При наличии травмы головы в анамнезе вероятность развития паркинсонизма возрастает в 4 раза, а среди индивидов с черепно-мозговой травмой, потребовавшей госпитализации, — в 8 раз.

Случаи паркинсонизма, вызванного приемом лекарств, преимущественно относятся к антипсихотическим средствам, вызывающим снижение дофаминергической активности. Агонисты дофамина также могут вызывать симптомы болезни Паркинсона (за счет повышения чувствительности ДОФА-рецепторов).

В развитие болезни Паркинсона вносят вклад нарушения метаболизма триптофана вследствие недостаточности дофамина в черной субстанции мозга. При паркинсонизме отмечается снижение активности тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы.

R. M. Adibhatla и J. F. Hatcher (2008) подчеркивают, что развитие паркинсонизма частично обусловлено перекис-

ным окислением липидов вследствие активации фосфолипаз [4].

Патогенетически при паркинсонизме происходит гибель дофаминергических нейронов в черном веществе, голубоватом месте, а также в других дофаминосодержащих областях; одновременно имеет место снижение содержания дофамина в хвостатом ядре и скорлупе головного мозга.

Генетические аспекты

В четверти случаев у пациентов с паркинсонизмом обнаруживается отягощенный анамнез. К дефектным генам, оказывающим влияние на паркинсонизм, относятся PARK2 (Parkin), PARK3, PARK4, PARK6 (PINK 1), PARK7 (DJ-1), PARK8, PARK10, PARK11, SNCA, LRRK2, UCHL1, SNCAIP, GBA, NR4A2, CYP2D6.

В базе данных человеческих генов и генетических болезней OMIM (проект «Менделевское наследование у человека», Online Mendelian Inheritance in Man) представлены следующие варианты паркинсонизма: болезнь Паркинсона с поздним началом (#168600); болезнь Паркинсона 1 аутосомно-доминантная (#169601); болезнь Паркинсона 2 аутосомно-рецессивная ювенильная (#600116); болезнь Паркинсона 4 аутосомно-доминантная (#605543); болезнь Паркинсона 6 аутосомно-рецессивная с ранним началом (#605909); болезнь Паркинсона 7 аутосомно-рецессивная с ранним началом (#606324); болезнь Паркинсона 8 аутосомно-доминантная (#607060). Имеются сведения о казуистически редкой болезни Паркинсона 3 (OMIM #602404), болезни Паркинсона 5 (вызываемой мутациями в гене UCHL1, OMIM #191342), болезни Паркинсона 12, ассоциированной с X-хромосомой (OMIM #305557). Существует болезнь Шарко–Мари–Тута (Charcot–Marie–Tooth) с птозом и паркинсонизмом (OMIM № 118301), описанная R. Tandani et al. (1990) [1, 2, 5].

Для ДОФА-зависимой дистонии (болезнь Сегавы) в базе данных OMIM предназначена рубрика #128230. Вариант болезни с аутосомно-доминантным типом наследования является ее эквивалентом и ассоциирован с мутацией гена ГТФ-циклогидролазы человека I (GCH1). Описываемый фермент является участником конверсии гуанозинтрифосфата (ГТФ) в тетрагидриобиптерин (кофактор тирозингидролазы — энзима, участвующего в контроле синтеза дофамина). Аутосомно-рецессивный вариант болезни Сегавы (OMIM #605407) характеризуется наличием генного локуса 11 p15.5 [6].

Клинические проявления и диагностика

Классической моделью паркинсонизма является болезнь Паркинсона (идиопатический паркинсонизм). Для него характерен симптомокомплекс, включающий тремор, ригидность и тугоподвижность мышц, гипо- и/или акинезию (вследствие малой амплитуды и «скованности» движений), нарушения со стороны мышечных рефлексов, гипомимию, вегетативные и психические нарушения и т. д.

К числу наиболее ранних проявлений паркинсонизма в детском возрасте относятся дистония нижних конечностей или произвольные мышечные сокращения. Другими ранними симптомами паркинсонизма у детей считаются брадикинезия, тремор и мышечная ригидность. По мере прогрессирования болезни у детей могут появляться проблемы с балансированием, дизартрия и неспособность к полноценному контролю мимики лица [1].

Как и у взрослых пациентов, у детей с паркинсонизмом может отмечаться произвольная флексия стоп и нижних отделов ног. Результатом дистонии нижних конечностей являются нарушения походки. Односторонняя или двухсторонняя замедленность движений в одной или нескольких конечностях (брадикинезия) приводит к неспособности ребенка завершать быстрые, повторные движения и может служить ранним указанием на брадикинезию.

У детей ригидность верхних и/или нижних конечностей затрудняет свободу движений. Некоторые дети с ригидностью конечностей принимают неестественные позы, крепко прижимая руки к туловищу во время ходьбы.

При ювенильном паркинсонизме у пациентов может иметь место неконтролируемый тремор (ритмические движения, поражающие от одной до нескольких частей тела — руки, шею, голосовые связки, голову, туловище или нижние конечности).

Дополнительными признаками паркинсонизма у детей и подростков могут быть сложности с балансировкой и сохранением правильного положения тела. У части детей отмечается гипомимия и дизартрия. Окулогирные кризы встречаются при постэнцефалитическом паркинсонизме и заключаются в фиксации взгляда вверх в течение нескольких минут-часов (иногда при этом голова запрокидывается назад) [1].

Болезнь Сегавы (ДОФА-зависимая дистония) является врожденной, медленно прогрессирующей формой дистонии, сочетающейся с признаками паркинсонизма. Болезнь манифестирует в возрасте до 10 лет у детей с локальной дистонией (преобладает симптомокомплекс ригидно-гипокинетического синдрома: повышенный пластический тонус, варьирующий в различных группах мышц; патологические позные установки и т. д.) [6]. Затем в течение нескольких лет болезнь постепенно распространяется на другие участки тела. Характерна флюктуация симптомов в течение дня. Как указывают М. Ю. Бобылова и соавт. (2009), основные клинические проявления болезни Сегавы можно представить тремя группами нарушений: пирамидные (спастический парез, клонус стоп, гиперрефлексия, патологические стопные рефлексы, контрактуры коленных суставов); экстрапирамидные (флюктуирующая дистония, брадикинезия, тремор, хорея, маскообразное лицо, кривошея), психические/поведенческие (нарушения эмоций, расстройства пространственных представлений, трудности в обучении) [7]. При ДОФА-зависимой дистонии встречаются дополнительные признаки, такие как сколиоз, так называемая «конская стопа», дизартрия и расстройства сна. Болезнь Сегавы необходимо дифференцировать от различных форм торсионной дистонии, болезни Вильсона–Коновалова, детского церебрального паралича, других резидуальных состояний.

Ювенильный паркинсонизм. Особая форма первичного паркинсонизма, но встречающаяся среди детей (описана у пациентов < 10-летнего возраста). Характеризуется классическими симптомами болезни Паркинсона при отсутствии деменции. Патоморфологические особенности ювенильного паркинсонизма заключается в дегенерации нейронов и демиелинизации в плотной части черного вещества и голубоватом пятне (тельца Леви при этом отсутствуют).

Ювенильный паркинсонизм Ханта. Отличается от ювенильного паркинсонизма. Возникает у детей и подростков, характеризуется медленным течением. При ювенильном

паркинсонизме Ханта у пациентов имеются все классические симптомы паркинсонизма.

Синдром дистонии-паркинсонизма с внезапным началом описали у 15-летней девочки W.B.Dobyns et al. (1993) [8]. Впоследствии оказалось, что болезнь может дебютировать в разном возрасте (самый молодой пациент, описываемый в литературе, заболел в возрасте 4 лет). Болезнь характеризуется внезапным появлением дистонии с паркинсонизмом (первичная брадикинезия и постуральная нестабильность); четким ростра-каудальным градиентом вовлечения в патологический процесс (лицо > рука > нога); бульбарными поражениями; отсутствием адекватного ответа на терапию L-ДОФА. Период развития признаков паркинсонизма может составлять от нескольких минут до 30 дней. Нередко болезни предшествует гипертермия (или лихорадка), стресс или злоупотребление алкоголем (у подростков). Описываемые симптомы чаще приобретают стационарный характер (без дальнейшего улучшения); иногда отмечаются повторные эпизоды внезапного ухудшения всех проявлений. Сообщается о возможности появления тревоги, депрессии и судорог. Возраст к моменту дебюта болезни варьирует в пределах 4–55 лет. Диагноз синдрома дистонии-паркинсонизма с внезапным началом устанавливается на основании клинических данных. В настоящее время доступно молекулярно-генетическое тестирование для выявления гена ATRIA3 (ассоциированного с дистонией-паркинсонизмом с внезапным началом).

Профилактика

Большинство рекомендаций по профилактике паркинсонизма относятся к первичному (идиопатическому) паркинсонизму, но есть основания считать, что эти рекомендации небезосновательны и при других формах паркинсонизма.

Американские исследователи указывают, что ежедневное употребление кофе (1 чашка в день) укрепляет гематоэнцефалический барьер и защищает мозг от вредного воздействия холестерина. Меньшая вероятность паркинсонизма при потреблении кофе предположительно связана с блокадой кофеином аденозиновых рецепторов A2A, регулирующих высвобождение глутамата, который повреждает двигательные нейроны. Обнаружен ген GRIN2A (кодирующий субъединицу эpsilon-1 NMDA-рецепторов), детерминирующий профилактический эффект кофе (и схожих с ним по действию экспериментальных лекарств) при паркинсонизме.

Сокращение потребления молока и продуктов на его основе может снизить риск развития паркинсонизма. На это указывают H. Chen et al. (2007), отметившие умеренное (статистически достоверное) повышение риска болезни Паркинсона среди индивидов, регулярно и сравнительно обильно потреблявших молочные продукты [9].

Поскольку известны случаи развития паркинсонизма после перенесения коклюша, необходимо проведение своевременной вакцинации против этой декретированной детской инфекции.

При дистонии-паркинсонизме с внезапным началом следует избегать психологического стресса, избыточных физических нагрузок, гипертермии, алкоголя (антинутриент), препаратов дигоксина (предположительно).

Лечение

Поскольку дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, в терапии паркинсонизма используют пре-

параты, являющиеся его предшественниками (производные ДОФА: леводопа, Мадопар, Наком). Для подавления инактивации дофамина используют ингибиторы МАО (Депренил, Наиламид, Пиразидол и др.) [1].

Лечение паркинсонизма с ранним началом может отличаться от терапии совершеннолетних пациентов. В частности, менее широко применяется леводопа (в связи с побочными эффектами препарата и целесообразностью его применения в более старшем возрасте) [1].

При дистонии-паркинсонизме с внезапным началом используются бензодиазепины в высоких дозах, осуществляется стандартное лечение судорог. Показана медикаментозная коррекция депрессии, тревожности и дисфагии. Проводится физиотерапия и ортопедическое лечение для предотвращения контрактур верхних и нижних конечностей [10].

В лечении болезни Сегавы применяется леводопа в сравнительно низких дозах (10–25 мг/кг/сут), обычно приводящая к отчетливому улучшению состояния пациентов через 2–4 дня после начала терапии. М.Ю. Бобылова и соавт. (2009) указывают, что средняя терапевтическая доза составляет 375 мг леводопы и 37,5 мг карбидопы [7].

Нутритивные и нейродететологические аспекты паркинсонизма

Дисфагия — нередкое проявление паркинсонизма [11–13]. Для ее коррекции в детском возрасте из диетологических методов используются дополнительная кулинарная обработка пищи (измельчение, гомогенизация), а также принципы клинического питания (включая энтеральное и парентеральное питание и гастростомию).

При паркинсонизме внимания заслуживают такие нарушения питания, как ожирение и мальнутриция. Избыточная масса тела усугубляет основные проявления болезни, но не вполне ясно, оказывает ли неблагоприятное воздействие на симптомы паркинсонизма метаболический синдром, сопутствующий ожирению, или сама болезнь способствует развитию ожирения. Столь же значима при паркинсонизме мальнутриция. H. Chen et al. (2003), G. Wang et al. (2010) отмечают феномен снижения массы тела при паркинсонизме, выявив наличие прямой корреляции между выраженностью паркинсонизма и продолжительностью болезни [14, 15].

Энтеральное питание широко используется при обеспечении необходимыми нутриентами больных с паркинсонизмом, когда отсутствует возможность ввести необходимое количество пищевых веществ и энергии оральным путем. Зондовое питание применяется также при дисфагии и/или нарушениях нутритивного статуса. Есть данные, что при энтеральном питании у пациентов с паркинсонизмом, принимающих препараты леводопы, может нарушаться контроль над симптомами болезнями, что связано с нежелательным взаимодействием между белковым компонентом зондовых смесей и антипаркинсоническим препаратом. Необходимость в использовании полного парентерального питания при паркинсонизме возникает редко, как и установка гастростомы [10].

Рекомендуется употреблять в пищу больше фруктов и овощей (источников витаминов и минеральных веществ), а также некоторые ягоды (в частности, вишню, черешню и барбарис). Все овощи и фрукты следует употреблять преимущественно в свежем (сыром) виде.

Избыточное потребление жиров — фактор риска по развитию паркинсонизма в любом возрасте. На преобла-

дание общего содержания жиров и насыщенных жиров в рационах питания больных паркинсонизмом указывают Н. Chen et al. (2003), рекомендуя замену животных и насыщенных жиров на полиненасыщенные и растительные [16]. Протективное действие ненасыщенных жирных кислот при болезни Паркинсона описали L. M. de Lau et al. (2005) [17]. По данным J. K. Morris et al. (2010), проявления паркинсонизма (нейродегенерация) ухудшаются при потреблении диеты с высоким содержанием жиров [18]. Y. Miyake et al. (2010) не исключают, что состояние больных с паркинсонизмом ухудшается при повышенном потреблении с пищей арахидоновой кислоты [19].

Небезынтересно, что низкое потребление с пищей холестерина способствует развитию и усугублению болезни Паркинсона (у пациентов мужского пола). Особенно часто неблагоприятный эффект низкого потребления холестерина реализуется при высоком поступлении железа с пищей [2]. Исходя из положения о возможной роли железа в повреждении нейронов при болезни Паркинсона, C. W. Levenson (2003) предполагает необходимость в ограничении этого микроэлемента в рационе (для предотвращения снижения содержания дофамина в ЦНС и уменьшения двигательных нарушений) [20].

Отдельные пищевые эксайтотоксины (аспартат, мононатрия глутамат, гидролизированный растительный белок, цистеин) могут приводить к развитию паркинсонизма или ухудшать его проявления, в связи с чем рекомендуется избегать продуктов (промышленного производства) с их содержанием.

Низкое потребление белка позволяет оптимизировать проводимое медикаментозное лечение паркинсонизма (L-ДОФА), известно на протяжении ряда лет [21–23]. L. Haglin и B. Selander (2000) сообщают о применении диеты с «перераспределением белков», основанной на том, что определенные аминокислоты могут конкурировать с L-ДОФА в кишечнике и на уровне гематоэнцефалического барьера, то есть ограничение пищевого белка в рационе потенциально позволяет нормализовать флюктуации моторной дисфункции при паркинсонизме [24]. E. Cereda et al. (2010) подтверждают эффективность такого подхода к питанию при паркинсонизме и рекомендуют применение специализированных низкобелковых продуктов, используемых в лечении пациентов с хронической почечной недостаточностью [25].

Витамин С является антиоксидантом, замедляющим прогрессирование болезни и позволяющим отсрочить начало фармакотерапии. Для покрытия у пациентов с паркинсонизмом повышенных потребностей в аскорбиновой кислоте рекомендуется ее потребление в дозе 3000–6000 мг/сут [26].

По данным S. M. Zhang et al. (2002), потребление токоферола в высоких дозах благоприятно сказывается на проявлениях паркинсонизма (реализация антиоксидантных свойств витамина) [26]. В зависимости от возраста пациентов им показан прием витамина Е в дозах 200 МЕ/сут (или 400 МЕ через день).

Применение витаминов группы В считается особенно важным при паркинсонизме. Поскольку продукция дофамина зависит от адекватного поступления в организм этого витамина, рекомендуется прием пиридоксина по 50–75 мг 3 раза в сутки (во время еды). Пиридоксин не следует принимать, если назначены препараты леводопы.

Дефицит витамина В₂ (рибофлавин) при паркинсонизме способствует развитию депрессии, вызывает нейрональные



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксикант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).
- Диабетическая полиневропатия.
- Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.
- Живление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:
Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); живление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов живления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.

Реклама

повреждения и индуцирует снижение уровня нейротрансмиттеров. В этой связи рекомендуется прием рибофлавина в дозах до 50 мг 3 раза/сут (с едой). Витамин В₃ (ниацин) способствует поддержанию иммунной системы, а также является средством профилактики депрессии и раздражительности (назначается в дозах до 50 мг 3 раза/сут, с приемом пищи).

Не исключается роль дотации витамина D в коррекции проявлений паркинсонизма; об этом сообщают M. L. Evatt et al. (2011) [27].

Из минеральных веществ при паркинсонизме особого внимания заслуживают кальций (антиостеопорозный эффект), магний (обеспечивает нейромышечные функции), калий (обеспечение адекватной передачи нервного импульса/мышечных сокращений) и сера (антиоксидант).

Коэнзим Q₁₀ способствует повышенной выработке клеточной энергии, замедляет отмирание нейронов мозга и прогрессирование болезни. Коэнзим А действует синергично с коэнзимом Q₁₀, выравнивая метаболизм, уменьшая депрессию и усталость, а также повышая жизненный тонус.

Потребление кофеина в умеренных дозах оказывает положительный эффект на неврологический статус при различных формах паркинсонизма, но в детском возрасте этот стимулятор ЦНС может выступать в качестве антинутриента.

О применении в лечении паркинсонизма гиперкетогенных диет сообщают T. B. Vanitallie et al. (2005), подчеркивая эффективность кетонов в нормализации активности дефекта комплекса I при паркинсонизме [28]. M. Gasior et al. (2006), B. Cheng et al. (2009) подтверждают положительную роль кетогенных диет (КД) при паркинсонизме (нейропротективные и «болезнь-модифицирующие» свойства) [29, 30].

Использование фитохимических веществ рассматривают R. Pal et al. (2011) [31]. При паркинсонизме рекомендуется применять для детоксикации печени следующие съедобные растения: лопух, одуванчик лекарственный, имбирь, расторопшу пятнистую; для стимуляции тимуса и лимфатической системы: кайенну, желтокорень канадский, коровяк обыкновенный, элеутерококк колючий, тысячелистник обыкновенный; для очищения крови: боярышник, клевер красный, сарсапелль, солодку голую. Для детоксикации крови и печени используют шавель желтый. Антистрессорным и нейротрофическим действием обладают цимицифуга кистевидная, котовник кошачий, страстоцвет, шлемник и корень валерианы.

P. Rojas et al. (2009) применяли при болезни Паркинсона пищевую добавку EGB761 (экстракт Ginkgo biloba), что сопровождалось нормализацией гомеостаза меди и ее содержания в различных структурах головного мозга [32].

Таким образом, роль питания при паркинсонизме не должна игнорироваться. Описанные нутритивные аспекты паркинсонизма свидетельствуют об актуальности нейро-диетологического подхода к этой патологии. ■

Литература

- Koller W. C. Treatment of early Parkinson's disease // *Neurology*. 2002, v. 58, s. 79–86.
- Segawa M. Segawa disease // *Brain Nerve*. 2008, v. 60, p. 5–11.
- Powers K. M. et al. Dietary fats, cholesterol and iron as risk factors for Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009, v. 15, p. 47–52.
- Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell // Biochem*. 2008, v. 49, p. 241–68.
- Tandan R. et al. Benign autosomal dominant syndrome of neuronal Charcot-Marie-Tooth disease, ptosis, parkinsonism, and dementia // *Neurology*. 1990, v. 40, s. 773–779.
- Segawa M. et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation // *Adv. Neurol.* 1976, v. 14, p. 215–33.
- Бобылева М. Ю. и др. Дофа-зависимая дистония (болезнь Сегавы) // *Ж. неврол. психиатрии*. 2009, т. 109, № 8, с. 73–76.
- Dobyns W. B. et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism // *Neurology*. 1993, v. 43, s. 2596–2602.
- Chen H. et al. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease // *Am. J. Epidemiol.* 2007, v. 165, p. 998–10–06.
- Deane K. H. et al. Non-pharmacological therapies for dysphagia in Parkinson's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001, 1: CD002816.
- Potulska A. et al. Swallowing disorders in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003, v. 9, p. 349–353.
- Miller N. et al. Hard to swallow: dysphagia in Parkinson's disease // *Age Ageing*. 2006, v. 35, p. 614–618.
- Michou E., Hamdy S. Dysphagia in Parkinson's disease: a therapeutic challenge? // *Expert Rev. Neurother.* 2010, v. 10, p. 875–878.
- Chen H. et al. Weight loss in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2003, v. 53, P. 676–679.
- Wang G. et al. Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: results from a pilot investigation // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010, v. 16, p. 119–23.
- Chen H. et al. Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease // *Am. J. Epidemiol.* 2003, v. 157, p. 1007–1014.
- De Lau L. M. et al. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study // *Neurology*. 2005, v. 64, S. 2040–2045.
- Morris J. K. et al. Neurodegeneration in an animal model of Parkinson's disease is exacerbated by a high-fat diet // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010, № 299 (4), R1082–1090.
- Miyake Y. et al. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan // *J. Neurol. Sci.* 2010, v. 288, p. 117–122.
- Levenson C. W. Iron and Parkinson's disease: chelators to the rescue? // *Nutr. Rev.* 2003, v. 61, p. 311–313.
- Barichella M. et al. Special low-protein foods ameliorate postprandial off in patients with advanced Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2006, v. 21, p. 1682–1687.
- Gao X. et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, v. 86, p. 1486–1494.
- Gaenslen A. et al. Nutrition and the risk for Parkinson's disease: review of the literature // *J. Neural. Transm.* 2008, v. 115, p. 703–713.
- Haglin L., Selander B. Diet in Parkinson's disease // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2000, v. 120, p. 576–578.
- Cereda E. et al. Controlled-protein dietary regimens for Parkinson's disease // *Nutr. Neurosci.* 2010, v. 13, p. 29–32.
- Zhang S. M. et al. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk // *Neurology*. 2002, v. 59, S. 1161–1169.
- Evatt M. L. et al. High prevalence of hypovitaminosis D status in patients with early Parkinson disease // *Arch. Neurol.* 2011, v. 68, p. 314–319.
- Vanitallie T. B. et al. Treatment of Parkinson's disease with diet-induced hyperketonemia: a feasibility study // *Neurology*. 2005, v. 64, s. 728–730.
- Gasior M. et al. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behav // Pharmacol.* 2006, v. 17, p. 431–439.
- Cheng B. et al. Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease // *Brain Res.* 2009, № 1286, p. 25–31.
- Pal R. et al. Nitrosative stress-induced Parkinsonian Lewy-like aggregates prevented through phytochemical analog intervention // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011, v. 404, p. 324–329.
- Rojas P. et al. Effect of EGB761 supplementation on the content of copper in mouse brain in an animal model of Parkinson's disease // *Nutrition*. 2009, v. 25, p. 482–485.

Фертильность у мужчин:

диагностика и лечение при метаболическом синдроме

Б. Ю. Слонимский*, кандидат медицинских наук

В. А. Ковалев**, доктор медицинских наук, профессор

Р. В. Комов***

В. В. Винокуров****

***МСЧ № 5 ФГБУЗ ЦМСЧ № 119 ФМБА России, Реутов**

****ФГБУ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва**

*****Центр репродуктивного здоровья, Ижевск**

******Медицинский центр ЭКО «Максимед», Оренбург**

Ключевые слова: фертильность, мужчины, бесплодие, нарушение сперматогенеза, метаболический синдром, самоконтроль гликемии, печень, инсулинорезистентность, нарушение обмена веществ, комбинированная терапия.

Метаболический синдром (МС) является на сегодняшний день не только медицинской проблемой, а в большей степени социальной. Усилия заинтересованных специалистов направлены не только на уровне государства, они давно вышли на межгосударственный и общемировой уровень [3, 14, 15]. По оценкам независимых экспертов распространенность в России МС среди взрослого населения составляет до 30% [3, 7, 14].

Критерии МС (международные стандарты) [7]:

- 1) повышение содержания глюкозы в плазме выше 110 мг/дл;
- 2) повышение уровня триглицеридов более 150 мг/дл;
- 3) снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже 50 мг/дл;
- 4) артериальная гипертензия (систолическое давление более 130 мм рт. ст. или диастолическое АД более 85 мм рт. ст.);
- 5) окружность талии более 80 см у женщин и больше 94 см у мужчин.

Необходимо учитывать тот факт, что МС является стартовой площадкой для таких грозных заболеваний и состояний, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, неалкогольный жировой гепатоз печени, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, потенцирование развития онкологических заболеваний, нарушения в репродуктивной сфере [3, 7, 14].

На сегодняшний день принято считать, что в популяции наблюдается до 15–16% первично бесплодных супружеских пар, а роль негативного вклада в бесплодие каждого из партнеров примерно до 8% [4, 12, 13]. Сочетание МС с высокой распространенностью снижения фертильности у мужчин позволяет говорить об отягощающем факторе, который определяет ключевую роль в развитии нарушения фертильности у мужчин.

Основные «драматические» события происходят на уровне нарушения метаболизма в печени и избыточной жировой ткани (при абдоминальном ожирении), что в даль-

нейшем приводит к нарушению сперматогенеза у мужчин. Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) рассматривается как один из компонентов метаболического синдрома [1, 2, 7, 9]. При МС частота развития НЖБП составляет 55–75% случаев. При индексе массы тела (ИМТ) более 35 кг/м² жировой гепатоз развивается в 95%, а неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) в 36% случаев [1, 2, 7, 9].

Развитие НЖБП связано с накоплением в цитоплазме гепатоцитов липидов в связи с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Результатом гиперинсулинемии является повышенный липолиз, неконтролируемый глюконеогенез. В условиях отложения висцерального жира повышенный липолиз приводит к повышению продукции свободных жирных кислот (СЖК), которые поступают через систему воротной вены в печень. Из-за избыточного синтеза СЖК нарушается их окисление, образуются метаболиты СЖК, оказывающие липотоксическое действие на печень. Непосредственной причиной гибели гепатоцитов и фиброза является перекисное окисление липидов (ПОЛ) и оксидативный стресс. Ведущую роль в ПОЛ играют повреждения и дисфункция митохондрий, при этом повышается продукция реактивных форм кислорода, участвующих в механизме оксидативного стресса [5, 6, 8, 9, 11].

В свете вышеизложенного становится понятно, почему при МС характерным образом меняются соотношения гормональных показателей (пролактин, эстрадиол, тестостерон, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)). Так, при МС до нижней границы нормы может снижаться показатель тестостерона при повышении эстрадиола и незначительном транзиторном повышении пролактина.

Основные патофизиологические механизмы, приводящие к этому, достаточно хорошо изучены [4, 12, 13]:

- 1) увеличивается трансформация тестостерона в эстрадиол и эстрон в жировой ткани, благодаря усилению активности ароматазы;
- 2) изменение метаболизма тестостерона в печени (частичная трансформация тестостерона в эстрадиол) на фоне НЖБП и стеатогепатита;
- 3) изменение выработки в печени секс-связывающего глобулина, благодаря чему в крови снижается концентрация свободного тестостерона;

4) уменьшение активности 5-альфа-редуктазы, конвертирующей тестостерон в его гормонально-активный метаболит дегидротестостерон в условиях повышения уровня СЖК и инсулинорезистентности при МС;

5) повышенная подверженность пациентов с МС стрессорным факторам, сопровождающаяся транзиторным повышением пролактина, снижением тестостерона до нижней границы нормы, снижением ЛГ, нормальным или незначительно повышенным ФСГ, что непосредственно нарушает сперматогенез.

Таким образом, относительная гиперэстрогения негативно влияет на сперматогенез. В результате этих процессов при МС снижается объем эякулята, количество сперматозоидов в 1 мл, уменьшается их подвижность, появляется большое число патологических форм.

В последних работах отмечалось, что до начала лечения МС снижение показателей фертильности по различным параметрам составляет от 30% до 50% [4, 10, 12, 13]. Однако основное исследование в данных работах было посвящено диагностике и восстановлению сексуальной функции при МС. Было показано, что применение лекарств для лечения МС необходимо сочетать с андрогенами. При этом половая функция восстанавливается на 90% [10]. Вместе с тем подробного изучения фертильности через 1 год после начала такого лечения не проводилось. Работы последних лет убедительно выявляют тенденцию, что использование андрогенов при отсутствии выраженных явлений гипогонадизма не влияют на улучшение фертильности [4, 13], а в некоторых работах отмечается даже ухудшение показателей сперматогенеза при длительном необоснованном применении андрогенов [12].

Дискуссионными остаются вопросы:

1. Следует ли начинать лекарственную терапию сразу после установления диагноза МС?
2. Является ли сочетание бигуанидов с антиоксидантами эффективной комбинацией, которая позволяет не только улучшать параметры липидного и углеводного обмена, но и позитивно влиять на показатели фертильности без использования гонадотропинов (либо их сочетания с андрогенами)?

В связи с этим нами проведен ретроспективный анализ эффективности комбинированной терапии оригинальным препаратом Глюкофаж (метформин) с этилметилгидроксиперидина сукцинатом у пациентов с МС и нарушением фертильности.

В исследования были включены пациенты с МС, у которых нарушение фертильности диагностировано за 6 месяцев до начала комплексного обследования и лечения, а длительность комбинированной терапии бигуанидами (метформин (Глюкофаж)) в сочетании с антиоксидантами (этилметилгидроксиперидина сукцинат) составляла не менее 48 недель. Было обследовано 114 пациентов (возраст от 18 до 63 лет).

Пациенты с заболеваниями эндокринных желез (гипотиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, синдром и болезнь Иценко–Кушинга, гипо- и гипергонадо-тропным гипогонадизмом и опухолями гипофиза) в данное исследование не включались.

Больные были разделены на четыре группы:

- Первую группу (n = 27) составили пациенты, находившиеся на низкокалорийном, дробном питании и умеренной физической нагрузке.
- Вторая группа (n = 28) — на низкокалорийном, дробном питании, умеренной физической нагрузке и назначении Глюкофажа до 2500 мг/сут.

- Третья группа (n = 31) — диетотерапия, до 2500 мг/сут Глюкофажа с добавлением 375 мг/сут этилметилгидроксиперидина сукцината.

- Четвертая группа (n = 28) — диетотерапия, до 2500 мг/сут Глюкофажа и 375 мг/сут этилметилгидроксиперидина сукцината с добавлением 20 мг/сут Торвакарда (статины).

Через 48 недель был проведен итоговый сравнительный анализ с исходными лабораторными данными. Особое значение придавалось показателям спермограммы (объем эякулята, количество сперматозоидов в 1 мл, общее число сперматозоидов, процент активно-подвижных сперматозоидов). Конечным критерием эффективности терапии являлось восстановление фертильности спермы.

При обследовании пациентов изучали анамнез, измеряли рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), проводили исследование анализов крови (глюкоза натощак, тест с нагрузкой глюкозой или с пробным завтраком, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП, триглицериды, ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон). Кроме того, осуществлялся лабораторный анализ спермы в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2010 г.).

Самоконтроль гликемии осуществляли с использованием глюкометров Акку-Чек Перформа Нано. Многочисленные исследования показали, что оптимальное управление гликемией и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний может снизить риск появления и прогрессирования микрососудистой патологии и макрососудистых осложнений. Благодаря использованию для самоконтроля гликемии глюкометров Акку-Чек Перформа Нано удается прийти к консенсусу о согласованном решении между пациентом с метаболическим синдромом и медперсоналом. На основе этих договоренностей формируются ясные инструкции о действиях в соответствии с результатами самоконтроля гликемии.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ (Statistica StatSoft Inc., версия 6.0, США). Поскольку объем выборки был невелик, сравнение групп проводили непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна–Уитни для количественных признаков и путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для качественных признаков. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде абсолютных чисел, процентов, медиан и интерквартильных отрезков.

Согласно данным ретроспективного анализа, у пациентов 1-й группы терапия МС в целом оказалась менее эффективной, чем у пациентов 2-й группы (монотерапия метформином), у которых в 67,6% случаев наблюдалось снижение веса от 3 до 15 кг за один год, что соответствует данным, приводимым другими авторами. У пациентов с эффективной монотерапией метформином были выявлены статистически значимые различия в возрасте, степени тяжести нарушения спермограммы, наличии патологических изменений в соотношении показателей углеводного обмена, липидного спектра, гонадотропинов и половых стероидов. Пациенты, у которых монотерапия метформином оказалась неэффективной, были значительно старше, имели характеристики ожирения 3–4 степени и лабораторные показатели крови, близкие к начальным проявлениям сахарного диабета 2-го типа.

Комбинированная терапия в 3-й и 4-й группах больных оказалась наиболее эффективной (совокупные показатели фертильности улучшились на 32,5%) и пришли в соответствие с нормальными показателями спермы согласно крите-

рийм ВОЗ (2010 г.). Следует также отметить, что применение в комбинированной терапии статинов (Торвакард 20 мг в сутки) в 4-й группе пациентов существенно не влияет на сперматогенез, но нормализует показатели холестерина ЛПНП, что дает положительный прогноз выживаемости при метаболическом синдроме. Таким образом, представляется целесообразным назначение комбинированной терапии с момента постановки диагноза пациентам с описанными выше клиническими особенностями.

Выводы

1. Использование исключительно низкокалорийного дробного питания в сочетании с дозированной физической нагрузкой малоэффективно как в отношении восстановления фертильности, так и в лечении метаболического синдрома.
2. Пациентам с нарушением фертильности и метаболическим синдромом целесообразно назначать комбинированную терапию с момента постановки диагноза.
3. Эффективной комбинированной терапией, которая способствует восстановлению фертильности и оптимизации лечения метаболического синдрома, признать использование диетотерапии, умеренной физической нагрузки в сочетании с терапией метформина (Глюкофаж) и антиоксидантами (этилметилгидроксиперидина сукцинатом).
4. Применение статинов (Торвакард) существенно не влияет на фертильность, но улучшает показатели липидного спектра крови и улучшают прогноз выживаемости при метаболическом синдроме. ■

Литература

1. Буевров А. О. «Жирная печень»: причины и последствия // Consilium Medicum. 2007; 9 (9): 74–79.
2. Бутрова С. А., Елисеева А. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные проблемы // Ожирение и метаболизм. 2007; 2 (11).
3. Здоровье населения России и деятельности учреждений здравоохранения. Статистические материалы. М., 1995, 1998, 2002. 211 с.
4. Капто А. А., Виноградов И. В., Дендербев Е. С., Амиханян Г. М. Руководство по клинической андрологии. Медпрактика-М, 2008. 272 с.
5. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Браценкова А. В., Кравчук Ю. А. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. Формирование стандартов терапии // Consilium Medicum. 2007, 9 (9), с. 79–83.
6. Мухин Н., Северов М. В., Лопаткина Т. Н. Неалкогольный стеатогепатит с исходом в цирроз печени // Врач. 2004, № 12, с. 13–16.
7. Ожирение. Руководство для врачей. Под ред. И. И. Делова, Г. А. Мельниченко. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 456 с.
8. Павлов, Бакулин И. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения // Врач. 2007, 10: 24–28.
9. Подымова С. Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клиника морфологические особенности. Прогноз. Лечение // РМЖ. 2005, 7 (2): 61–66.
10. Романова Е. В. Фертильность и половая функция мужчин при метаболическом синдроме. Дис. к. м. н. М., 2009. 132 с.
11. Северов М. В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Клиническая фармакология и терапия. 2008, 17 (1): 11–16.
12. Сухих Г. Т., Божедомов В. А. Мужское бесплодие. Новейшее руководство для урологов и гинекологов М.: Эксмо, 2009. 240 с.
13. Божедомов В. А., Лоран О. Б., Сухих Г. Т. и соавт. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2 // Андрология и генитальная хирургия. 2001, № 1.
14. Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization 2002. <http://www.who.int/nut/obs.htm>.
15. Rossner S. Obesity: the disease of the twenty-first century // Int J Obesity. 2002; 26 (Suppl 4): S2–4.



Глюкофаж®
метформин

**С МОМЕНТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА
И НА ВСЕХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**



**ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ
МЕТФОРМИНА ГЛЮКОФАЖ®**

**Влияет на основные факторы
риска развития метаболического
синдрома и предиабета¹**

- Снижает инсулинорезистентность²
- Улучшает профиль липидов²
- Способствует снижению массы тела³
- Достоверно улучшает выживаемость и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа⁴

¹ Diabetes Prevention Program research group N Engl J Med 2002; 346: 393–403. ² N Engl J Med. 2005; 353: 2609–2617. ³ Diabetes Care 1990; 13: 62. 4. Sirtori CR et al. Diabet Med 2000; 23: 128–33. 4. UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1998; 352: 857–63.

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Глюкофаж®
Регистрационный номер: ПН01400301 от 13.08.08. Торговое название: Глюкофаж®. Международное непатентованное название: метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500, 850, 1000 мг. **Показания к применению:** сахарный диабет 2 типа у взрослых; в комбинации с инсулином – при сахарном диабете 2 типа, особенно при выраженной степени ожирения, сопровождающейся вторичной резистентностью к инсулину; сахарный диабет 2 типа у детей с 10-летнего возраста – как при монотерапии, так и в сочетании с инсулином. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, диабетический кетоацидоз, прекома, кома, нарушения функции почек, острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек, деградация, лактозидоз, тяжелые инфекционные заболевания, острый и хронический панкреатит, заболевания, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии, серьезные хирургические операции и травмы, нарушения функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, период грудного вскармливания, применение в течение не менее 2 дней до и после проведения радиационных или рентгенологических исследований с применением йодсодержащего контрастного вещества, лактозидоз, соблюдение гипокалорийной диеты. **Способ применения и дозы:** монотерапия и комбинированная терапия. Начальная доза 500 мг 2–3 раза в сутки, поддерживающая доза 1500–2000 мг/сут. Максимальная доза 3000 мг/сут. не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу. **Побочные действия:** возможно нарушение вкуса, лактозидоз, желудочно-кишечные нарушения. Полная информация содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения:
ООО «Нискомед Дистрибуция Санкт-Петербург» 119048, Москва, ул. Уланова, 2, стр. 1.
Тел.: (495) 933-5511, факс: (495) 962-1605.
Дата выпуска рекламы: октябрь 2011 г.
09/03/11

www.nycomed.ru
www.glucophage.ru

 
Nycomed: a Takeda Company



Терапия рецидивирующей генитальной формы герпесвирусной инфекции у женщин

А. Н. Васильев*, кандидат биологических наук

Ж. А. Каграманова**, кандидат медицинских наук

В. В. Малиновская***, доктор биологических наук, профессор

В. В. Парфенов***, кандидат медицинских наук

Е. Н. Выжлова***

Е. В. Серова***

**ФГБУ НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития России,*

***ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России,*

****ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития России, Москва*

Ключевые слова: генитальный герпес, женщины, вирусная инфекция человека, половой путь передачи инфекции, нарушения иммунного ответа, лекарственная устойчивость, предвестники заболевания, зуд, жжение, местная противовирусная терапия.

Заболевания, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ) первого или второго типа, являются одними из самых распространенных среди вирусных инфекций человека. Генитальный герпес, как одна из форм герпетической инфекции, широко распространен среди взрослого населения и относится к заболеваниям, передаваемым половым путем. Частота

выявления генитальной формы ВПГ-инфекции у взрослых повышается с возрастом и коррелирует с числом половых партнеров, также отмечено, что инфицированность женщин выше, чем мужчин.

Клинические проявления герпетической инфекции у женщин (эритема, образование везикул, развитие эрозивно-язвенных элементов) могут иметь многоочаговый характер: появляться на больших и малых половых губах, слизистой оболочке влагалища, шейке матки, в промежности и анальной области, возможно также пораже-

ние кожи ягодиц и бедер. Для рецидивирующего генитального герпеса характерно развитие очага поражения на одном и том же участке слизистой оболочки или кожи.

В настоящий момент не вызывает сомнений тот факт, что инфицирование ВПГ может изменять иммунный ответ организма человека на различные патогены [3, 4]. В работе Singh R., Kumar A. et al. [7] было показано, что пациенты, инфицированные ВПГ, имели нарушения иммунного ответа на другие инфекции, выраженные в дисрегуляции выработки

гамма-интерферона и интерлейкина-10, причем у пациентов с манифестной формой инфекции и склонностью к частым рецидивам степень дисрегуляции была более выражена, по сравнению с пациентами со стертой картиной инфекции. Выявлено, что ВПГ может поражать не только клетки эпителия, но и непосредственно дендритные клетки. Поражение дендритных клеток ВПГ приводит к глубоким нарушениям иммунного ответа, в том числе к снижению им продукции интерферона первого типа и тем самым к персистенции инфекции [5].

Несмотря на имеющийся в настоящий момент большой арсенал этиотропных противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир и другие), эффективность терапии рецидивирующей герпетической инфекции зачастую невысока. Также в последнее время резко возросло число людей, инфицированных вирусами с лекарственной устойчивостью к этиотропным противовирусным препаратам [1, 6].

По данным литературы, многие формы вирусных инфекций поддаются местному лечению [2], зачастую местное применение химиотерапевтических препаратов более эффективно, чем системное, поскольку обеспечивает высокую концентрацию действующего вещества непосредственно в очаге инфекции без токсического воздействия на организм в целом.

Таким образом, целью исследования было оценить эффективность местной терапии препаратом Виферон® (гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2 человеческий рекомбинантный, 36000 МЕ/г)) рецидивирующего генитального герпеса у женщин в стадии обострения.

В исследование были включены 30 женщин с лабораторно подтвержденным диагнозом «хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция в стадии обострения», возраст больных 18–45 лет. Частота рецидивов в среднем составила 1 рецидив в 2–3 месяца, длительность заболевания с момента установления лабораторно подтвержденного диагноза ВПГ-инфекции не менее 6 месяцев. Часть больных (19 человек, 63%) имела локализованную форму генитальной герпетической инфекции, у остальных (11 человек, 37%) имела место сочетанная форма (генитальная и лабиальная). При сборе анам-

неза было отмечено, что у 16 больных перед началом рецидива герпетической инфекции возникают так называемые «предвестники» заболевания, выраженные в виде различных субъективных ощущений (жжение и зуд на месте будущих высыпаний, боли в области промежности, покалывание в области внутренней поверхности бедра, боли внизу живота), появляющихся за 1–2 дня до начала рецидива.

Терапию препаратом Виферон® проводили в виде аппликаций тонким слоем на участки герпетических высыпаний 4–5 раз в сутки, курс лечения 5–6 дней. Лечение препаратом Виферон® проводили или в период «предвестников» заболевания (продромов) — (9 пациенток), или в первый день начала реци-

дива (18 пациенток), или в стадии нарастания клинических симптомов заболевания (увеличение количества везикул, усиление выраженности субъективных ощущений (зуд, жжение, болезненность в очаге поражения) — 3 пациентки).

При лечении последующих рецидивов заболевания применение препарата Виферон® начинали или в период продрома (при наличии), или в первый день от начала рецидива.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовали следующие критерии: тяжесть и длительность текущего эпизода герпетической инфекции, выраженность субъективных ощущений (зуд, жжение, болезненность в очаге поражения), длительность ремиссии, частота последующих

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

РЕЦИДИВ

УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ 15 ЛЕТ

КОМПЛЕКСНЫЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ

- Лечение широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций
- Профилактика осложненного течения заболеваний
- Разрешен к применению с 14 недели беременности
- Применяется у новорожденных, в том числе недоношенных детей

ферон | (800) 103-30-00, (800) 103-55-58
info@viferon.ru, viferon.ru

обострений, их интенсивность и длительность, срок наблюдения за пациентами составил 6 месяцев.

При наблюдении за пациентами было отмечено, что препарат Виферон® хорошо переносится, побочных эффектов, индивидуальной непереносимости и нежелательных явлений зафиксировано не было.

При анализе текущего рецидива герпетической инфекции в группе больных, лечение которых начинали в период предвестников, на вторые сутки от начала терапии препаратом Виферон® отмечали купирование рецидива у 6 пациенток (67%), у остальных больных этой группы (33%) отмечали развитие рецидива меньшей интенсивности: уменьшение очага поражения, отечности и количества везикул. В группе больных, начинавших лечение с первого дня рецидива, к концу вторых суток от начала терапии препаратом Виферон® отмечали угасание субъективных ощущений, прекращение образования новых везикул у 17 пациенток (94%), у двух пациенток (6%) отмечали купирование рецидива. Начиная с третьих суток от начала терапии препаратом Виферон® у 17 пациенток (94%) отмечали регресс высыпаний. В группе больных (3 пациентки), лечение которых начинали в стадии нарастания клинических симптомов текущего эпизода герпетической инфекции, отмечали уменьшение субъективных признаков заболевания (зуд, жжение, болезненность в очаге поражения) на вторые сутки от начала лечения у всех больных (100%). К концу третьих суток у всех 3 пациенток (100%) отмечали регресс высыпаний продолжительностью $5 \pm 2,3$ дня.

При дальнейшем наблюдении за больными в течение последующих 6 месяцев после лечения препаратом Виферон® выявили ремиссию у 5 пациенток (17%), у 24 пациенток (80%) межрецидивный период увеличился в среднем в два раза от исходного (125 ± 12 дней после лечения по сравнению с 60 ± 7 дней до лечения). У всех пациенток в процессе лечения отмечалось сокращение продолжительности рецидива и уменьшение выраженности клинических проявлений герпетической инфекции. У одной пациентки лечение препаратом Виферон® не повлияло на количество рецидивов и межрецидивный период, однако в процессе лечения также уменьшилась продолжительность рецидивов, последние 2 рецидива проходили в abortивной форме (зуд, жжение, гиперемия слизистой, сохраняющиеся в течение 3 дней). Все пациентки отмечали быстрое купирование субъективных признаков герпетической инфекции, ускорение процессов эпителизации и образования корочек при применении препарата Виферон®. При использовании Виферона® в период продрома у 10 (71%) пациенток наблюдали купирование рецидива, у 4 пациенток (29%) отмечали значительное сокращение продолжительности рецидива и выраженности клинических проявлений инфекции.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что препарат Виферон® хорошо переносится и оказывает положительный терапевтический эффект на течение рецидивирующей герпетической инфекции, выражаемый в увеличении периода ремиссии, уменьшении выраженности клинических проявлений

и длительности последующих рецидивов. Применение препарата в период продрома предупреждает возникновение рецидива или значительно уменьшает его клинические проявления и продолжительность. ■

Литература

1. Львов Н.Д., Андреева В.Л., Леонтьева Н.А., Галегов Г.А. Изоляция из клинического материала штаммов вируса герпеса простого, обладающих резистентностью к ацикловиру // Вопросы вирусологии. 1999. № 6. С. 247–249.
2. Носоченко Г.Ф., Кусов В.В., Парфенов В.В., Симановский С.Е., Малиновская В.В., Алиханов А.Х. Опыт лечения больных рецидивирующим герпесом мазью Виферон // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000. № 1. С. 35–38.
3. Сухих Г.Т., Ванька Л.В., Кулаков М.В. Иммулитет и генитальный герпес. Н. Новгород: НГМА, 1997. 224 с.
4. Темичева Е.В. Интерфероновый статус при рецидивирующем герпесе гениталий и коррекция его нарушений: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1989.
5. Peretti S., Shaw A., Blanchard J., Bohm R., Morrow G., Lifson J.D., Gettie A., Pope M. Immunomodulatory effects of HSV 2 infection on immature macaque dendritic cells modify innate and adaptive responses // Blood. 2005. Vol. 106. № 4. P. 1305–1313.
6. Safrin S., Phan L. In vitro activity of penciclovir against clinical isolates of acyclovir resistant and foscarnet resistant herpes simplex virus // Antimicrob. Agents Chemother. 1993. Vol. 37/№ 10. P. 2241–2243
7. Singh R., Kumar A., Creery W.D., Ruben M., Giulivi A., and Diaz Mitoma F. Dysregulated expression of IFN γ and IL 10 and impaired IFN γ mediated responses at different disease stages in patients with genital herpes simplex virus 2 infection // Clin.Exp.Immunol. 2003.Vol.133. № 1. P. 97–107.



Где купить журнал «Лечащий Врач»?

Москва,
Дом медицинской книги, Комсомольский пр-т, д.25

Москва,
Магазин медицинской литературы РГМУ, ул. Островитянова, д. 1

Санкт-Петербург,
Магазин медицинской литературы СПбРГМУ, ул. Льва Толстого, д. 17

Воронеж,
Магазин медицинской литературы ВГМА, ул. Студенческая, д. 10

The Practitioner

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения и железодефицитная анемия: принципы диагностики и лечения

А. М. Шилов, доктор медицинских наук, профессор

А. О. Осия, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечные кровотечения, железодефицитная анемия, полиморбидность, острый коронарный синдром, стенокардия, тканевая сидеропения, атрофия слизистых оболочек, ангиодисплазия, мальабсорбция, гемоглобин, железосодержащие препараты, биодоступность железа.

Современная практическая медицина основана на концепции ассоциированности множества факторов риска как возможных причинах развития, прогрессирования и сосуществования мультифакторных заболеваний — полиморбидности.

Полиморбидность — независимое сочетание различных болезней у одного пациента, которые могут оказывать взаимовлияние на течение и клинические проявления патологий (принцип суперпозиции). С возрастом пациента рост частоты хронических болезней и их ассоциации вызывают трудности для врача общей практики в своевременной диагностике и подборе адекватного комплексного лечения, в частности при ишемической болезни сердца (ИБС), сочетающейся с анемией различной этиологии.

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) неясной этиологии имеют место в 5–10% случаев среди больных, поступивших в стационар по поводу кровотечений различной этиологии. В 80% случаев ЖКК останавливается самопроизвольно в течение 12 часов от начала заболевания. В 20% случаев — не останавливается, может рецидивировать в течение 3 суток от начала заболевания и осложняться постгеморрагическими расстройствами центральной гемодинамики, вплоть до развития острого коронарного синдрома (ОКС) или циркуляторного шока [1, 3, 7].

По данным различных авторов у пациентов с обострением ИБС и проявлениями ОКС при критических состояниях в 8–25% случаев развиваются гастродуоденальные «стрессовые» повреждения слизистых оболочек («синдром Селье»), с клинически значимыми ЖКК — с летальностью до 50–80% наблюдений. По данным отечественных клиник-морфологических исследований среди пациентов, погибших от острого инфаркта миокарда (ОИМ), в 10% случаев выявлены признаки острого повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки, при этом ЖКК развивалось у каждого пятого пациента с первичным инфарктом миокарда (ИМ) и у каждого второго — при повторном ОИМ в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [6, 8].

Развитию эрозивного ЖКК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) способствует длительный прием нестероидных противовоспалительных препара-

тов (НПВП). По данным различных авторов, у европейцев в любой группе населения терапия НПВП более чем в 2 раза увеличивает риск ЖКК; у лиц, длительно принимающих НПВП, в 20–25% случаев возникают острые язвы, более чем у 50% пациентов — эрозивный гастродуоденит; 53,5% пациентов от всех лиц, поступающих в стационар с диагнозом острого желудочно-кишечного кровотечения, принимали НПВП [3, 10, 11].

Современная лечебная тактика применения антиагрегантной терапии (ААТ) основана на огромном опыте использования ацетилсалициловой кислоты (АСК), пероральных непрямым антикоагулянтов, тиапиридинов и их сочетаний у больных ИБС (ОКС, ОИМ, нестабильная стенокардия). Исследования безопасности ААТ документируют наличие, хотя и при относительно невысокой частоте, жизненно опасных осложнений — кровотечений. Частота малых кровотечений статистически достоверно регистрировалась в исследованиях CURE и COMMIT, а больших кровотечений достоверно увеличивалась в исследованиях CURE с 2,7% до 3,7%, MATCH с 1,0% до 2,0%, TRITON-NIMI с 2,0% до 2,5% [3, 8].

Популяционные исследования указывают на повышение риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с заболеваниями ССЗ на фоне антиагрегантной терапии. При приеме стандартных доз АСК (75–150 мг) или антагонистов витамина К (непрямые антикоагулянты) риск кровотечений увеличивается в 1,8 раза, при назначении клопидогреля — в 1,1 раза. Двойная ААТ сопровождается более высокими показателями относительного риска кровотечений: сочетание АСК и дипиридамола сопровождается увеличением риска развития кровотечений в 2,3 раза; АСК и антикоагулянтов непрямого действия — в 5,3 раза; АСК и клопидогреля — в 7,4 раза [3, 10, 11].

Прогноз у больных ИБС, осложненной кровотечениями различной степени выраженности, хуже, поскольку уменьшается коронарный резерв и проблемы последствий коронарной катастрофы усугубляются анемией, неизбежными нарушениями регуляции гемостаза и гомеостазиса центральной гемодинамики с нарушением азотовыделительной функции почек, с увеличением креатинина сыворотки крови.

Основные клинические факторы риска кровотечений у больных ИБС на фоне ААТ — сниженная функция активности тромбоцитов, наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2-го типа, заболевания печени, хронический алкоголизм, почечная недостаточность (снижение клиренса

Таблица 1

Классификация кровотечений при антиагрегантной терапии			
Классификация	Тяжелое	Средней тяжести	Незначительное
TIMI	Интракраниальное	Гематурия	Синяки
	Снижение Hb на 5 г/л	Рвота кровью	
	Снижение Ht на 15%	Снижение Hb на 3 г/л	
GUSTO	Смертельное	Кровопотеря, требующая гемотрансфузии	Умеренные изменения гемодинамики
	Внутричерепное		
	Признаки шока		
BleedScore	Угрожающие (6 баллов)	Внутренние (3 балла)	Поверхностные (1 балл)
	Жизнеопасное	Гематома	Синяки
	Интракраниальное	Носовое	Петехии
	Трансфузия крови	Мелена	Экхимозы
		Гематурия	Кровоточивость при порезах
		Кровавая рвота	

креатинина) на фоне анемии, снижение массы тела, полипрогмазия, пожилой возраст — наличие полиморбидности.

В работах по определению градаций кровотечений на фоне ААТ и оценке тяжести состояния используют либо лабораторные данные (TIMI) либо экспертные оценки (GUSTO, BleedScore), представленные в табл. 1. Большие кровотечения при ААТ возникают реже, чем при терапии непрямыми антикоагулянтами (плохой контроль МНО, целевой уровень которого колеблется от 2,0 до 3,0) и тромболитиками. Частота кровотечений всех градаций (большие, средние, малые) при длительной терапии АСК достигает 4,8%, при терапии клопидогрелом — 2,9%, при комбинации АСК + клопидогрел — 10,1%, а при назначении вместе с непрямими антикоагулянтами — 16,8% [3, 10].

Острые или хронические (латентные) ЖКК способствуют развитию или обострению уже имеющейся железодефицитной анемии (ЖДА), которая в свою очередь усугубляет течение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС.

Основным клиническим проявлением ЖДА является мышечная слабость, которая не наблюдается при других видах анемий. Ее относят к проявлениям тканевой сидеропении. После приема препаратов железа клинические признаки тканевой сидеропении быстро исчезают. Атрофические изменения возникают в слизистых оболочках пищеварительного канала, органов дыхания, половых органов. Поражение слизистой оболочки пищеварительного канала — типичный признак железодефицитных состояний. Атрофический процесс также захватывает слизистую оболочку губ и полости рта. Появляются трещины губ и заеды в углах рта (хейлоз), изменения зубной эмали. В 25% случаев наблюдается глоссит и изменения слизистой полости рта. При осмотре обнаруживаются атрофические изменения слизистой оболочки языка, иногда трещины на кончике и по краям, в более тяжелых случаях — участки покраснения неправильной формы («географический язык») и афтозные изменения. У большинства больных снижается аппетит. В более тяжелых случаях наблюдаются извращения обоняния, вкуса (рса chlorotica): употребление в пищу мела, известки, сырых круп. Характерен синдром сидеропенической дисфагии (синдром Пламмера—Винсона), проявляющийся затруднением при глотании сухой и плотной пищи, чувством першения и ощущением наличия инородного тела в глотке. Наблюдаются признаки изменения функции желудка: отрыжка, ощущение тяжести в животе после еды, тошнота. Они обусловлены наличием атрофического гастрита и ахилии, которые определяются при морфологическом (гастробиопсии слизистой оболочки) и функциональном (желудочная секреция) исследованиях. У больных железодефицитной анемией постоянно наблюдаются одышка,

сердцебиение, боль в груди, отеки. Определяются расширение границ сердечной тупости влево, анемический систолический шум на верхушке и легочной артерии, «шум волчка» на яремной вене, тахикардия и гипотензия. Проявлением дефицита железа иногда является лихорадка, температура обычно не превышает 37,5 °С и исчезает после лечения железом [2, 4].

Обследование больного ЖДА включает два этапа — синдромный и нозологический. На первом этапе необходимо выявление патологий, лежащих в основе развития анемического синдрома для проведения этиотропной терапии (гемостаз, компенсация органной микроциркуляции, восстановление уровня гемоглобина соответствующего физиологическим потребностям организма). Следующий этап предусматривает верификацию железодефицитного характера анемии, т.е. дифференциальную диагностику видов анемии (гемолитическая, сидероахрестическая, В₁₂-дефицитная и др.).

Основные симптомы острого ЖКК: внезапная слабость, дурнота, головокружение, гипотония, рвота кофейной гущей или алой/темной кровью, сильная кратковременная боль в верхней половине живота, мелена, положительная проба в кале на скрытую кровь [7].

Развитию ЖДА у больных с ССЗ может способствовать наличие в кишечном тракте артериовенозных деформаций трех типов:

- тип I — ангиодисплазия в толстом кишечнике (справа), характерна для пациентов старше 60 лет: аневризматические изменения мезентериальных сосудов до 5 мм в диаметре, которые часто сочетаются с атеросклеротическим стенозом клапанов аорты;
- тип II — ангиодисплазии в тонком кишечнике, имеет место у пациентов старше 45 лет в виде аневризм в диаметре до 1 см;
- тип III — телеангиэктазии или синдром Ослера—Вебера—Рандю.

Осложнения в слизистой желудочно-кишечного тракта у больных ИБС, вызванные приемом аспирина, диктуют необходимость его отмены и назначения цитопротекторов — антацидов. В ряде клинических и экспериментальных исследований показано, что антациды способны эффективно профилактировать и лечить возникновение эрозий и язв в слизистой оболочке желудка при применении НПВП. Было продемонстрировано, что цитопротекторный эффект антацидов реализуется через стимуляцию образования простагландинов в стенке желудка (снижение уровня простагландинов в слизистой желудка — основной механизм эрозивно-язвенного процесса, вызванного применением аспирина), усиление секре-

Как известно, препараты солей железа содержат ионы Fe^{++} , которые после поступления в кровь превращаются в ионы Fe^{+++} для последующего связывания с белком-переносчиком — трансферрином. Процесс превращения ионов Fe^{++} в ионы Fe^{+++} (за счет потери одного электрона) может сопровождаться образованием свободных радикалов, участвующих в оксидативном стрессе с перекисным окислением липидов (рис. 1). В то же время препараты железосодержащих комплексов (например, на основе железа протеин сукцинилата), в состав которых входят ионы Fe^{+++} , лишены возможного прооксидантного действия. Способность препаратов солей железа вызывать оксидативный стресс (в отличие от железосодержащих комплексов) показана в экспериментах на крысах и в условиях *in vitro* [5, 7, 9]. Эти различия между двумя группами железосодержащих препаратов постулируют о преимуществах железосодержащих комплексов (Fe^{+++}) перед препаратами солей железа в лечение пациентов с ЖДА. Полученные данные об отсутствии активности свободнорадикального окисления и оксидативного стресса на фоне применения препаратов железосодержащих комплексов (Fe^{+++}), в частности препарата Ферлатум, представляются принципиально новыми и могут иметь важное клиническое значение при лечении ЖДА.

Результаты обследования и комплексного лечения больных ИБС с анемическим синдромом

Для обследования и лечения было отобрано 54 пациента с ИБС — стабильная стенокардия напряжения III–IV функциональных классов (ФК) (Классификация Канадского кардиологического общества) в сочетании с железодефицитной анемией (поставленной на основании уровней содержания гемоглобин (Hb) меньше 110 г/л и сывороточного железа — меньше 12 ммоль/л). В исследуемой группе больных с ИБС было 19 женщин, средний возраст которых составил $59,2 \pm 5,1$ года, 35 мужчин — средний возраст — $57,1 \pm 4,1$ года. Из исследования исключались онкологические больные и пациенты с хронической почечной недостаточностью.

Функциональный класс стенокардии определяли с помощью нагрузочного теста (6-минутный тест-ходьба) — количество метров, пройденных за 6 минут без «дискомфорта в области сердца».

Критериями анемии являлись снижение уровня гемоглобина ($Hb < 110$ г/л) и показатели лабораторного исследования крови: для ЖДА — гипохромия (цветной показатель меньше 0,85, $MCN < 24$ пг), микроцитоз ($MCV < 75$ мм), сывороточное железо меньше 12,0 ммоль/л, насыщение трансферрина железом — меньше 15%. Повышенное число ретикулоцитов свидетельствует о нормальной пролиферативной активности костного мозга на стимуляцию эндогенным эритропоэтином, что более характерно для фолиевой или B_{12} -дефицитной анемии [2–4].

Средний уровень гемоглобина в крови до лечения в целом по группе составил $99,51 \pm 3,7$ г/л: у женщин — $98,5 \pm$



Рис. 1. Схема образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов

4,3 г/л, у мужчин — $99,86 \pm 3,5$ г/л. Концентрация сывороточного железа до лечения в среднем по группе — $7,76 \pm 3,7$ ммоль/л; у женщин — $6,8 \pm 1,9$ ммоль/л, у мужчин — $8,3 \pm 1,8$ ммоль/л.

Результаты обследования больных до и после лечения, в зависимости от программы лечения анемии, представлены в табл. 2.

Лечение основного заболевания — ИБС — проводили с помощью антиангинальных препаратов (нитраты, кардиоселективные бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) с исключением аспирина и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, которые, по данным различных авторов, могут ингибировать синтез эритропоэтина в почках и блокировать его эритропоэтическое действие на уровне костного мозга.

Длительность лечения в стационаре колебалась от 3 до 4 недель и в среднем составила $3,75 \pm 0,1$ недели.

В подгруппе А (32 пациента) лечение анемии осуществлялось в течение 4 недель с помощью перорального препарата Ферро-Фольгамма из расчета в среднем по подгруппе — $384,4 \pm 27,3$ мг железа в сутки. Ферро-Фольгамма (производитель Wöerwag Pharma) — комбинированный препарат, одна капсула которого содержит 100 мг сульфата железа (Fe^{++}), 5 мг фолиевой кислоты, 10 мкг цианокобаламина и 100 мг аскорбиновой кислоты.

У остальных больных — подгруппа Б (22 пациента) — лечение начинали и продолжали железосодержащим препаратом Ферлатум (в среднем суточная доза чистого железа (Fe) для пациентов составила $107,5 \pm 7,5$ мг, что соответствовало 2,6 флакона в сутки). Ферлатум (производитель Italfarmaco S.p.A (Италия)) — раствор во флаконах по 15 мл, который содержит 800 мг железа протеин сукцинилата (эквивалентно 40 мг Fe^{+++}) и обладает отличной переносимостью по сравнению с другими железосодержащими препаратами для перорального применения.

Дозу вводимого железосодержащего препарата рассчитывали в соответствии с общим дефицитом железа (ОДЖ) в организме согласно формуле:

$$\text{ОДЖ} = \text{МТ (кг)} \times 0,24 \times (150 \text{ г/л} - \text{Нб больного}) + \text{депонированное железо.}$$

для массы тела (МТ) более 35 кг: количество депонированного железа — 500 мг, Нб — 150 г/л, коэффициент $0,24 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (содержание Fe в Нб = 0,34%, объем крови = 7% от массы тела, коэффициент 1000 — перевод «г» в «мг»)) [2, 4].

Как видно из табл. 2, произошел статистически достоверный рост концентрации Nb (после лечения) в целом по груп-

Таблица 2

Динамика основных показателей крови и центральной гемодинамики у больных ИБС с ЖДА до и после лечения

		Подгруппа А Ферро-Фольгамма (32 пациента)	Подгруппа Б Ферлатум (22 пациента)	В целом по группе (54 пациента)	Референтные значения
Hb, г/л	До После	100,1 ± 3,4 114,5 ± 3,5*	98,7 ± 4,1 118,7 ± 1,3*	99,51 ± 3,7 116,2 ± 3,4**	120–155
Ht, %	До После	38,1 ± 2,1 42,2 ± 2,6	37,2 ± 1,5 41,7 ± 1,7*	37,9 ± 2,1 42,2 ± 2,6*	М 40–48 Ж 36–42
Ретикулоциты, %	До После	0,8 ± 0,3 7,4 ± 1,7***	0,9 ± 0,3 5,1 ± 2,1***	0,9 ± 0,3 6,7 ± 1,7***	2–10
MCV, pm	До После	70,9 ± 3,1 75,2 ± 4,1	71,4 ± 3,6 77,4 ± 5,1	71,1 ± 4,2 76,1 ± 4,1*	75–95
MCH, pg/ml	До После	26,9 ± 0,8 28,4 ± 0,9	25,6 ± 0,6 28,5 ± 0,8	26,5 ± 0,8 28,45 ± 0,9	27–33
MCHC, г/дл	До После	26,9 ± 1,1 27,4 ± 1,6	25,4 ± 1,4 27,9 ± 1,3	26,8 ± 1,2 27,9 ± 1,6	30–38
СЖ, ммоль/л	До После	7,8 ± 2,7 11,3 ± 1,4	7,7 ± 1,4 11,7 ± 2,1*	7,76 ± 3,7 11,5 ± 1,4**	12–30
НТЖ, %	До После	13,4 ± 2,3 21,6 ± 2,6**	11,9 ± 2,1 22,1 ± 3,4***	12,8 ± 1,9 21,7 ± 2,6**	25–50
ФВ, %	До После	39,2 ± 3,2 49,3 ± 3,8**	39,7 ± 2,1 51,6 ± 2,8**	39,4 ± 3,2 50,2 ± 3,8**	> 50
Тест — 6-минутная ходьба (метры)		293,2 ± 26,5 389,4 ± 23,4	278,1 ± 19,9 415,8 ± 25,1	287,2 ± 26,5 398,4 ± 23,4**	> 500 м

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

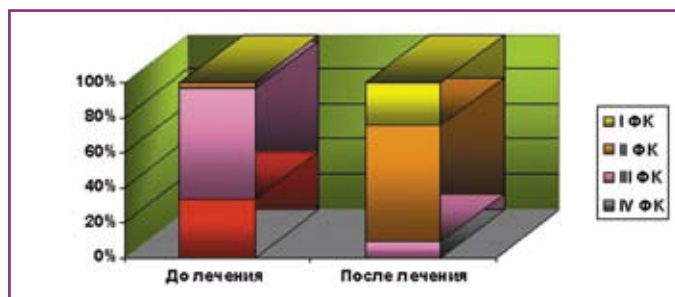


Рис. 2. Динамика толерантности к физической нагрузке (по функциональным классам) у больных стабильной стенокардией после коррекции анемического синдрома

пе на 16,8% в результате увеличения сывороточного железа на 48,2%: Hb — от 99,51 ± 3,70 г/л до 116,20 ± 3,40 г/л; концентрация Fe сыворотки — от 7,76 ± 3,70 ммоль/л до 11,50 ± 1,40 ($p < 0,01$ –0,001).

На фоне нормализации уровней сывороточного железа и гемоглобина в целом по группе произошло статистически достоверное улучшение насосной деятельности сердца, документируемое увеличением фракции выброса (ФВ) на 27,4%: от 39,4 ± 3,2% (до лечения) до 50,2 ± 3,8% (к концу лечения) ($p < 0,01$).

Толерантность к физической нагрузке (6-минутный тест-ходьба) в целом по группе к концу стационарного лечения (4 недели) в среднем возросла на 38,7%: от 287,2 ± 26,5 м/6 мин до 398,4 ± 23,4 м/6 мин ($p < 0,01$).

Положительная динамика со стороны толерантности к физической нагрузке позволила изменить соотношение ФК стенокардии: до лечения III и IV ФК были в 100% наблюдений, после лечения — I ФК — у 13 (24,1%), II ФК — 36 (66,7%) и III ФК — только у 5 (9,3%) пациентов (рис. 2).

В подгруппе Б (22 пациента), где лечение анемии проводилось железосодержащим (Fe^{+++}) препаратом Ферлатум, при

увеличение уровня сывороточного железа на 51,9% (от 7,7 ± 1,4 ммоль/л до 11,7 ± 2,1 ммоль/л, $p < 0,001$) и концентрации Hb — на 20,3% (от 98,7 ± 4,1 г/л до 118,7 ± 1,3 г/л, $p < 0,05$) достигнут рост ФВ на 30%, что сопровождалось увеличением толерантности к физической нагрузке на 49,5%. Подобная динамика обсуждаемых параметров произошла на фоне лечения железосодержащим препаратом. Из расчета в среднем по подгруппе суточная доза чистого Fe^{+++} для пациентов составила 107,5 ± 7,5 мг в течение 34 недель (3,34 ± 0,28 недели). Эффективность темпа насыщения железом сыворотки крови при лечении препаратом Ферлатум обусловлена высокой биодоступностью трехвалентного железа, документируемой ростом НТЖ (насыщение трансферритина железом) в целом по подгруппе на 85,7% (от 11,9 ± 2,1% до 22,1 ± 3,4%, $p < 0,001$), с отсутствием побочных нежелательных эффектов со стороны ЖКТ (диспепсии, боли в животе).

В подгруппе А (32 пациента), где лечение анемии проводилось железосодержащим (Fe^{++}) препаратом Ферро-Фольгамма, динамика аналогичных показателей отличалась от динамики в подгруппе Б: содержание сывороточного железа возросло на 44,9%, НТЖ увеличилось на 61,2%, Hb — на 14,4%. Подобная динамика со стороны показателей красной крови сопровождалась увеличением ФВ на 25,8% и толерантности к физической нагрузке — на 32,8%. В этой подгруппе у 4 больных (12,5%) были отмечены жалобы на побочные эффекты от приема препаратов железа — диспептические расстройства в виде тошноты и болей в области живота, которые не сопровождалась отменой препаратов.

При оценке клинических проявлений в целом по группе количество приступов стенокардии (боли в области сердца) до лечения в среднем составило 9 приступов в день, после лечения — до 3 приступов в день, 15 пациентов полностью отказались от приема антиангинальных препаратов. Суточный прием нитроглицерина сократился практически в три раза: до лечения средняя суммарная доза составляла 10,5 ± 1,5 мг, после лечения — 3,25 ± 1 мг.

Обсуждение результатов лечения

Ишемическая болезнь сердца — это группа заболеваний, обусловленных абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровообращения. Энергетику (доставка кислорода) нормальной работы сердца обеспечивает поток объема крови по коронарным артериям. Сужение или закупорка одной или нескольких коронарных артерий лишает сердечную мышцу необходимого ей количества кислорода, а снижение уровня гемоглобина уменьшает коронарный резерв.

В настоящее время абсолютно ясно, несмотря на очевидные достижения в изучении патогенеза, что лечение ИБС представляет трудно решаемую проблему из-за полиморфизма ее патогенеза. Своеобразие развития и течения ИБС, а также фазность самого процесса обуславливают тот факт, что лечение на начальном этапе и в период развернутой клинической картины не могут быть идентичными, так как наличие осложнений и сопутствующих заболеваний (анемия) существенно влияют на качество и результаты лечебных мероприятий. Данные многочисленных эпидемиологических исследований и собственный опыт свидетельствуют о том, что лица с ИБС — это пациенты, имеющие, как правило, сопутствующие заболевания, среди которых часто отмечаются анемии различного происхождения [1, 3, 10].

Факторами, приводящими к развитию сопутствующей анемии у больных ИБС, могут быть: мальабсорбция — нарушение всасывания железа (результат венозного застоя и наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта), применение аспирина (скрытые формы потери крови через ЖКТ). Длительное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении ИБС также может приводить к снижению уровня гемоглобина, через подавление секреции эритропоэтина (ЭПО) эндотелием почечных канальцев и блокирование роли ЭПО на уровне костного мозга. Другой причиной развития анемического синдрома являются явные или скрытые кровотечения при антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС с развитием дефицита железа [1, 3, 7, 8].

Восстановление уровня гемоглобина (основного носителя кислорода) способствует увеличению коронарного резерва, что обеспечивает энергетику насосной деятельности сердца, адекватной основному обмену организма в широком диапазоне — от покоя до нагрузки (рис. 3).

В нашем опыте лечения ИБС, сочетающейся с ЖДА, при коррекции уровня железа сыворотки крови и соответственно повышения уровня гемоглобина на 16,8% железосодержащими препаратами (Ферлатум, Ферро-Фольгамма — *per os*) произошло значительное улучшение клинического состояния пациентов: в 27,8% случаев пациенты перестали принимать антиангинальные препараты, у остальных пациентов частота стенокардических приступов сократилась практически вдвое (на 60%), с уменьшением приема нитроглицерина в целом по группе от $10,5 \pm 1,5$ мг до $3,25 \pm 1,0$ мг в сутки. Причем в сравнении с препаратом 2-валентного железа на фоне терапии Ферлатумом отмечался более быстрый рост гематологических показателей, при отличной переносимости железа протеин сукцината пациентами. Подобная положительная динамика со стороны клинической картины произошла на фоне улучшения показателей насосной деятельности сердца — ФВ увеличилась на 27,4% к концу стационарного лечения.

Таким образом, восстановление уровня гемоглобина (основного носителя кислорода) способствует нормализации соответствий между потреблением миокардом кислорода и величиной коронарного кровотока, что обеспечивает необходимый энергобаланс для эффективной работы сердца как насоса — увеличение фракции выброса и толерантности к физическим нагрузкам.

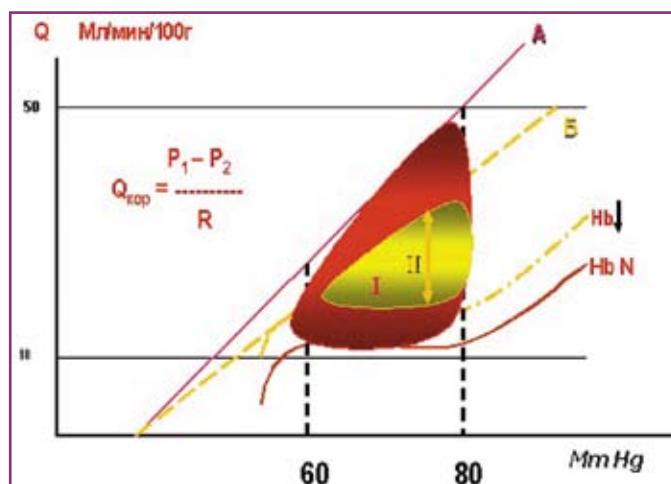


Рис. 3. Схема зависимости величины коронарного резерва от состояния коронарных сосудов (А — норма, Б — атеросклероз) и уровня гемоглобина

С учетом вышеизложенного ранняя диагностика ЖДА, устранение причин, приведших к развитию анемического синдрома, являются актуальными в общей проблеме профилактики, лечения и улучшения прогноза при ИБС. Коррекция уровня гемоглобина — очень важное (если не жизненно необходимое) дополнение к комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, препятствующих развитию хронической сердечной недостаточности. ■

Литература

1. Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И., Колобов С. В. Лечение и профилактика желудочно-кишечных кровотечений при обострении ишемической болезни сердца // Фарматека. 2007, № 15, 54–60.
2. Верткин А. Л., Годуляк О. В., Городецкий В. В. Лечение железодефицитной анемии и сидеропении комбинированными ферропрепаратами, содержащими фолиевую кислоту и цианокобаламин // Фарматека. 2005, № 6, 59–64.
3. Сумароков А. Б., Бурячковская Л. И., Учитель И. А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами // CardioСоматика. 2011, № 3, 29–35.
4. Дворецкий Л. И., Засна Р. М., Вокалюк Р. М. Стратегия и тактика ведения больных железодефицитной анемией // РМЖ. 2008, т. 16, № 7, 445–451.
5. Дворецкий Л. И., Засна Р. М., Литвицкий П. Ф., Болевич С. П. Свободнорадикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа // Тер. Архив. 2006, 78 (1), 52–57.
6. Колобов С. В., Зайратьянц О. В., Попутчикова Е. А. Морфологические особенности острых эрозий и язв желудка у больных инфарктом миокарда при лечении препаратом Лосек // Морфологические ведомости. 2002, № 3–4, 800–882.
7. Колобов С. В., Лоранская И. Д., Зайратьянц О. В. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при остром инфаркте миокарда // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003, № 1, 95–97.
8. Chan F. K. L., Ching J. V. L., Hung L. C. T. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding // N. Engl. J. Med. 2005, 352, 238–244.
9. Kurtoglu E., Ugor A., Baltaci F., Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron deficiency anemia // Biol. Trace. Elem. Res. 2003, 96? 117–124.
10. Siller-Matula J., Huber K., Christ G. and al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systemic review and meta-analysis // Heart. 2011, 97, 98–105.
11. Usman M. H., Notaro I., Nagarakanty D. J. and al. Combination Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: Enhanced Efficacy or Double Trouble? // Stroke. 2009, 103, 1107–1112.

Современная стратегия и безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях

Р. М. Балабанова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НИИ ревматологии РАМН, Москва

Ключевые слова: ревматические заболевания, хронический болевой синдром, ноцицепторы, воспаление, циклооксигеназа, дегенеративные изменения суставов, анкилозирующий спондилоартрит, остеоартроз, гонартроз, противовоспалительный эффект.

Ревматические заболевания (РЗ) включают более 100 нозологий, среди которых наиболее распространенными являются остеоартроз, ревматоидный артрит, спондилоартриты. Заболевания отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям, но имеют одну общность — хронический болевой синдром [1].

Для РЗ наиболее характерна ноцицептивная боль, возникающая при раздражении (активации) первичных чувствительных нейронов-ноцицепторов механическим, термическим или химическим раздражителем. Среди последних ведущую роль играют такие альгогены, как простагландины, оксид азота, серотонин, брадикинин, субстанция Р. Следует отметить, что часть ноцицепторов при нормальных условиях не реагируют на раздражители, но становятся возбудимыми при воспалении. Ноцицепторами обильно снабжены ткани суставов, в которых при РЗ возникает боль, принимающая хронический характер. Установлено, что в хронизации боли и ее выраженности играют роль не только воспаление, но социально-психологические факторы: уровень образования, профессиональная занятость, материальное положение, депрессия и другие факторы [2].

Воспалительная боль обусловлена активацией фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), участвующей в метаболизме арахидоновой кислоты с последующей гиперпродукцией простагландинов и других биологически активных субстанций, вызывающих боль (кинины, субстанция Р и др.). Развитие практически всех РЗ сопровождается накоплением целого ряда провоспалительных цитокинов, среди которых наибольшее значение имеют интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 бета) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), которые способны стимулировать развитие воспаления и процессы дегенерации суставного хряща и костной ткани [3].

Участие провоспалительных цитокинов доказано не только при ревматоидном артрите (РА), но и в пато-

генезе анкилозирующего спондилита, клинически протекающего с поражением илеосакральных сочленений и суставов позвоночника. При анкилозирующем спондилоартрите первично поражаются энтезы и кость в местах их прикрепления, позже вовлекается синовиальная оболочка, что приводит к развитию периферических артритов. Формирование синдесмофитов, обызвествление спинальных связок ограничивает подвижность позвоночника. Для псориатического артрита характерна та же локализация поражения суставов, но с асимметричным их вовлечением.

Причиной боли в позвоночнике, особенно у лиц старшей возрастной группы, могут быть дегенеративные изменения дугоотростчатых суставов, которые сходны с таковыми при остеоартрозе (ОА) крупных суставов и обусловлены потерей хрящевой ткани. При ОА потеря гликозаминогликанов приводит к разволокнению и расщеплению матрикса хряща с последующей его дегидратацией, изменением диффузирования макро- и микромолекул, дезорганизацией и разрывом коллагеновых волокон, нарушением основной функции хряща — амортизационной.

В межпозвонковом диске, состоящем из наружного фиброзного кольца и центральной части — студенистого ядра, происходят сходные изменения: снижение содержания воды, появление трещин фиброзного кольца, развитие оссификации, снижение высоты диска, что снижает его устойчивость к нагрузке. Вращение туловища при поврежденных межпозвонковых дисках не приводит к их смещению, что может произойти при нарушении их структуры. На более поздних стадиях процесс дегенерации затрагивает связочный аппарат со снижением эластичности связок, капсулы сустава, что способствует возникновению грыжи диска.

Острые боли в области позвоночника характерны для грыжи диска. При разрыве наружной трети фиброзного кольца или смещении задней продольной связки развивается локальная боль, опосредованная ноцицепторами этой области. Боль может быть обусловлена и сдавливанием спинномозговых корешков. Эта ситуация может вызвать мышечное напряжение, при котором нарушается метаболизм ткани, формируются участки болезненного уплотнения или триг-

Таблица 1

Факторы риска НПВП-гастропатий и кардиоваскулярных осложнений [5]

Степень риска	НПВП-гастропатии	Кардиоваскулярные осложнения
Умеренный	Пожилой возраст Язвенный анамнез (обострения редкие) Прием кортикостероидов Курение и употребление алкоголя <i>Helicobacter pylori</i>	Артериальная гипертензия (компенсированная) Ишемическая болезнь сердца (без патологии ЭКГ)
Высокий	Язвенный анамнез (частые рецидивы) Осложненные язвы Прием аспирина и других препаратов, влияющих на свертываемость крови Комбинация нескольких факторов риска	Некомпенсированная артериальная гипертензия, сердечная недостаточность Ишемическая болезнь сердца Перенесенный инфаркт миокарда Аортокоронарное шунтирование Ишемический инсульт

герные зоны. Длительное мышечное напряжение нарушает в данной области функцию сосудов и нервных окончаний, что, в частности, характерно для синдрома грушевидной мышцы, при котором в глубине ягодицы пальпируются болезненные уплотнения, а при ротации бедра усиливается мышечный спазм, приводящий к сдавлению седалищного нерва и усилению боли с иррадиацией по задней поверхности бедра [4].

Патологические компоненты измененного хряща имеют антигенные свойства и приводят к развитию воспаления, при котором продуцируются катаболические ферменты, разрушающие коллагеновые структуры хряща. Катаболические процессы связаны с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ФНО-альфа, индуцирующих ангиогенез, миграцию клеток в синовию, пролиферацию синовиальной оболочки. При этом вырабатываются альгогенные субстанции — простагландины, свободные кислородные радикалы, субстанция Р, раздражающие ноцицепторы, которыми богаты суставные структуры, а также стимулирующие неактивные ноцицепторы. Исследование фрагментов межпозвонкового диска также выявило повышенное содержание в нем провоспалительных субстанций [4].

Острой болью могут сопровождаться и приступы подагрического артрита, люмбаго, ишиалгии, миалгии.

Патогенетическая терапия боли при РЗ должна быть направлена на подавление синтеза и выделения альгогенов, т. е. подавление воспаления; ограничение поступления сигнала в ЦНС; активацию структур антиноцицептивной системы. Наиболее выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом обладают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), механизм действия которых обусловлен подавлением синтеза простагландинов, образующихся в результате метаболизма арахидоновой кислоты, путем торможения активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) как на периферии, так и в структурах ЦНС. Если ЦОГ-1 (конституциональная) участвует в синтезе простагландинов, необходимых для реализации физиологических функций, то ЦОГ-2 образуется в высоких концентрациях в зоне воспаления, подавлением ее активности обусловлен противовоспалительный эффект НПВП [5].

Снижение активности фермента ЦОГ-1, необходимого для осуществления целого ряда физиологических процессов, нередко сопровождается развитием нежелательных явлений, наиболее частыми из которых являются дисфа-

гия, эрозивный процесс слизистой желудка и 12-перстной кишки. Длительный прием НПВП может вызвать бессимптомную энтеропатию с последующим развитием гипохромной и железодефицитной анемии. Не менее опасными могут быть осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы — повышение артериального давления, инфаркт миокарда, инсульт.

Создание нового класса НПВП, обладающего избирательным воздействием на ЦОГ-2, предполагало решение вопроса о безопасности использования НПВП. Однако полностью этот вопрос не решен, наряду с уменьшением осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта ряд препаратов оказался не безопасен в отношении развития кардио- и цереброваскулярных осложнений.

К НПВП предъявляют требования и по их влиянию на суставной хрящ, субхондральную кость и, в целом, на метаболизм костной ткани, что крайне важно для пациентов среднего и пожилого возраста, у которых на первый план выступают «геронтологические» проблемы — остеоартроз и остеопороз.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости учитывать при выборе препарата не только его позитивное действие, но и безопасность, особенно при длительном применении. У лиц пожилого возраста необходимо принимать во внимание совместимость НПВП с другими препаратами, которыми пациенты вынуждены лечиться в связи с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др.), а также учитывать функциональное состояние внутренних органов. Практически для всего класса НПВП характерны побочные эффекты, напрямую связанные с подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза простагландинов: поражение слизистой практически всех отделов желудочно-кишечного тракта (от пищевода до кишечника), нарушение функции почек, агрегации тромбоцитов, системы кровообращения. Риск нежелательных эффектов возрастает у лиц старшей возрастной группы пациентов, принимающих кортикостероиды, высокие дозы НПВП (табл. 1).

Чтобы избежать развития нежелательных эффектов, необходимо тщательно собрать анамнез, сориентировать пациента на рациональную диету и прием медикаментов, защищающих слизистую желудка.

Начинать лечение нужно с минимально эффективной дозы с постепенным ее титрованием и контролем эффективности и безопасности препарата. Нецелесообразно комбинировать НПВП разных групп.

Таблица 2

Число пациентов (%), оценивших динамику выраженности боли за три визита при применении ацеклофенака [12]

Боль	Визит первый	Визит второй	Визит третий
Отсутствует	1	13	32
Легкая	7	50	51
Умеренная	51	32	15
Сильная	41	5	2

Таблица 3

Динамика эффективности ацеклофенака при ревматоидном артрите

Показатель	До лечения	После лечения	P
Боль (визуальная аналоговая шкала, ВАШ) (мм)	41 ± 19	15 ± 14	< 0,005
Индекс Ричи	12 ± 5,5	6 ± 3	< 0,005
Утренняя скованность, мин	80 ± 10	41 ± 16	< 0,005
СОЭ, мм/час	36 ± 17	24 ± 14	< 0,005

Для российских ревматологов относительно новым является препарат ацеклофенак (Аэртал), хотя зарегистрирован препарат был в конце прошлого века. Рекомендуемая суточная доза препарата — 200 мг. Действовать препарат начинает быстро, т. к. его пиковая концентрация в плазме достигается через 1–3 часа. Препарат коротко живущий — период его полувыведения 4 часа.

Спектр механизмов действия ацеклофенака достаточно широк, включает как ЦОГ-зависимые, так и ЦОГ-независимые эффекты.

Принимая во внимание тот факт, что в патогенезе практически всех РЗ важная роль отводится провоспалительным цитокинам, оксиду азота, металлопротеиназам, представляется важной способность ацеклофенака подавлять синтез ИЛ-1, ФНО-альфа, оксида азота. Кроме того, препарат угнетает экспрессию молекул клеточной адгезии (L-селектин), подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию, что обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект [6, 7].

В последние годы особое внимание уделяется влиянию НПВП на хрящ, подразделяя их на хондронегативные, нейтральные по отношению к ткани хряща и протективные. В эксперименте ацеклофенак продемонстрировал способность повышать синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты в культуре клеток хряща больных ОА, а также снижать продукцию металлопротеиназ, вызывающих деструкцию костной и хрящевой ткани.

Клиническая эффективность ацеклофенака доказана в многочисленных исследованиях при различных РЗ. При сравнении ацеклофенака с парацетамолом у больных гонартрозом его эффект был выше в отношении купирования боли при лучшей переносимости [8].

В более длительном (12-недельном) лечении пациентов с гонартрозом ацеклофенаком 200 мг/сут или напроксеном 1 г/сут оказалось, что при равном анальгетическом эффекте отмечено значительно меньшее число нежелательных явлений при приеме ацеклофенака: 12,6% и 16,3% соответственно, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта [9].

Анализ относительного риска развития желудочно-кишечных кровотечений при приеме НПВП показал, что ацеклофенак на 20–30% реже вызывает это осложнение по сравнению с другими неселективными НПВП [10].

Хорошая переносимость препарата в сравнении с диклофенаком доказана в 12-месячном исследовании SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines), которое основано на выборке из популяции в условиях обычной клинической практики более 10 тыс. пациентов, страдающих ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, остеоартрозом [11]. В исследование не включались пациенты с язвенной болезнью в стадии обострения, с желудочно-кишечным кровотечением, нарушением функции почек, гиперчувствительностью к НПВП, аллергическим анамнезом, а также предшествующим приемом НПВП в течение 30 дней до первого визита. У 22,4% больных, получавших ацеклофенак, и 27,1%, получавших диклофенак, развились побочные реакции, носившие легкий или умеренный характер. Наиболее частыми из них были со стороны системы пищеварения (10,6% и 15,2% соответственно).

Тяжелые побочные реакции были зарегистрированы у 1,5% больных, получавших ацеклофенак, и у 1,9% — диклофенак. Настоящее исследование свидетельствует в пользу того, что ацеклофенак можно использовать для длительного лечения больных РЗ.

В крупномасштабном исследовании по применению ацеклофенака в повседневной практике с целью оценки эффективности и переносимости препарата, а также выполнения предписания приняли участие врачи Австрии, Бельгии, Греции, Германии. Среди включенных в исследование основное большинство составили пациенты ОА (1877), практически равное число пациентов было с ревматоидным артритом (670), болью в нижней части спины (690), посттравматической болью (633), значительно меньше с анкилозирующим спондилитом (232) и болью в шейном отделе позвоночника (164) (табл. 2) [12].

Как видно из табл. 2, ко второму визиту существенно возросло число больных с отсутствием боли или наличием ее в легкой степени, к третьему визиту треть пациентов не испытывали боли, у половины больных она была слабо выраженной. Видимо выраженным анальгетическим эффектом объясняется высокая удовлетворенность пациентов терапией ацеклофенаком — 87% и 90% (ко второму и третьему визитам соответственно). В исследуемой группе оказалась очень высокой коплаентность — 94%, что свидетельствует о том, что пациенты следовали рекомендациям врача на всем протяжении исследования.

Наши собственные наблюдения свидетельствуют о достоверном снижении болевого синдрома у больных ревматоидным артритом, получавших терапию Аэрталом в суточной дозе 200 мг в течение месяца на фоне стабильной базисной терапии (табл. 3).

Представленные данные, полученные как в краткосрочных, так и длительных исследованиях при различных РЗ воспалительного характера, проведенных в условиях жесткого отбора и обычной врачебной практики, свидетельствуют о высокой эффективности ацеклофенака при хорошей переносимости, что позволяет широко его использовать в ревматологии. ■

Литература

1. Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А. Медико-социальное значение патологии суставов и позвоночника среди взрослого населения РФ // Боль. 2009, 3, 19–20.
2. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
3. Подчуфарова Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: диагностика и лечение // РМЖ. 2005, 27, 1893–1899.
4. Кукушкин М.Л. Неспецифическая боль внизу спины // РМЖ. 2010, Специальный выпуск, 26–29.
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009, 167 с.
6. Akimoto H., Yamazaki R., Yashimoto S. et al. A major metabolite of aceclofenac 4-hydroxy aceclofenac suppresses the interleukin-1 induced production of pro-matrix metalloproteinases and release of sulfated-glycosaminoglycans from rabbit articular chondrocytes // Eur. J. Pharmacol. 2000, 401, 3, 429–436.
7. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.-P. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // British J. Pharmacol. 2000, 131, 1413–1421.
8. Batlle-Gualda E., Rom n Ivona J., Mart n Mola E. et al. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double blind 6 week randomised controlled trial // Osteoarthr. Cartilage, 2007, 15 (8), 900–908.
9. Korsanoff D., Frerick H., Bowdler J. et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment of osteoarthritis // Clin. Rheumat. 1997, 16 (1), 32–38.
10. Lanas A., Garsif-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations // Gut. 2006, 55 (12), 1731–1738.
11. Huskisson E., Irani M., Murrey F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac in patients with rheumatic disease // Eur. J. Rheumat. Inflamm. 2000, 7, 1–7.
12. Lemmel E., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patients and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study. Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain // Curr. Med. Res. Opin. 2002, 18 (3), 146–153.



АЭРТАЛ®
ацеклофенак

Новое поколение
золотого стандарта
НПВП

П N013504/01



ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Аэртал® обладает прекрасной ЖКТ-переносимостью из-за незначительного угнетения синтеза простагландинов в слизистой желудка.¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Уникальный многофакторный механизм действия на целый ряд медиаторов воспаления.² Оказывает хондропротективное действие.³



КОМФОРТНОСТЬ

Позитивная оценка препарата Аэртал® пациентами — более 90%. Общее количество пациентов, прошедших лечение, составило 96,6 миллионов за 15 лет.⁴

1. Llorente MJ, et al. A comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig. 2002; 94(1): 13–18. 2. Насонова В.А. Ацеклофенак – эффективность и безопасность. РМЖ, том 11, №5, 2003 г. 3. Blanco FJ et al. Effects of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1 Ra) by human articular chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage. 2000. 4. Lemme et al. Patient and Physician satisfaction with ACF Results of the European observational cohort study. Current Med. Res. And Op. Vol 18(3); 2002:146–153



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедон Рихтер» (Венгрия): г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

реклама

Клинико-лабораторное обоснование применения симвастатина для профилактики кардиоваскулярных повреждений, обусловленных антрациклинсодержащей полихимиотерапией рака молочной железы

И. М. Радюкова*

Г. И. Нечаева**, доктор медицинских наук, профессор

О. Ю. Кореннова**, доктор медицинских наук, профессор

В. Н. Меркулов*

И. Г. Качур*

Т. О. Латыпова*

И. В. Цыганков*

*ГБУЗ Клинический онкологический диспансер,

**ГБОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России, Омск

Ключевые слова: рак молочной железы, антрациклиновые антибиотики, антрациклинсодержащая полихимиотерапия, антрациклиновая кардиомиопатия, дислипидемия, диастолическая дисфункция миокарда, эндотелиальная дисфункция, профилактика кардиоваскулярных повреждений, статины, симвастатин.

Наиболее важной и обширной по числу применения в онкологии является группа антрациклиновых антибиотиков, одним из представителей которых является доксорубин. Его востребованность в противоопухолевой химиотерапии объясняется чрезвычайно широким спектром чувствительных к нему новообразований, а также высокой эффективностью при раке молочной железы — одной из наиболее распространенных опухолей [1, 2]. Однако уже на первых этапах клинического применения доксорубина была отмечена необходимость ограничивать его суммарную дозу из-за риска возникновения тяжелой кардиомиопатии, практически не поддающейся терапии [3, 4]. Впервые о кардиотоксичности доксорубина сообщили в 1973 г. E. Lefrak и соавт. [2, 7].

Патогенез антрациклиновой кардиотоксичности сложен и обусловлен многими факторами: прямое повреждающее действие на кардиомиоциты (апоптоз); некроз клеток миокарда вследствие оксидативного стресса; нарушение внутриклеточного обмена

ионов кальция. Перечисленные нарушения приводят к развитию неишемической кардиомиопатии, которая является преобладающей в структуре антрациклиновой сердечной патологии [5]. Антрациклины также способны провоцировать ишемию миокарда, вызывая спазм коронарных сосудов [6], эндотелиальную дисфункцию [7, 8], системное воспаление [9], гиперлипидемию [5, 8].

Учитывая то, что кардиотоксичность является основным лимитирующим фактором использования антрациклинов, во всем мире активно изучаются возможности профилактики этого нежелательного явления [7, 4, 10, 11].

На сегодняшний день единственным препаратом, зарегистрированным к применению в качестве кардиопротектора при лечении антрациклинами, является Кардиоксан (дексразоксан) [1, 3, 4, 10]. При этом существующие результаты исследований демонстрируют снижение эффективности противоопухолевой терапии на фоне его применения [18]. Поэтому препарат не рекомендован к использованию при адъювантной химиотерапии и в начале антрациклинсодержащей полихимиотерапии (ПХТ) метастатического рака молочной железы (РМЖ) [12]. В связи с этим продолжается поиск средств про-

филактики и/или лечения антрациклин-индуцированных повреждений сердца.

Одними из потенциально активных агентов для профилактики кардиоваскулярных повреждений, обусловленных антрациклинсодержащей ПХТ, являются ингибиторы фермента гидроксигидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-Ко-А-редуктазы) — статины. Гипохолестеринемический эффект статинов нивелирует способность антрациклинсодержащей ПХТ увеличивать концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови [8, 13]. Плейотропные эффекты статинов (в частности, симвастатина), такие как антиишемический, антиагрегационный (снижение агрегации тромбоцитов, тромбогенности крови, повышение фибринолиза), сосудорасширяющий, сохранение (восстановление) барьерной функции эндотелия, подавление выработки эндотелинов, способны предотвратить ишемические повреждения миокарда [14]. Также в экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что симвастатин обладает мембраностабилизирующим, противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, которые могут превентивно влиять на кардиотоксическое действие цитостатиков неишемического характера [9, 15]. Флувастатин и ловастатин

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра крови в ходе ПХТ РМЖ в группах контроля и симвастатина ($M \pm s$)

Показатель	Контроль, n = 34			Симвастатин, n = 47			T, p*
	До ПХТ	После ПХТ	T, p	До ПХТ	После ПХТ	T, p	
Общий ХС	4,62 ± 0,93	5,83 ± 1,09	7,60; < 0,001	5,02 ± 0,87	3,77 ± 0,55	11,97; < 0,001	11,65; < 0,001
ХС ЛПВП	1,27 ± 0,27	1,14 ± 0,31	2,28; 0,03	1,35 ± 0,31	1,41 ± 0,30	1,76; 0,08	3,92; < 0,001
ХС ЛПНП	2,83 ± 0,69	3,35 ± 0,74	11,83; < 0,001	3,00 ± 0,66	2,20 ± 0,67	7,08; < 0,001	7,23; < 0,001
Триглицериды	0,96 ± 0,47	1,16 ± 0,44	3,67; < 0,001	0,98 ± 0,23	0,90 ± 0,14	3,30; 0,002	4,77; < 0,001

* T-критерий Стьюдента рассчитан для сравнения показателей в группах контроля и симвастатина после ПХТ.

Таблица 2

Динамика жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы в ходе ПХТ РМЖ в группах контроля и симвастатина

Жалобы	Контроль, n = 34			Симвастатин, n = 47			Критерий Фишера, p*
	До ПХТ, абс. (%)	После ПХТ, абс. (%)	Критерий Мак-Немара, p	До ПХТ, абс. (%)	После ПХТ, абс. (%)	Критерий Мак-Немара, p	
Кардиалгия	0 (0)	4 (11,8)	0,80; 0,371	0 (0)	4 (8,5)	0,80; 0,371	0,712
Сердцебиение	1 (2,9)	14 (41,2)	12,07; < 0,001	1 (2,1)	4 (8,5)	2,25; 0,134	< 0,001

* Двусторонний критерий Фишера рассчитан для сравнения частоты признака в группах контроля и симвастатина после ПХТ.

положительно оценивались в экспериментальных и клинических исследованиях с точки зрения профилактики нежелательных явлений (в первую очередь кардиоваскулярных) противоопухолевой терапии [16, 17].

В связи с этим нами была оценена способность симвастатина нивелировать нежелательные явления антрациклинсодержащей полихимиотерапии рака молочной железы по схеме CAF.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность использования симвастатина для профилактики кардиоваскулярных повреждений, обусловленных антрациклинсодержащей полихимиотерапией рака молочной железы.

Материал и методы. Обследована 81 пациентка с РМЖ IIВ-IV стадий в возрасте 30–59 лет (медиана), получившая 6 курсов ПХТ по схеме CAF (Циклофосфан 100 мг/м² внутримышечно с 1-го по 14-й день, Доксорубин 30 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й день, 5-Фторурацил 500 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й день с повторением курсов каждые 4 недели). Суммарная доза Доксорубина составила 368,04 ± 25,5 мг/м². Первая группа (контроль) получала только химиотерапию по вышеуказанной схеме (n = 34), вторая группа (симвастатин) дополнительно получала симвастатин (Зокор) в суточной дозе 20 мг параллельно с ПХТ (n = 47). Группы были сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, сопутствующей патологии, исследуемым лабораторным и инструментальным показателям.

Проведено обследование до начала и после окончания ПХТ (в среднем через 21,2 ± 7,4 дня после введения послед-

ней дозы препарата): исследование липидного спектра крови, лабораторные показатели функции печени, почек, сердца и эндотелия сосудов, доплероэхокардиография с использованием тканевого импульсно-волнового доплеровского исследования в двухмерном режиме на аппарате ARTIDA, ультразвуковое исследование эндотелиальной функции сосудов на аппарате VIVID-4, электрокардиография (ЭКГ), холтеровское ЭКГ-мониторирование (ХМ ЭКГ) на аппарате Medilog Excel 3FD.

Обработку полученных результатов выполняли с помощью программы Statistica 6. Количественные признаки описаны медианой ($V_{0,5}$), интерквартильным размахом: 25-й ($V_{0,25}$) и 75-й процентилями ($V_{0,75}$), а также средним значением (M) + стандартное отклонение (s).

При сравнении двух зависимых групп по одному признаку использовались критерии Мак-Немара, Вилкоксона (W) и t-критерий Стьюдента (t). При сравнении двух независимых групп по одному признаку использовались критерии Манна–Уитни (U), двусторонний критерий Фишера (F) и t-критерий Стьюдента. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Динамика показателей липидного спектра крови на фоне антрациклинсодержащей ПХТ без и с использованием симвастатина представлена в табл. 1.

Полученные данные подтверждают мнение [5, 8] об атерогенном эффекте

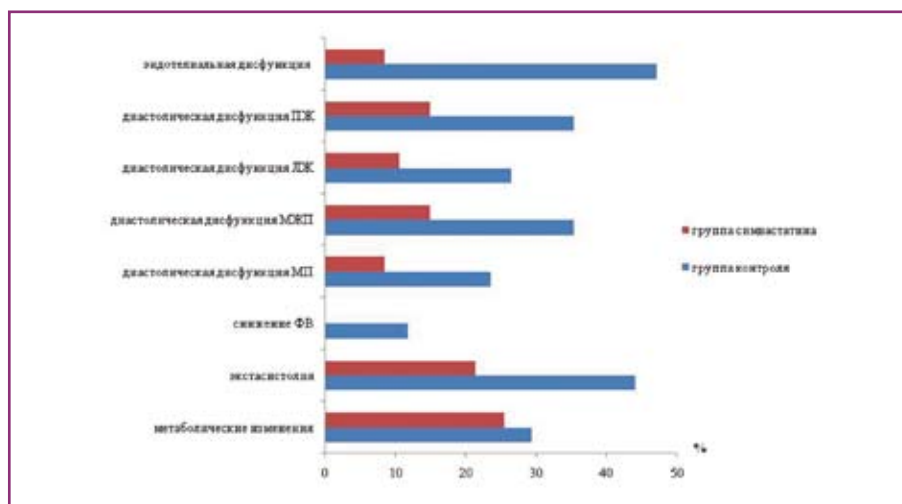


Рис. Сравнительная характеристика частоты выявления признаков кардиоваскулярной токсичности ПХТ РМЖ по данным инструментального обследования, в %

Таблица 3

Динамика ультразвуковых показателей функции миокарда и эндотелия в ходе ПХТ РМЖ в группах контроля и симвастатина ($M \pm s$; $V_{0,5}$ ($V_{0,25}$; $V_{0,75}$))

Показатель	Контроль, n = 34			Симвастатин, n = 47			T*; U**, p
	До ПХТ	После ПХТ	T*; W**, p	До ПХТ	После ПХТ	T*; W**, p	
Пик Е	0,74 ± 0,13	0,70 ± 0,13	2,06*; 0,047	0,72 ± 0,13	0,72 ± 0,12	0,27*; 0,789	0,46*; 0,645
Пик Елж	11,9 (10,9; 13,3)	11,5 (9,7; 12,8)	8,12**; < 0,001	11,30 ± 3,46	10,61 ± 3,33	2,57*; 0,001	0,60**; 0,551
Пик Алж	10,04 ± 2,24	10,51 ± 2,28	1,09*; 0,033	9,2 (8,0; 10,6)	9,8 (8,5; 11,2)	9,59**; < 0,001	1,94**; 0,050
Пик Апж	14,14 ± 3,19	16,35 ± 3,44	3,03*; 0,005	12,93 ± 3,04	13,43 ± 3,77	1,98*; 0,052	3,38*; 0,001
Е/Апж	1,06 (1,01; 1,15)	1,01 (0,71; 1,07)	1,58**; 0,111	1,06 (1,02; 1,18)	1,02 (1,01; 1,08)	0,73**; 0,473	-1,97**; 0,049
Пик Емжп	10,9 ± 1,82	9,98 ± 2,02	3,04*; 0,005	9,71 ± 1,91	9,19 ± 1,99	1,79*; 0,078	1,74*; 0,089
Пик Амжп	9,5 (8,6; 11,1)	10,8 (9,1; 12,7)	8,12**; < 0,001	8,4 (7,8; 9,1)	8,9 (8,1; 10,0)	9,59**; < 0,001	3,66**; < 0,001
Е/Амжп	1,08 (1,01; 1,28)	1,01 (0,73; 1,08)	1,24**; 0,214	1,10 (1,03; 1,29)	1,05 (1,01; 1,15)	0,41**; 0,670	-2,22**; 0,034
Эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии	10,99 (10,26; 12,50)	9,06 (7,32; 10,81)	2,37**; 0,018	11,43 (10,26; 12,90)	11,43 (10,26; 12,50)	0,35**; 0,728	3,38*; 0,001

Критерии статистической значимости различий (T*; Манна-Уитни**) рассчитаны для сравнения групп контроля и симвастатина после ПХТ.

антрациклинсодержащей химиотерапии. У пациенток контрольной группы после 6 курсов ПХТ статистически значимо повысились уровни общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов и снизился уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). В группе пациенток, получавших симвастатин, уровни общего ХС и ХС ЛПНП снизились за счет гиполипидемического эффекта препарата, уровень липопротеидов высокой плотности не изменился.

Таким образом, симвастатин способен нивелировать основной патогенетический фактор ишемических повреждений миокарда — дислипидемию, обусловленную антрациклинсодержащей ПХТ РМЖ.

С целью оценки влияния симвастатина на сердечно-сосудистую систему в условиях антрациклинсодержащей ПХТ РМЖ нами проведен сравнительный анализ частоты кардиоваскулярных повреждений в группах контроля и симвастатина.

При анализе жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены статистически значимые различия между частотой регистрации сердцебиения до и после ПХТ в группе контроля, что косвенно подтверждает специфичность указанной жалобы для повреждения сердца, обусловленного ПХТ РМЖ. Частота регистрации кардиалгий в ходе ПХТ не различалась (табл. 2).

При сравнении двух групп на фоне приема симвастатина пациентки статистически значимо реже жаловались на сердцебиение.

При объективизации симптома сердцебиения с помощью ЭКГ и ХМ ЭКГ статистически значимых различий частоты регистрации синусовой тахикардии внутри групп (В/С 3,20; $p = 0,074$) и между группами не выявлено (F , $p = 0,660$). В то же время жалобы пациентов группы контроля на сердцебиение ассоциировались с увеличением количества экстрасистол по данным ХМ ЭКГ (В/С 10,56; $p = 0,001$). Однако частота этих нарушений ритма сердца в обеих группах после ПХТ статистически значимо не различалась (F , $p = 0,050$).

Влияния симвастатина на уровень артериального давления в ходе ПХТ не выявлено (F , $p = 0,730$).

Данные, полученные при инструментальном обследовании пациенток, представлены на рис.

В группе контроля по сравнению с группой симвастатина статистически значимо чаще регистрировались ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции (F , $p < 0,001$), диастолической дисфункции миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) (F , $p = 0,04$) и правого желудочка (ПЖ) (F , $p = 0,04$) по данным тканевой доплерэхокардиографии. Статистически значимые изменения средних и медианных показателей функции сердца представлены в табл. 3.

В группе контроля на фоне ПХТ статистически значимо изменились значения показателей диастолической функции сердца по данным стандартной и тканевой доплерэхокардиографии: снизились значения пиков Е (максимальной скорости раннего диастолического наполнения) митрального потока

(Пик Е), левого желудочка (Пик Елж), межжелудочковой перегородки (Пик Емжп); возросли значения пиков А (максимальной скорости позднего диастолического наполнения) левого желудочка (Пик Алж), правого желудочка (Пик Апж), межжелудочковой перегородки (Пик Амжп). Кроме того, в ходе ПХТ статистически значимо снизился процент эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии.

В группе симвастатина статистически значимо изменились показатели диастолической функции только по данным тканевой доплерэхокардиографии: снизились значения пика Елж; увеличились пики Амжп и Апж. При этом в группе симвастатина ультразвуковые показатели эндотелиальной функции в ходе ПХТ практически не изменились, но статистически значимо отличались от группы контроля после курса цитостатической терапии.

Таким образом, ПХТ вызывает развитие диастолической дисфункции миокарда, выявляемой как при проведении стандартной, так и тканевой доплерэхокардиографии. Кроме того, полученные результаты могут свидетельствовать о наличии положительного влияния симвастатина на функцию эндотелия и сократительную способность миокарда в условиях ПХТ РМЖ, что, возможно, обусловлено плеiotропными свойствами симвастатина, которые развиваются в более ранние сроки, чем гиполипидемическое [14].

Также в ходе ПХТ мы проанализировали динамику ряда лабораторных показателей повреждений сердца и сосудов в обеих группах: тропонины

Таблица 4

Динамика лабораторных маркеров повреждения сердца и сосудов в ходе ПХТ РМЖ в группах контроля и симvastатина ($V_{0,5}$ ($V_{0,25}$; $V_{0,75}$))

Показатель	Контроль, n = 34			Симвастатин, n = 47			U, p*
	До ПХТ	После ПХТ	W, p	До ПХТ	После ПХТ	W, p	
NT-pro-BNP, пмоль/л	7,82 (5,04; 11,50)	11,90 (10,6; 24,90)	3,94; < 0,001	9,75 (7,15; 11,90)	11,36 (10,05; 12,20)	3,21; 0,001	1,66; 0,098
Эндотелин 1 (21), фмоль/мл	0,26 (0,24; 0,38)	0,78 (0,48; 0,95)	3,26; 0,001	0,24 (0,21; 0,32)	0,22 (0,19; 0,24)	2,92; 0,004	6,19; < 0,001
МАУ, г/л	0,03 (0,01; 0,03)	0,06 (0,03; 0,15)	3,85; < 0,001	0,03 (0,01; 0,03)	0,03 (0,01; 0,03)	1,37; 0,170	3,85; < 0,001

* Критерий статистической значимости различий Манна–Уитни рассчитан для сравнения групп контроля и симвастатина после ПХТ.

Т и I, миоглобин, мозговой натрий-уретический пропептид (NT-pro-BNP), креатинфосфокиназа и ее МВ-фракция, С-реактивный белок, эндотелин 1 (21) и микроальбуминурия (МАУ). В табл. 4 приведена динамика тестов, продемонстрировавших наибольшую чувствительность и специфичность для диагностики кардиоваскулярной токсичности в нашем исследовании.

Уровень NT-pro-BNP статистически значимо изменялся внутри каждой группы. Разницы в показателях между группами не выявлено. Однако $V_{0,75}$ группы контроля в два раза превышал референсный диапазон, в то время как медианные значения уровня NT-pro-BNP в группе симвастатина находились в пределах нормы. Это косвенно подтверждает развитие патологических изменений в миокарде, обусловленных антрациклинсодержащей ПХТ.

Уровень эндотелина 1 (21) статистически достоверно повышался в группе контроля и значимо снижался в группе симвастатина при наличии разницы между группами после ПХТ. Этим подтверждается, с одной стороны, развитие дисфункции эндотелия на фоне ПХТ, с другой стороны, одно из плеiotропных свойств симвастатина — способность снижать уровень эндотелина.

Мы использовали МАУ как маркер нарушения эндотелиальной функции для изучения влияния на нее ПХТ и симвастатина, поскольку схема САФ не обладает нефротоксичностью, однако Доксорубин и Циклофосфан способны вызывать повреждение эндотелия сосудов [4, 5, 8]. Полученные результаты подтверждают нарушение барьерной функции эндотелия на фоне ПХТ в группе контроля и отсутствие аналогичных изменений в группе симвастатина.

В ходе исследования оценена безопасность использования симвастатина в дополнение к ПХТ РМЖ. Частота регистрации жалоб, предъявляемых пациентами, отрицательная динамика биохимических показателей функции

печени и рабдомиолиза, противоопухолевый эффект ПХТ статистически значимо не различались в обеих группах при отсутствии различий между группами. Из этого можно сделать вывод о безопасности применения симвастатина в качестве терапии сопровождения у больных РМЖ, получающих антрациклинсодержащую ПХТ.

Заключение. Настоящее исследование продемонстрировало развитие кардиотоксических эффектов ПХТ в виде эхокардиографических признаков диастолической дисфункции в сочетании с повышением биохимических маркеров повреждения миокарда, васкулотоксических эффектов ПХТ в виде снижения эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии на фоне повышения уровня эндотелина 1 (21) и МАУ.

Известные механизмы действия статинов, в частности гиполипидемический и плеiotропные эффекты, явились основанием для использования симвастатина в качестве терапии сопровождения у больных РМЖ, получающих антрациклинсодержащую ПХТ.

Результаты исследования эффективности и безопасности использования симвастатина явились лабораторно-инструментальным обоснованием для применения данного препарата с целью профилактики кардиоваскулярных повреждений, обусловленных антрациклинсодержащей ПХТ РМЖ. Это может быть поводом для оценки отдаленных эффектов применения статинов в условиях специального лечения РМЖ. ■

Литература

1. Гарин А. М., Базин И. С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. М.: Изд-во МГУ, 2007. 300 с.
2. www.oncology.ru.
3. Корман Д. Б. Основы противоопухолевой терапии. М.: Практ. медицина. 2006. 412 с.
4. Albini A. et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention // J of the Nat Cancer Instit. 2010. Vol. 102, № 1. P. 14–25.

5. Зборовский А. Б., Тюренков И. Н. Осложнения фармакотерапии. М., 2003. С. 253–254.
6. Wilkoff F. E. et al. Cardiomyopathy, dilated [Электронный ресурс]. 2010. Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/152696-overview>.
7. Дмитриев В. Л. и др. Кардиомиопатия при химиолучевой терапии больных раком молочной железы М.: РАМН. 2009. 160 с.
8. Калинкина Н. В. Антрациклинсовая кардиомиопатия // Украинская баннерная сеть. 2004.
9. Kones R. The Jupiter study, CRP screening, and aggressive statin therapy-implications for the primary prevention of cardiovascular disease // Ther Adv Cardiovasc Dis. 2009. Vol. 3, № 4. P. 309–315.
10. Appel J. M. et al. Anthracycline-induced chronic cardiotoxicity and heart failure // ACTA Oncologica. 2007. Vol. 46, № 5. P. 576–580.
11. Pfeiffer B. et al. Current Concept of Anthracycline Cardiotoxicity: Pathogenesis, Diagnosis and Prevention // Br J Cardiol. 2009. 16 (2) P. 85–89.
12. Hensley M. L., Hagerty K. L., Kewalramani T. et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants // J Clin Oncol. 2009. Vol. 27. P. 127–145.
13. Колыгин Б. А., Кулева С. А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии, проведенной в детском и подростковом возрасте. // www.medline.ru. 2011. Т. 12. Онкология.
14. Аронов Д. М. Плеiotропные эффекты статинов // Кардиология. 2008. № 8. С. 60–68.
15. Бирюкова А. С., Полуканов А. С., Шулькин А. В. Влияние статинов на состояние лизосомальных мембран в миокарде при аллоксановом диабете // Ученые записки СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова. 2008. Т. XV, № 4.
16. Radulescu D. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors associated with statins prevent anthracycline-induced alterations of the left ventricular systolic performance, with influence on mitral diastolic filling indices deterioration // Circulation. 2008. Vol. 118. P. 716–717.
17. Riad A. et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of doxorubicin in mice // Cancer Res. 2009. Vol. 69 (2). P. 695–699.
18. Swain S. M., Whaley F. S., Gerber M. C. et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // J Clin Oncol. 1997. Vol. 15. P. 1318–1332.

Наружная терапия пиодермии у детей

И. В. Хамаганова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: пиодермии, дети, кожные заболевания, бактериальные инфекции, диффузная стрептодермия, вульгарное импетиго, атопический дерматит, аллергодерматозы, наружная терапия, фузидиевая кислота.

Пиодермии являются наиболее распространенными кожными заболеваниями во всех возрастных группах. Бактериальные инфекции кожи являются междисциплинарной проблемой, они встречаются в практике хирургов, терапевтов, педиатров, гинекологов. Несмотря на очевидные успехи в разработке методов терапии пиодермий, в педиатрической практике могут возникать определенные трудности при разработке алгоритма лечения, обусловленные особенностями строения детской кожи, распространением сенсibilизации ко многим лекарственным средствам. Кроме того, широкое применение антибиотикотерапии привело к распространению резистентности ко многим препаратам.

В связи с этим особое внимание привлекают лекарственные средства для наружного применения, обладающие достаточной эффективностью и переносимостью. К ним относится фузидиевая кислота [1].

Препарат относится к лекарственным средствам с бактериостатическим типом действия, в высоких дозах в отношении наиболее чувствительных микроорганизмов проявляет бактерицидный эффект. Фузидиевая кислота ингибирует в микробной клетке синтез белка на уровне рибосом, она взаимодействует с так называемым фактором элонгации микробной клетки (фактор элонгации G, у прокариот — белок тип 2), который необходим для процесса транслокации на рибосоме при образовании пептидных связей. Под действием фузидиевой кислоты образуется комплекс фактора элонгации с органическими фосфатами клетки, нарушается функция фактора элонгации, гидролиз гуанозинфосфатов и прекращается процесс удлинения пептидной связи и синтез белка. Фузидиевая кислота не нарушает синтез белка в клетках эукариотов. Резистентность бактерий к фузидиевой кислоте развивается достаточно редко и медленно и, несмотря на длительное использование лекарственных средств, не имеет клинического значения. Среди чувствительных и устойчивых к метициллину стафилококковых штаммы, резистентные к фузидиевой кислоте, регистрируются в различных странах в пределах 1–6%. В России, как правило, выделяются чувствительные штаммы. За последние годы препарат приобретает основное значение в терапии инфекций стафилококковой и стрептококковой этиологии, так как эффективен в отношении большинства полирезистентных штаммов.

В ранее представленных наблюдениях показана эффективность фузидиевой кислоты при пиодермиях [1], а в комбинации с топическими глюкокортикоидами — при аллергических дерматозах, сопровождающихся значительным распространением патогенной микрофлоры [2–5]. Представлены доказательства безопасности применения лекарственных средств, содержащих фузидиевую кислоту [4, 5].

В клинической практике используются препараты, содержащие фузидиевую кислоту: мазь и крем Фуцидин, а также комбинированные с топическими стероидами: мазь и крем Фуцикорт (с добавлением бетаметазона валерата), крем Фуцидин Г (с добавлением гидрокортизона).

Целью настоящего исследования было изучение клинической эффективности и безопасности препаратов, содержащих фузидиевую кислоту, в педиатрической практике.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 56 детей в возрасте от 4 до 14 лет, в том числе 32 девочки, 24 мальчика. Диффузная стрептодермия была диагностирована у 12 пациентов, вульгарное импетиго — у 11 (у 6 детей — развившееся на фоне аллергического дерматита, у 5 — на фоне токсидермии), атопический дерматит, осложненный стрептостафилодермией, — у 33 пациентов.

Двум детям, страдавшим диффузной стрептодермией, ранее назначали симтомициновую эмульсию, при этом какого-либо терапевтического эффекта не отмечалось. Пациенты, страдавшие вульгарным импетиго, ранее получали антигистаминные и десенсибилизирующие средства внутрь, наружно — топические глюкокортикоидные средства, без выраженного эффекта. Все пациенты, страдавшие атопическим дерматитом, ранее получали повторные курсы антигистаминных, десенсибилизирующих средств внутрь и парентерально, наружно — топические глюкокортикоидные средства, анилиновые красители — с кратковременным терапевтическим эффектом. Десять пациентов ранее какой-либо терапии не получали.

Во всех случаях имелись характерные внешние клинические признаки перечисленных заболеваний. Пациенты с вульгарным импетиго и атопическим дерматитом предъявляли жалобы на зуд в очагах поражения.

Пациентам, страдавшим диффузной стрептодермией, назначали на очаги поражения на лице — крем Фуцидин Г, на других участках кожного покрова (на туловище, руках, ногах) — мазь Фуцидин.

Пациенты, страдавшие вульгарным импетиго, атопическим дерматитом, получали антигистаминные препараты, десенсибилизирующие средства. На очаги поражения на лице наружно назначали — крем Фуцидин Г, на других участках кожного покрова (на туловище, руках, ногах) — мазь Фуцикорт.

При проведении терапии оценивалась переносимость и эффективность лечения, а также показатели периферической крови, мочи.

Результаты

Непосредственное нанесение наружных средств, содержащих фузидиевую кислоту, не сопровождалось отрицательными эмоциями, беспокойством детей на протяжении всего курса терапии.

К концу 3-го дня от начала терапии у всех пациентов был отмечен регресс пиококковых высыпаний, уменьшение субъективных ощущений. На 10-й день терапии у всех пациентов, страдавших диффузной стрептодермией и вульгарным импетиго, отмечено выздоровление. У 16 пациентов, страдавших атопическим дерматитом, отмечено значительное улучшение, у 17 — улучшение.

Все наблюдавшиеся нами дети лечение переносили хорошо, побочных реакций и нежелательных явлений отмечено не было. Какого-либо негативного влияния терапии на показатели периферической крови и мочи отмечено не было.

Обсуждение

Представленные результаты подтверждают высокую эффективность и безопасность фузидиевой кислоты при гнойничковых поражениях кожи. Использование различных лекарственных форм, содержащих фузидиевую кислоту, отличалось высокой комплаентностью.

Во всех случаях диффузной стрептодермии в результате монотерапии достигнуто выздоровление.

Использование комбинированных препаратов в комплексной терапии позволило достичь выздоровления при вульгарном импетиго и выраженных положительных результатов при столь тяжелом хроническом дерматозе, как атопический дерматит.

Для педиатрической практики особенно важна возможность выбора различных лекарственных форм препарата. Так, мазь Фуцидин была эффективна при назначении на очаги поражения диффузной стрептодермии на туловище, руках, ногах. Применение негалоенизированного топического стероидного средства с высоким уровнем безопасности — гидрокортизона в сочетании с фузидиевой кислотой (крем Фуцидин Г) позволило достичь положительных результатов при назначении его на очаги поражения на лице у детей при диффузной стрептодермии, вульгарном импетиго, атопическом дерматите. При выраженном зуде, сопровождавшем атопический дерматит, на очаги на туловище, руках, ногах оказалось эффективным использование мази Фуцикорт.

Курс лечения составил 10 дней, для достижения терапевтических результатов не потребовалось дополнительного назначения антибактериальных препаратов внутрь либо парентерально.

С другой стороны, достигнутый терапевтический эффект косвенно доказывает отсутствие резистентности стафилококковой и стрептококковой микрофлоры кожи к фузидиевой кислоте.

Отмечена хорошая переносимость как монотерапии, так и комплексного лечения с использованием фузидиевой кислоты.

Заключение

Анализ данных литературы и собственные наблюдения свидетельствуют о высокой безопасности и эффективности наружных средств, содержащих фузидиевую кислоту. В педиатрической практике целесообразно использовать различные лекарственные формы с учетом клинической картины и локализации процесса.

Выводы

1. При первичных и вторичных пиодермиях у детей эффективно и безопасно применение препаратов, содержащих фузидиевую кислоту.
2. При диффузной стрептодермии эффективна монотерапия препаратами фузидиевой кислоты, при вульгарном импетиго и атопическом дерматите — комплексная терапия с применением антигистаминных и десенсибилизирующих средств.
3. В зависимости от клинических проявлений и локализации очагов поражения следует выбирать соответствующую лекарственную форму. Так, на очаги поражения на лице целесообразно использовать крем Фуцидин Г, на очаги на туловище, руках, ногах — при пиодермии мазь Фуцидин, при атопическом дерматите — мазь Фуцикорт. ■

Литература

1. Schofer H., Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: an updated review // Eur. J. Dermatol. 2010, Jan-Feb; 20 (1), p. 6–15.
2. Веселова Л. В., Хамаганова И. В., Савина М. И. Лечение аллергодерматозов // Врач. 2007, № 2, с. 35–38.
3. Alsterholm M., Flytstrom I., Bergbrant I. M., Faergemann J. Fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis // Acta Derm Venereol. 2010; 90 (1), p. 52–57.
4. Fernandes P., Pereira D. Efforts to support the development of fusidic acid in the United States // Clin Infect Dis. 2011, 52, suppl. 7, s. 542–546.
5. Rortveit S., Skutlaberg D. H., Langeland N., Rortveit G. Impetigo in a population over 8.5 years: incidence, fusidic acid resistance and molecular characteristics // J Antimicrob Chemother. 2011, vol. 66 (6), p. 1360–1364.

Пристальный взгляд на бактериальные инфекции кожи



Фуцидин®
фузидовая кислота /
натрия фузидат

- Глубокое проникновение в кожу¹
- Высокая чувствительность штаммов стафилококков и стрептококков²
- Возможность применения у пациентов всех возрастных групп



**Бактериальные инфекции кожи?
Решение есть – Фуцидин®**

Фуцидин крем, Фуцидин мазь. Краткая инструкция по медицинскому применению. Показания и применение: кожные инфекции, вызванные бактериями, чувствительными к фузидовой кислоте. Противопоказания: гиперчувствительность и компоненты препарата. С осторожностью: беременность, период лактации. Способ применения и режим дозирования: наружно. У подростков и детей с рождения до 15 лет крем наносит на пораженные участки кожи тонким слоем 3–4 раза в день. Продолжительность лечения: 7–14 дней. Побочные реакции: жжение, зуд, раздражение кожи, головная боль, чувство жжения, чувство покалывания на коже, сухость кожи, контактный дерматит. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Делушка СМ, Батлер З. «Топические лекарственные препараты. Форма Фузидовой кислоты». Исследования лекарственных препаратов. 1998, 29 (1), s. 730–732. 2. Поксидат ДЖ, Батлер З. «Фузидовая кислота в лечении пациентов с инфекциями кожи и волосистой головы». Европейский журнал клинической дерматологии. 1998, 5, 82–85.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Товарный знак зарегистрирован МЗ РФ. RU № 11114/02, RU № 11114/01. Миланская патентованная фирма «Теква» (Италия). Дистрибуция в РФ: ООО «Ньюкомед» (Москва). Адрес: Москва, ул. Якиманка, 2, стр. 1, тел. (495) 303 9811, ф. (495) 303 9820, www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: апрель 2012 г.

Takeda **NYCOMED**
Nycomed: a Takeda Company

Реклама

Опыт применения адеметионина в комплексной терапии atopического дерматита

Е. Ю. Складнова, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России, Новосибирск

Ключевые слова: atopический дерматит, аллергия, нарушение обмена веществ, поражение кожного покрова, зуд, лихенификация, хронический дерматоз, тревожный синдром, купирование рецидива, комплексная терапия, индекс SCORAD, шкала Гамильтона.

Атопический дерматит относится к мультифакторной патологии, которая рассматривается с точки зрения полигенного аддитивного наследования с пороговым эффектом [1–3]. К основным факторам риска развития заболевания относятся отягощенный собственный и семейный аллергологический анамнез; нарушения диеты; курение и другие отрицательные факторы; несоблюдение режима питания; неправильный уход за кожей; неблагоприятные условия жизни, отрицательные социальные и экологические факторы; антибактериальная терапия в анамнезе; нарушения функций желудочно-кишечного тракта, энзимопатии, дисбактериоз кишечника.

Несмотря на многочисленные исследования в области эпидемиологии, этиологии, патогенеза и течения заболевания, многие вопросы до сих пор являются спорными и являются актуальной проблемой дерматологии. Современные схемы терапии позволяют достаточно эффективно устранять симптомы обострения. Однако положительный эффект лечения, достигнутый в период обострения, не позволяет избежать рецидива. Проблема обусловлена не только высокой распространенностью, но и ранней манифестацией, формированием хронических форм заболевания, приводящих к снижению социальной адаптации. Данные эпидемиологического исследования свидетельствуют об увеличении заболеваемости за последние 20 лет: на 100 тыс. населения до 150–200 случаев [4–6].

Важная роль в формировании рецидивов заболевания отводится нарушениям обмена веществ, патологии гепатобилиарной системы. Психозомоциональные факторы также могут играть роль триггеров, так как они приводят к выбросу нейропептидов в кожу, вызывая дисбаланс вегетативного обеспечения кожи и бета-адренорецепторов. При atopическом дерматите снижается порог чувствительности к раз-

личным стрессовым влияниям, что нередко наблюдается при распространенном и диффузном процессах, сопровождающихся выраженной лихенификацией и зудом [7, 12, 13].

Гептрал является естественным метаболитом организма, синтезируется в печени и занимает ключевую роль во всех метаболических процессах. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Нормализует выработку и поступление желчных кислот из клеток печени в желчевыводящие пути, улучшает моторику желудочно-кишечного тракта (препятствует застою желчи в клетках печени) [8–10]. Препарат также обладает антидепрессивным действием, что представляет ценность для пациентов с многолетним течением atopического дерматита, имеющим нарушения в психозомоциональной сфере.

Целью наблюдения являлся анализ клинической эффективности применения препарата Гептрал (адеметионин) в комплексной терапии atopического дерматита.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 46 больных (21 мужчина и 25 женщин) с верифицированным диагнозом «атопический дерматит» в возрасте от 18 до 34 лет. Средний возраст в группе составил $21,5 \pm 1,9$ года. Средний возраст заболевания — $14,6 \pm 2,8$ года. Критерием включения в группу являлись: манифестация процесса в раннем детском возрасте, отсутствие сопутствующей дерматологической патологии, инфекционных заболеваний. Тяжесть состояния оценивались по индексу SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis — шкала atopического дерматита) и шкале Гамильтона. Динамика патологического процесса оценивалась на 10-й, 21-й дни применения препарата в комплексной терапии atopического дерматита.

Индекс SCORAD учитывает площадь поражения кожных покровов и степень выраженности субъективных симпто-

Таблица 1

Динамика индекса SCORAD на фоне использования Гептрала в комплексной терапии atopического дерматита

Клинико-морфологическая форма atopического дерматита	До лечения		После лечения			
			Значительное улучшение		Клиническое выздоровление	
	n	%	n	%	n	%
Эритемато-сквамозная	5	10,8	–	–	5	10,8
Эритемато-сквамозная с лихенификацией	34	74,0	–	–	34	74,0
Лихеноидная	7	15,2	2	4,4	5	10,8
Всего	46	100	2	4,4	44	95,6

Таблица 2

Частота регистрации тревожного синдрома (по шкале Гамильтона) у пациентов с atopическим дерматитом на первичном приеме

Шкала Гамильтона	Эритемато-сквамозная форма		Эритемато-сквамозная форма с лихенификацией		Лихеноидная форма	
	n	%	n	%	n	%
Симптомы тревоги (n = 33)	5	10,8	26	56,6*	2	4,4
Тревожное состояние (n = 13)	0	0	8	17,4*	5	10,8
Всего (n = 46)	5	10,8	34	74,0*	7	15,2

* Величины достоверных отличий от значений в группах.

мов [2, 3, 6, 11]. В соответствии со сложившейся практикой по определению степени тяжести atopического дерматита, легкая степень — до 20 баллов; средняя степень тяжести — от 20 до 40 баллов; тяжелая степень — более 40 баллов.

Для оценки тяжести тревожного синдрома в начале и по окончании терапии использовалась шкала Гамильтона. Затраты времени на заполнение — не более 30 минут. Пункты шкалы отражают как психические, так и соматические проявления тревоги. По каждому из 14 пунктов шкалы выбирался вариант ответа, наиболее соответствовавший состоянию пациента. Значение баллов по каждому из пунктов ранжируется от 0 до 4, суммарный балл может принимать значения от 0 до 56. Оценка шкалы: от 0 до 7 баллов — отсутствие тревожного состояния; 8–19 баллов — наличие симптомов тревоги; от 20 баллов и более — тревожное состояние. Критерий эффективности терапии — снижение суммарного балла на 50% по сравнению с исходными значениями [14, 15].

В комплексном лечении Гептрал назначали ежедневно внутрь, между приемами пищи, целиком, не разжевывая, в первой половине дня в дозе 1600 мг/сут. Длительность терапии составляла 3 недели. Методика применения соответствовала инструкции [8].

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных программ Statistica и Excel 7.0 с применением средней арифметической, ошибки средней и критерия Стьюдента, а также корреляционного анализа. При этом достоверность результатов соответствовала $p < 0,05$.

Результаты наблюдения. Эритемато-сквамозная форма выявлена в 5 (10,8%) случаях, эритемато-сквамозная с лихенификацией — в 34 (74,0%), лихеноидная — в 7 (15,2%). Патологический процесс носил ограниченный характер у 9 (19,5%), распространенный — у 35 (76,1%), диффузный — у 2 (4,4%) пациентов. В группе достоверно преобладала средняя тяжесть течения atopического дерматита; рецидивы 3–4 раза в течение года отмечали 39 (84,8%) респондентов. Легкое течение зарегистрировано у 5 больных, тяжелое — у 2 (10,8% и 4,4% соответственно). При тщательном сборе анамнеза стало известно, что частые рецидивы заболевания связаны с наличием множественных очагов инфекции, гастроинтестинальными проявлениями, стрессовыми ситуациями, несоблюдением гипоаллергенной диеты, режима труда и отдыха. Индекс SCORAD в группе при первичном осмотре составил $56,6 \pm 1,7$ балла.

Всем пациентам проведен комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию диеты, элиминацию причинно-значимых аллергенов, применение космецевтиков. Базовая терапия включала Парлазин (цетиризин) по 10 мг в сутки в течение 3 недель; Энтеросгель паста — по 1 столовой ложке (15 г) три раза в сутки (между приемами пищи) в течение двух недель; местно на очаги применяли крем Скин-кап (цинк пиритион активированный 0,2%) 2 раза в сутки тонким слоем, длительность использования до трех недель. Рекомендовано дифференцированное лечение у врачей-специалистов по выявленным сопутствующим соматическим патологиям.



Рис. Динамика уровня тревожности (по шкале Гамильтона) при терапии atopического дерматита

На 10-й день наблюдения отмечалась положительная динамика в течении патологического процесса у всех пациентов в группе, уменьшилась площадь и интенсивность поражения кожных покровов. Индекс SCORAD снизился до $35,4 \pm 2,9$ балла, то есть в 1,5 раза ($p < 0,05$).

После курса терапии клиническое выздоровление наблюдалось у 44 (95,6%) пациентов с atopическим дерматитом (табл. 1). Индекс SCORAD составил $15,1 \pm 1,2$ балла. Выявлено достоверное его снижение в 3,7 раза от исходных значений ($p < 0,05$). Значительное улучшение в 2 (4,4%) случаях у больных с лихеноидной формой потребовало назначения дополнительной терапии для достижения ремиссии.

Выраженность клинических проявлений, зуд, нарушение сна, косметический дефект, рецидивирующее течение, характеризующие проявления atopического дерматита, приводят к развитию состояния тревожности и мнительности у пациентов. Невротическая симптоматика, определенная с помощью шкалы Гамильтона, наблюдалась у всех 46 пациентов в клинической группе: в виде симптомов тревоги в 33 (71,7%) случаях, тревожных состояний — в 13 (28,3%). Достоверно симптомы тревоги (56,6%) наблюдались чаще в группе с эритемато-сквамозной формой atopического дерматита по сравнению с больными, страдающими эритемато-сквамозной и лихеноидной формами (в 5,2 раза и 13 раз соответственно) ($p < 0,05$). Тревожное состояние выявили только у пациентов, страдающих эритемато-сквамозной формой с лихенификацией и лихеноидной (17,4% и 10,8%) (табл. 2). Средний балл в группе при оценке симптомов тревоги составил 18, тревожных состояний — 36,5.

Шкала Гамильтона во многом основана на субъективном восприятии своего состояния, что является важной составляющей в процессе лечения такого хронического рецидивирующего дерматоза, как atopический дерматит. При оценке уровня тревожности до и после терапии частота проявлений достоверно уменьшилась в 9,2 раза по сравнению с исходными данными и составила 11% — 5 человек (рис.).

Симптомы тревоги зарегистрированы в одном случае в группе с эритемато-сквамозной с лихенификацией формой atopического дерматита и одним — с лихеноидной формой (по 2,2% соответственно). Уровень тревоги у пациентов практически сопоставим и в среднем составил 10 баллов. Тревожное состояние отмечено у трех пациентов: 1 (2,2%) —

с эритемато-сквамозной с лихенификацией формой, 2 (4,4%) — с лихеноидной. Анализ уровня тревоги показал также сопоставимые данные — 21,5 балла.

За время лечения в группе не было зарегистрировано побочных эффектов, обострения заболевания. Динамическое наблюдение, проведенное в течение трех месяцев, показало, что рецидив наступил только у одного (2,2%) пациента с atopическим дерматитом.

Выводы

1. Положительная клиническая динамика в течении atopического дерматита на фоне включения в комплексную терапию Гептрала наблюдалась уже на десятый день наблюдения, достигая максимального эффекта к окончанию третьей недели.
2. Перспектива применения препарата Гептрал обусловлена успешным купированием рецидива, в значительной степени снижает тяжесть течения atopического дерматита, что оказывает благоприятное влияние на психологическое состояние пациентов без применения седативных препаратов и антидепрессантов. ■

Литература

1. Кубанова А. А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 14–38.
2. Балаболкин И. И., Гребенюк В. Н. Atopический дерматит у детей. М., 1999. С. 26–42.
3. Сергеев Ю. В. Atopический дерматит. М., 2002. С. 47–56.
4. Лусс Л. В. Эпидемиология алергодерматозов // Atopический дерматит. 2000. С. 76–77.
5. Подхомутникова О. В. Распространенность atopического дерматита и родственных ему дерматозов среди коренных жителей Горного Алтая // Atopический дерматит. 2000. С. 97–98.
6. Хаитов Р. М., Кубанова А. А. Atopический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по atopическому дерматиту. М., 2002. 191 с.
7. Суворова К. Н. Atopический дерматит: иммунопатогенез и стратегия иммунотерапии // Рус. мед. журн. 1998, № 6, с. 363–367.
8. Инструкция по применению Гептрала® в России от 26.04.2004.
9. Шилов В. Н., Сергиенко В. И. Новые подходы к изучению патогенеза и лечению псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. 1998, № 3.
10. Хобейш М. М., Мошкова И. А., Соколовский Е. В. Псориаз. Современные методы лечения. СПб: СОТИС, 1999, с. 70–134.
11. Научно-практическая программа. Atopический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика. М., 2001. 76 с.
12. Kissling S., Wuthrich B. Follow-up of atopitis after early childhood // Hautarzt. 1993, vol. 44, № 9, p. 569–573.
13. Rademaker M., Forsyth A. Contact Dermatitis Investigation Unit, Belvidere Hospital, Glasgow, Scotland, UK // Allerg Immunol (Paris). 1992, vol. 24, № 10, p. 390–392.
14. Hamilton M. A. Rating scale for depression // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1960, 23: 56–62.
15. Williams J. B. W. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale // Archives of General Psychiatry. 1989, 45: 742–747.

Функциональное состояние показателей вегетативного гомеостаза в остром периоде ишемического инсульта по данным кардиоинтервалографии на фоне терапии цитиколином

Э. З. Якупов, доктор медицинских наук, профессор
О. В. Василевская, кандидат медицинских наук, доцент
И. А. Кузьминых

ГБОУ ВПО КГМУ Минздравсоцразвития России, Казань

Ключевые слова: вегетативная нервная система, адаптационные реакции, ишемический инсульт, кардиоинтервалография, ишемия головного мозга, антиоксидантный эффект, вегетативный гомеостаз, нейропсихологическое тестирование, стресс, нарушение когнитивных функций, вегетотропная терапия.

Согласно современным представлениям, вегетативная нервная система (ВНС) принимает ведущее участие в формировании адаптационных реакций в ответ на непрерывно меняющиеся условия внешней и внутренней среды в норме и патологии. На сегодняшний день имеется большое количество работ, свидетельствующих о ведущей роли ВНС в механизмах симптомообразования, патогенеза и компенсации при целом ряде органических и функциональных заболеваний организма [6, 16]. В большинстве случаев течение и исход многих патологических состояний зависят именно от адекватности ведущих механизмов вегетативного обеспечения организма (ВОО). Очевидно, это в полной мере касается течения и исхода ишемического инсульта.

Вместе с тем значимость дезадаптационных процессов, в частности проблема роли ВОО, в развитии и течении ишемического инсульта остается малоисследованной, что диктует необходимость изучения функционального состояния ВНС при этом заболевании.

Оценка функциональных характеристик ВНС в настоящее время проводится на различных методических уровнях. В современных условиях совершенно обоснованно рекомендована и используется оценка реакции синусового узла, как наиболее адекватного индикатора вегетативного обеспечения организма (ВОО) и резерва адаптации на уровне сердечно-сосудистой системы и организма в целом, методом кардиоинтервалографии (КИГ). Ценность КИГ заключается в непосредственной оценке вегетокардиальных реакций при воздействии различных стрессовых факторов. На базе КИГ ассоциируется в полном объеме оценка деятельности высших вегетативных центров и реализация их активности на вегетокардиальном уровне в частности и организма в целом [1, 5, 6]. Исходя из данных предпосылок, в настоящем исследовании для оценки функционального состояния ВНС использовался метод КИГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния ведущих механизмов ВОО у пациентов в остром периоде ишемического инсульта по данным КИГ на фоне терапии препаратом Цераксон (цитиколин).

Цитиколин представляет собой мононуклеотид — цитидин 5'-дифосфохолин (CDP-холин) и состоит из двух биологически активных

веществ — природных метаболитов цитидина и холина. Цитиколин сочетает в своем спектре действия нейромедиаторные и нейрометаболические эффекты. Важнейшим из них является активация биосинтеза мембранных фосфолипидов нейронов мозга и в первую очередь фосфатидилхолина. Цитиколин при экзогенном введении (пероральном и внутривенном), обладая высокой биодоступностью, быстро гидролизруется в организме на циркулирующие цитидин и холин, из которых после их проникновения через гематоэнцефалический барьер ресинтезируется в головном мозге как CDP-холин. Далее основным механизмом действия цитиколина, определяющим его нейропротекторные свойства, является обеспечение сохранности наружных и внутренних (цитоплазматических и митохондриальных) нейрональных мембран.

Цитиколин как источник фосфатидилхолина участвует в репарации клеточных мембран, восстанавливая его уровень в нейронах, подвергнутых ишемии в экспериментах *in vitro*. Кроме того, было показано, что введение цитиколина в условиях ишемии восстанавливает уровни фосфолипида клеточной мембраны сфингомиелина и структурного фосфолипида внутренней мембраны митохондрий кардиолипина, разрушение которых происходит при участии активированной фосфолипазы A2 [8]. Цитиколин предотвращает активацию фермента, подавляя высвобождение арахидоновой кислоты — субстрата для действия фосфолипазы A2 [15]. На модели транзиторной глобальной ишемии было показано, что цитиколин не только восстанавливает уровни фосфолипидов, но и значительно повышает концентрацию глутатиона и активность глутатионредуктазы, опосредуя антиоксидантный эффект препарата [9]. Кроме того, цитиколин повышает уровень АТФ в коре головного мозга и стриатуме, снижает интенсивность выброса возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, что сопровождается уменьшением размера очага ишемии в мозге [12].

В условиях модели фокальной ишемии у животных при применении цитиколина отмечено снижение активации прокаспаз-1, 2, 3, 6, 8 и уровня экспрессии каспазы-3, а также уменьшение числа клеток с фрагментацией ДНК, что, вероятно, свидетельствует о способности цитиколина подавлять экспрессию проапоптозных белков [13].

Таким образом, эффекты Цераксона (цитиколина), выявленные в экспериментальных исследованиях, непосредственно связаны с воздействием на этапы ишемического каскада, приводящего к гибели клетки. Молекулярно-биохимические механизмы действия цитиколина при ишемии головного мозга характеризуются исключительным

Таблица 1

Динамика активности ведущих механизмов ВОО у больных в остром периоде ишемического инсульта на фоне терапии цитиколином

	Сроки исследования	Анализируемые параметры КИГ			
		Мо (сек)	АМо (%)	ВР (сек)	ИН (усл. ед.)
Основная группа	1-й день	0,79 ± 0,12	53,11 ± 13,67	0,44 ± 0,17	149,87 ± 12,08
	21-й день	0,83 ± 0,18	51,34 ± 12,99	0,58 ± 0,12	129,41 ± 21,30
Контрольная группа	1-й день	0,78 ± 0,10	53,64 ± 13,61	0,39 ± 0,17	141,4 ± 16,68
	21-й день	0,72 ± 0,11	61,4 ± 12,16	0,38 ± 0,12	296,09 ± 23,68

Таблица 2

Динамика клинического балла по шкале NIHSS

Группа	Балл по шкале NIHSS	
	Сроки исследования	
	1-е сутки	21-е сутки
Основная группа	9,29 ± 3,72	4,07 ± 3,02
Контрольная группа	10,28 ± 4,46	8,28 ± 3,63

Таблица 3

Динамика клинического балла по шкале Бартел

Группа	Балл по шкале Бартел	
	Сроки исследования	
	1-е сутки	21-е сутки
Основная группа	49,29 ± 27,86	80,0 ± 28,69
Контрольная группа	48,57 ± 37,38	60,71 ± 42,95

Таблица 4

Динамика клинического балла по шкале Ранкина

Группа	Балл по шкале Ранкина	
	Сроки исследования	
	1-е сутки	21-е сутки
Основная группа	3,57 ± 0,94	1,86 ± 1,23
Контрольная группа	3,43 ± 1,51	3,0 ± 1,63

Таблица 5

Оценка психического состояния по шкале MMSE

Группа	Балл по шкале MMSE	
	Сроки исследования	
	1-е сутки	21-е сутки
Основная группа	21,33 ± 5,43	27,67 ± 2,02
Контрольная группа	21,4 ± 5,13	24,8 ± 2,95

Таблица 6

Динамика клинического балла при проведении теста рисования часов

Группа	Тест рисования часов (баллы)	
	Сроки исследования	
	1-е сутки	21-е сутки
Основная группа	6 ± 3,06	7,55 ± 2,99
Контрольная группа	5,9 ± 2,71	6,4 ± 3,08

многообразием, патогенетической направленностью, обеспечением комплексной нейропротекции.

Клинические испытания цитиколина у пациентов с ишемическим инсультом начались с середины 80-х годов. Во всех проведенных исследованиях цитиколин продемонстрировал положительный результат. В отличие от ряда других нейропротекторов, которые оказались неэффективными даже при применении в пределах 6 ч от начала ишемического инсульта, цитиколин показал свою

эффективность при значительно более позднем начале лечения [11].

Следует подчеркнуть, что в целом оценка эффективности различных нейропротекторов при ишемическом инсульте базируется на оценке различных шкал (NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), Бартеля, Ренкина, MMSE (Mini-mental State Examination — краткая шкала оценки психического статуса) и других). Нам показалось оправданным оценить эффекты цитиколина с точки зрения влияния на показатели вегетативного гомеостаза.

Материал и методы исследования

Обследовано 55 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидном бассейне. Возраст пациентов варьировал от 42 до 82 лет (средний возраст 64,6 ± 13,0 лет). Все пациенты разделены на две группы: первую (основную) группу составили 35 человек, получающие базисную терапию (профилактика и лечение отека мозга, гемодилюция, коррекция нарушений витальных функций и гемостаза, предупреждение осложнений) и цитиколин в дозе 2000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 5 суток; вторую группу — 20 пациентов, получающие базисную терапию, без цитиколина. Сравнительный анализ эффективности терапии Цераксоном проводили по темпам восстановления нарушенного сознания, регресса общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, нормализации когнитивных функций, повышения концентрации внимания, увеличения объема кратковременной и долгосрочной памяти с использованием клинко-неврологического тестирования (тест MMSE, тест рисования часов). Для оценки функционального состояния ВНС использовался метод КИГ. Рассчитывали следующие показатели: Мо (мода) — наиболее часто встречающиеся значения КИГ, характеризующие нейрогуморальный (НГ) канал регуляции и уровни функционирования систем; АМо — амплитуда моды — число наиболее часто встречающихся значений продолжительности кардиоинтервалов (в %) к общему числу интервалов в массиве, отражает влияние симпато-адреналового (СА) звена на синусовый узел; ВР — вариационный размах — разность между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов R-R в данном массиве кардиоциклов, отражает уровень активности парасимпатического (ПС) звена ВНС; ИН — индекс напряжения — отражает степень централизации управления сердечным ритмом. Тестирование по шкалам и КИГ проводили дважды: при поступлении (в течение суток) и при выписке больного (на 21-е сутки лечения). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Excel.

Результаты исследования

Результаты исследования динамики активности ведущих механизмов ВНС (СА, ПС и НГ) у больных в остром периоде ишемического инсульта представлены в табл. 1.

На фоне терапии цитиколином на 21-е сутки наблюдалось увеличение Мо на 3,2%, в группе контроля к концу лечения Мо снижался на 7,7%.

АМо в основной группе снижался на 3,3%, в группе контроля к концу лечения возрастал на 14,5%.

На фоне терапии цитиколином на 21-е сутки ВР возрастал на 31,8%, в группе контроля к концу лечения ВР незначительно снижался на 2%.

На фоне терапии цитиколином ИН снижался на 13,7%, в группе контроля к концу лечения ИН возрастал на 109,4%.

Результаты исследования в целом свидетельствуют о наличии фазовой преемственности смены активности ведущих механизмов ВНС в динамике течения острого периода ишемического инсульта. Выявленная тенденция в полной мере согласуется с клинико-экспериментальными исследованиями Г.Селье о фазовой структуре стресса и указывает на соответствие динамики изменений ведущих механизмов ВНС закономерностям динамики ответной реакции организма на стресс. В 1-е сутки ишемического инсульта вегетовисцеральные взаимоотношения на уровне сердечно-сосудистой системы характеризуются преобладанием симпатoadреналовых механизмов. Это иллюстрирует повышение величины АМо как индикатора симпатoadреналовой напряженности. В последующем имеется тенденция к превалированию роли парасимпатических и нейрогуморальных механизмов в регуляции вегетативного тонуса. Симпатoadреналовое напряжение характеризуется тенденцией к нивелированию.

Вместе с тем, как показывают результаты исследований, в двух исследуемых группах отмечается различная динамика изменений активности ведущих механизмов ВНС. В частности, в контрольной группе пациентов отмечается чрезвычайное напряжение симпатoadреналовых механизмов, которое возрастает к 21-му дню заболевания. Это наглядно иллюстрирует повышение величины АМо как индикатора симпатoadреналовой напряженности. Параллельно снижаются величины Мо и ВР, характеризующие активность парасимпатических и нейрогуморальных механизмов ВОО. Все это в конечном итоге обуславливает повышение величины ИН, являющегося не только интегральным показателем напряжения адаптационных механизмов в системе ВОО, но и характеризующим тяжесть состояния больных.

При анализе динамики клинического балла по шкале NIHSS было выявлено опережение восстановления нарушенных неврологических функций (более значимое снижение суммарного клинического балла) у больных, получавших цитиколин, по сравнению с контрольной группой. Разница баллов на 1-й и 21-й день исследования составила $5,22 \pm 0,7$ в основной группе и $2,0 \pm 0,82$ в группе контроля ($p < 0,05$) (табл. 2).

В группе пациентов, получавших Цераксон, было отмечено значительно лучшее восстановление неврологического дефицита по шкале Бартел. Разница баллов на 1-й и 21-й дни в группе пациентов, получавших Цераксон, оказалась равной $30,71 \pm 0,83$, в контрольной группе — $12,4 \pm 5,57$ ($p < 0,05$) (табл. 3).

Разница баллов по шкале Ранкина в основной группе составила $1,71 \pm 0,29$, в контрольной группе — $0,43 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) (табл. 4).

Эффективность восстановления когнитивных функций в группе пациентов, получавших Цераксон, оказалась выше, чем в контрольной группе. Разница баллов по шкале MMSE в основной группе пациентов составила $6,34 \pm 3,41$, в контрольной группе — $3,4 \pm 2,18$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

При проведении теста рисования часов разница баллов до и после лечения в основной группе составила $1,55 \pm 0,07$, в контрольной группе — $0,5 \pm 0,37$ ($p < 0,05$) (табл. 6).

Выводы

Применение Цераксона (цитиколина) в остром периоде ишемического инсульта в дозе 2000 мг в сутки внутривенно капельно приводит к достоверному ускорению регресса неврологического дефицита, более эффективному восстановлению нарушенных когнитивных функций по сравнению с контрольной группой.

Сопоставление динамики параметров КИГ в исследуемых группах выявило тенденцию к угнетению парасимпатических и нейрогумо-



Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ




Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- ☐ Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- ☐ Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- ☐ Улучшает когнитивную функцию³

Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период когнитивных и поведенческих нарушений при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. Противопоказания: не следует назначать больным с выраженной застойной (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. Способ применения и дозы: препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. Побочное действие: редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Møller P. et al. Stroke 1999; 30: 1464–1471.
2. Izaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211–216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441–448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для пероральной формы, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм. ООО "Никомед Дистрибушн Сентр". Р.О. 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7 (495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.




Nycomed: a Takeda Company

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

IX Научно-практическая конференция
24–25 мая, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
www.infomedfarmdialog.ru

И СЪЕЗД ТЕРАПЕВТОВ СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

24–25 мая, Ставрополь
НП «Дирекция «Национального Конгресса
терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru.
www.nc-i.ru

ИЮНЬ ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2012

Всероссийский Конгресс
4–5 июня, Москва
ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской
хирургии», Минздравсоцразвития России
Тел.: (495) 483-21-01
E-mail: metod@pedklin.ru; rpac@pedklin.ru
www.cardio-rus.ru

VII МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

7–8 июня, Курск
НП «Дирекция «Национального Конгресса
терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru.
www.nc-i.ru

СЕНТЯБРЬ МЕДИЦИНА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ — 2012.

Медоборудование. Фрамация
12–14 сентября, Волгоград,
Волгоградский Дворец спорта профсоюзов
ВЦ «Царицынская ярмарка»
Тел.: (8442) 26-50-34, 23-44-88
E-mail: zarexpo@avtfg.ru
www.zarexpo.ru

ОКТАБРЬ ВОСЕМНАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

8–10 октября, Москва
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация (РГА)
Тел.: +7 926 213-25-52
E-mail: fin.fin@ru.net
www.gastro.ru, www.liver.ru

НОВЯБРЬ VII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

8–10 ноября, Москва
НП «Дирекция «Национального Конгресса
терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: congress@nc-i.ru.
www.nc-i.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «Мероприятия»

реклама

ральных механизмов и напряжение симпатoadренальных механизмов в контрольной группе пациентов, не получавших цитиколин, что служит одним из критериев высокого риска неблагоприятного исхода заболевания.

На основании результатов исследования можно заключить, что в оценке степени напряженности адаптационно-компенсаторных возможностей организма и их резерва, в контроле эффективности проводимой терапии, а также в прогнозировании течения и исхода при ишемическом инсульте эффективным способом является использование КИГ-мониторинга у больных. В частности, выявление адекватной фазовой преемственности в системе ВОО по данным КИГ, в виде смены активации симпатoadренальных на парасимпатические механизмы регуляции, служит объективным критерием благоприятного исхода заболевания. А отсутствие фазовой преемственности и обнаружение стартовой несостоятельности парасимпатических и нейрогуморальных механизмов служит одним из критериев высокого риска неблагоприятного исхода заболевания.

Полученные данные диктуют необходимость дифференцированного подхода к вегетотропной терапии острого периода ишемического инсульта, поскольку ее адекватность должна определяться приоритетом отдельных механизмов ВНС. ■

Литература

1. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаев Ю.А. Азбука анализа variabilityности сердечного ритма. Ставрополь, 2002.
2. Баевский Р.М. и др. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984.
3. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А. М. Вейна. М., 2000.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
5. Михайлов В.М. Variabilityность ритма сердца: опыт практического применения метода. 2-е изд. Иваново, 2002.
6. Рязькина Г.В., Соболев А.В. Variabilityность ритма сердца. М., 2001.
7. Явелев И.С., Грацианский Н.А., Зуиков Ю.А. Variabilityность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть первая) // Кардиология. 1997; 2: с. 61–69.
8. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia // J. Neurosci Res. 2002; 70: 133–139.
9. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia // Stroke. 2001; 32: 2376–2382.
10. Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P. et al. Beat-to-beat Variability of Cardiovascular Variables: Noise or music? // J. Am. Coll. Cardiol. 1989; 14: 1139–1148.
11. Davalos A., Castillo J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002; 33: 2850–2857.
12. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol Dis. 2005; 18: 336–345.
13. Krupinski J., Ferrer I. et al. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclea DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat // Neuropharmacology. 2002; 42: 846–854.
14. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S. et al. Heart Rate Variability as an Index of Sympatovagal Interaction After Acute Myocardial Infarction // Am. J. Cardiol. 1987; 60: 1239–1245.
15. Rao A.M., Hatcher J.F. et al. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia // Brain Res. 2001; 893: 268–272.
16. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation, 1996; 93: 1043–1065.

Тербинафин – опыт 20-летнего использования

Др. Томас Джонс

Госпиталь Антверпена, Бельгия

Ключевые слова: грибковые заболевания кожи, возбудитель инфекции, дерматофития, кандидоз кожи, разноцветный лишай, боль, зуд, жжение, высыпания, противогрибковая терапия, фунгицидная активность, крем.

Тербинафина гидрохлорид (далее тербинафин), 1% крем, выпускается под торговым названием Ламизил®.

Впервые препарат был зарегистрирован в ЕС в Великобритании в октябре 1990 г. и поступил в продажу в 1992 г. как рецептурный препарат. В настоящее время крем Ламизил® зарегистрирован в 101 стране и имеется на рынке 92 стран, включая все европейские страны. В 44 странах (Австралия, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Норвегия, Швеция, США, Великобритания, в некоторых странах Восточной Европы, Азии и Латинской Америки) он имеет статус безрецептурного.

Тербинафин в форме крема (Ламизил®) используется для лечения различных грибковых болезней кожи, вызываемых дерматофитами (дерматомикозы гладкой кожи, паховая эпидермофития, эпидермофития стоп), грибковых инфекций (кандидоз кожи) и разноцветного лишая.

Дерматофития — в основном поверхностная инфекция кожи, волос и ногтей. При данных инфекциях поражения могут возникать на любом участке тела и характеризуются эритемой, мелкими папулами, везикулами, трещинами и шелушением. Протекают обычно в легкой или средне-тяжелой форме, но многие больные жалуются на боль, опухание, зуд и жжение. Помимо дискомфорта больные могут испытывать дистресс.

Кандидоз кожи вызывается дрожжами вида *Candida*, наиболее распространенным из которых является *Candida albicans*. Заболевание напоминает дерматофитию с покраснением кожи, зудом и шелушением, в более тяжелых случаях появляются пустулы и экссудация. Данное заболевание может развиваться на фоне других кожных инфекций, включая дерматофитию. Специфическая диагностика состоит в выявлении возбудителя в специфической культуре.

Разноцветный лишай вызывается дрожжами *Pityrosporum orbiculare* (их сапрофитная форма в коже человека называется *Malassezia furfur*). Это рецидивирующее заболевание кожи с участками депигментации, шелушения и покраснения. После того как врач впервые поставил диагноз (дифференцировать следует от других депигментаций и/или заболеваний кожи, сопровождающихся шелушением, т. е. витилиго и экземы), больной в дальнейшем легко определяет рецидив.

В данной статье представлены результаты исследований по клинической фармакологии, эффективности и безопасности препарата тербинафин.

Тербинафина гидрохлорид — новый класс противогрибковых средств, аллиламинов. Фунгицидный эффект тербинафина состоит в угнетении скваленэпоксидазы, фермента биосинтеза эргостерола, что в свою очередь нарушает биосинтез в мембране клеток грибов и вызывает их гибель. Для сравнения, скваленэпоксидаза печени крыс почти в 2000 раз менее чувствительна к тербинафину по сравнению с ферментом грибов. Эта избирательность и специфичность действия дает основание полагать, что у людей не будут возникать нежелательные явления, обусловленные механизмом действия активного вещества.

Способность крема Ламизил® вызывать местное раздражение и сенсибилизацию в достаточной степени была изучена у здоровых добровольцев. Результаты представлены в таблице.

Полученные данные показывают, что крем Ламизил® при нанесении на интактную или скарифицированную кожу чрезвычайно редко вызывает нежелательные реакции за счет раздражения, контактной сенсибилизации, фототоксичности или фотосенсибилизации. Препарат не отличается от плацебо или других известных противогрибковых средств для местного применения.

Эффективность крема Ламизил® хорошо изучена при клинических исследованиях, на основании чего препарат разрешен для лечения грибковых инфекций кожи, вызываемых дерматофитами (эпидермофития стоп, паховая эпидермофития и дерматомикозы гладкой кожи), грибковых инфекций, вызываемых видом *Candida (C. albicans)*, и разноцветного лишая.

Здесь представлены только основные результаты клинических исследований.

Эффективность при эпидермофитии стоп (применение 1 раз в день в течение одной недели)

У 135 пациентов с эпидермофитией стоп (стопа атлета) показано, что крем Ламизил® при данном режиме применения давал микологическое излечение в 90% случаев и эффективность лечения (микологический + клинический эффект по устранению всех малых признаков и симптомов) составила 74–92%. Эти показатели значительно выше, чем в группе с плацебо (растворитель). Они соответствуют показателям при более частом или длительном использовании препарата, т. е. нет необходимости увеличения длительности терапии [1].

Проведено пять клинических исследований у 248 больных для оценки эффективности и переносимости крема Ламизил® при данном режиме лечения. Установлено, что препарат давал микологическое излечение в 84–100% случаев и эффективность лечения (микологический + клинический эффект) составила также 96–100%. Эти показатели значительно выше, чем в группе плацебо [2–6]. Они соответствуют показателям при более частом или длительном использовании препарата, а также результатам лечения тербинафином в других лекарственных формах.

Рецидивы после режима лечения 1 раз в день в течение одной недели

Проведено два исследования, в которых больные с эпидермофитиями стоп получали крем Ламизил® в данном режиме или в течение 1–5 дней. Частота рецидивов или реинфекции при оценке через 8 и 12 недель составила 3% (3 человека из 98) [7]. В двух других исследованиях у 63 больных с дерматомикозами гладкой кожи/паховой эпидермофитией частота рецидивов или реинфекций была 3,2% (2 больных). В данных случаях правильнее говорить о реинфекциях, а не о рецидивах.

При других режимах лечения частота рецидивов/реинфекции составляла 2/46 через 8 недель после применения препарата 2 раза в сутки в течение 4 недель и 5/42 через 12 недель после лечения в течение одной недели также по 2 раза в сутки. Таким образом, режим лечения по 1 разу в сутки в течение одной недели вполне адекватен для эффективного лечения эпидермофитий стоп или дерматомикозов гладкой кожи/паховой эпидермофитии [8].

В целом режим лечения с аппликацией крема Ламизил® 1 раз в сутки в течение одной недели столь же эффективен, как и режимы с более частым или более длительным использованием препарата.

Таблица

Переносимость крема Ламизил® у здоровых добровольцев

Тест	Количество добровольцев	Количество реакций (тип реакции на тербинафин)	Препарат сравнения	Количество реакций (тип реакции на препарат сравнения)
Фототоксичность	12	0	Плацебо	0
Раздражение	24	1 (эритема ¹)	Плацебо Миконазол Толнафтат	1 (эритема ¹) 1 (эритема ¹) 1 (эритема ¹)
Раздражение скарифицированной кожи	10	1 (эритема/отек ²)	Плацебо Миконазол Толнафтат	1 (эритема/отек ²) 1 (эритема/отек ²) 1 (эритема/отек ²)
Фотосенсибилизация	24	0 ³	Плацебо	0 ³
Контактная сенсибилизация	198	1 (эритема)	Плацебо Миконазол Толнафтат	1 (эритема/отек ⁴) 1 (эритема/отек ⁴) 0

¹ Отмечена у одного добровольца на все исследованные препараты и расценена как неспецифическая реакция.

² У одного добровольца эритема возникла на всех исследуемых участках в один день, а отек во всех исследуемых участках – за два дня.

³ Эритема – нормальная реакция на повторное облучение кожи и возникала у всех добровольцев.

⁴ У одного испытуемого во всех участках, кроме места аппликации толнафтата.

Эффективность и безопасность крема Ламизил® у взрослых пре-красно документирована, о чем свидетельствует его регистрация почти в 100 странах, в трети из которых он имеет статус безрецептурного средства. У детей препарат изучен в меньшей степени.

Крем Ламизил® оценивали в 12 клинических исследованиях у детей младше 15 лет с эпидермофитиями стоп, при дерматомикозах гладкой кожи/паховой эпидермофитии, головы, кандидозе кожи, наружного слухового прохода. Наименьший возраст – 2 года. Всего оценено 223 больных. Показано, что препарат был эффективен и хорошо переносился в большинстве случаев. Так, в одном исследовании у 97 детей нежелательные явления возникали только у 5 человек, были легкими и быстро исчезали после отмены препарата. Каких либо различий в сравнении со взрослыми пациентами не обнаружили [11–14].

Всего проведено 19 исследований при сравнении с другими средствами (клотримазол, эконазол, кетоконазол и бифоназол), в которых всего участвовало 2095 больных, причем 1054 получали крем Ламизил. Зарегистрировано 33 нежелательных явления (3,13%). Их частота оказалась очень низкой. За исключением одного случая раздражения глаза и одного случая металлического привкуса во рту, все остальные проявления ограничивались местом аппликации и проявлялись зудом, сухостью, раздражением и чувством жжения. При сравнении результатов лечения тербинафином и другими лекарственными средствами, характер и частота нежелательных явлений практически не отличалась. Таким образом, безопасность тербинафина не отличается от безопасности других различных препаратов для местного применения, используемых в различных странах для лечения грибковых инфекций [16].

В ряде исследований крем применяли более одной недели, иногда до четырех недель [15, 17]. Однако это не сопровождалось увеличением частоты побочных эффектов. Поэтому в случаях, когда больные сами применяют крем свыше рекомендованного срока, нет опасности возрастания нежелательных явлений.

Таким образом, крем Ламизил® — широко известное противогрибковое средство с фунгицидной активностью и доказанной эффективностью. Его безопасность изучена и в клинических исследованиях, и в результате длительного постмаркетингового наблюдения.

Безусловно, клиническая эффективность и безопасность при лечении им дерматомикозов гладкой кожи, паховой области и стоп, кандидоза кожи и разноцветного лишая превосходит минимальный риск возникновения побочных эффектов. ■

Литература

- Alexander B.D., Perfect J.R. Antifungal resistance trends towards the year 2000, Implications for therapy and new approaches // *Drugs*. 1997; 54: 657–678.

- Balfour J.A., Faulds D. Terbinafine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in superficial mycoses // *Drugs*. 1992; 43 (2): 259–284.
- Evans E.G.V. The clinical efficacy of terbinafine in the treatment of fungal infections of the skin // *Rev Contemp Pharmacother*. 1997; 8: 325–341.
- Favre B., Leidich S.D., Ghannoum M.A., Ryder N.S. Biochemical mechanism of resistance to terbinafine in clinical isolates of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* (abstract). 41 st Interscience Conference on Antimicrob Agents and Chemother, Chicago, American Society for Microbiology, Washington DC, 2001.
- Hofbauer B., Leitner I., Ryder N.S. In vitro susceptibility of *Microsporum canis* and other dermatophyte isolates from veterinary infections during therapy with terbinafine or griseofulvin // *Med Mycol*. 2002; 40: 1–5.
- Jungnickel P.W., Hunnicutt D.M. Alcohol Abuse. In: Young L.Y., Koda-Kimble M.A. (eds). *Applied Therapeutics — The Clinical Use of Drugs* (6 th Edition). Applied Therapeutic Inc Vancouver, 1995, p. 82–91.
- Leidich S.D., Isham N., Leitner I., Ryder N.S., Ghannoum M.A. Primary resistance to terbinafine in a clinical isolate of the dermatophyte *Trichophyton rubrum* (abstract). 41 st Interscience Conference on Antimicrob Agents and Chemother, Chicago, American Society for Microbiology, Washington DC, 2001.
- Osborne C.S., Favre B. Identification of Amino Acid Substitution (s) in the Squalene Epoxidase Sequence from *Trichophyton rubrum* Isolates Resistant to Terbinafine (abstract). 42 nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, American Society for Microbiology, Washington DC, 2002.
- Osborne C.S., Favre B., Ryder N.S. Investigation of Terbinafine Resistance Frequency and Development in *Trichophyton rubrum* [abstract]. 42 nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, American Society for Microbiology, Washington DC, 2002.
- Reed B.R. Dermatologic drugs, Pregnancy and Lactation // *Arch Dermatol*. 1997; 133: 894–98.
- Rex J.H., Rinaldi M.G., Pfaller M.A. Resistance of *Candida* species to fluconazole // *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39: 1–8.
- Ryder N.S., Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine // *Rev Contemp Pharmacother*. 1997; 8: 275–287.
- Ryder N.S., Leitner I. In vitro activity of terbinafine (Lamisil): an update // *Journal of Dermatological Treatment*. 1998; 9 (Suppl), 23 S-28 S.
- Suhonen R., Neuvonen P.J. The tolerability profile of terbinafine // *Rev Contemp Pharmacother*. 1997; 8: 373–386.
- Waller P., Coulson R.A., Wood S. Regulatory pharmacovigilance in the United Kingdom: Current principles and practice // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 1996; 5: 363–375.
- Watson A., Marley J., Ellis D. et al. Terbinafine in onychomycosis of the toenail: A novel treatment protocol // *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33: 775–779.
- White T.C., Marr K.A., Bowden R.A. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance // *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11 (2): 382–402.

ЛАМИЗИЛ®
УНО

Реклама

Рег. Уд.: ЛСР-003583/07 от 6.11.2007

ЗА 1х
ПРИМЕНЕНИЕ



День за днем наносить средство от грибка стопы так утомительно!
Если бы было возможно применить его 1 раз и больше об этом не думать!
Теперь есть Ламизил® УНО – открытие в лечении грибка стопы на основе уникальной инновационной технологии. Всего одно применение помогает избавиться от грибка на обеих стопах. Верните себе радость ощущений!

Лечение грибка стопы за одно применение.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.06–29.06	1 мес
Рефлексотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Неврологи	06.09–27.12	4 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	30.05–27.06	1 мес
Болевые синдромы	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	11.12–24.12	0,5 мес
Поражение почек в практике терапевта	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	01.06–15.06	0,5 мес
Психосоматические расстройства	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики, Москва	Психиатры	04.09–15.10	1,5 мес
Психиатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики, Москва	Психиатры	22.10–17.12	2 мес
Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	04.06–18.06	0,5 мес
Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике инфекций, передающихся половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи, гинекологи	07.06–05.07	1 мес
Правила организации и проведения клинических исследований	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.06–15.06	0,5 мес
Эффективная фармакотерапия ЛОР-заболеваний	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФПДО, Москва	Оториноларингологи	06.06–20.06	0,5 мес
Клиническая ринология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФПДО, Москва	Оториноларингологи	20.06–03.07	0,5 мес
Современные возможности диагностики, лечения и мониторинга остеопороза	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	13.06–26.06	0,5 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии п/ф, Москва	Неврологи, педиатры	04.06–02.07	1 мес
Лечение нервно-психических расстройств у детей	РМАПО, кафедра детской психиатрии и психотерапии п/ф, Москва	Психиатры, неврологи	11.06–09.07	1 мес
Диагностика и лечение заболеваний верхних отделов дыхательных путей и уха у детей	РМАПО, кафедра детской оториноларингологии п/ф, Москва	Педиатры	11.06–25.06	0,5 мес
Клиническая микология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.09–26.12	4 мес
Трихология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи, косметологи	31.05–14.06	0,5 мес
Методы диагностики и терапии аллергических заболеваний	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.06–02.07	1 мес

ЛИРИКА®

– НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ лечения фибромиалгии¹



- Значительное снижение интенсивности боли²
- Улучшение нарушенного сна и качества жизни пациентов²,³
- Удобный режим дозирования⁴



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИРИКА® (ПРЕГАБАЛИН)

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство. **Код АТХ:** N03AX16

Лирика® (прегабалин) – аналог гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, что способствует проявлению его анальгетического и противосудорожного эффектов.

Показания к применению: Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых. Фибромиалгия. Лечение фибромиалгии у взрослых.

Способ применения и дозы: Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Фибромиалгия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Генерализованное тревожное расстройство. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта увеличивают дозу до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Отмена прегабалина. Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели.

Побочное действие. По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более 12000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Другие наиболее ча-

стые явления включали: повышение аппетита, спутанность сознания, дезориентацию, раздражительность, бессонницу, нарушение равновесия, седацию, диплопию, сухость во рту, запор, рвоту, метеоризм, снижение либидо, утомляемость, периферические отеки, увеличение массы тела.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Редкие наследственные заболевания, в том числе непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, и нарушение всасывания глюкозы/галактозы. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению).

С осторожностью: В связи с зарегистрированными единичными случаями бесконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные сахароснижающие средства, диуретики, инсулин, фенobarбитал, тиагин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой
Препарат Лирика® может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

Список литературы: 1. Carville S.F. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 2008;67:536-541 6. Crofford et al. Arthritis Rheum. 2005; № 52(4): 1264-73 2. Crofford et al. Arthritis Rheum. 2005; № 52(4): 1264-73. 3. Lesley M. Arnold et al. A 14-week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. The Journal of Pain, Vol 9, No 9 (September), 2008; pp 792-805 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Лирика (прегабалин). Одобрена 20.07.2011.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн»
123100 Москва, Пресненская наб., д.10, корпус С
Тел.: +7 495 287 50 00 Факс: +7 495 287 53 00

Ноотропил®

пирацетам

40 ЛЕТ
МИРОВОГО
УСПЕХА

НООТРОПИЛ® – ЕСТЕСТВЕННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Рекомендованная
суточная доза
2,4–4,8 г/сут.



Краткая инструкция по применению препарата Ноотропил®

Ноотропил® (мин. пирацетам) показан для симптоматического лечения психоорганического синдрома, в частности у пожилых пациентов, сопровождающегося снижением памяти, головокружением, пониженной концентрацией внимания и снижением активности, изменением настроения, расстройством поведения, нарушением походки, а также для лечения головокружения и связанного с ним нарушения равновесия. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, раствор для приема внутрь. **Состав:** в 1 таблетке, покрытой оболочкой, содержится: активное вещество: пирацетам – 800 мг или 1200 мг; вспомогательные вещества: кремний диоксид, магния стеарат, макрогол 6000, натрия кроскармеллоза; опадрай Y-1-7000 (титана диоксид [E171]), макрогол 400, гипромеллоза 2910 50P [E464]), опадрай OY-S-29019 [гипромеллоза 2910 50P, макрогол 6000]. В одной ампуле раствора для внутривенного и внутримышечного введения содержится: активное вещество: 1 г / 5 мл; вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат, ледяная уксусная кислота, вода для инъекций. В 1 мл раствора для приема внутрь содержится: активное вещество: пирацетам – 200 мг; вспомогательные вещества: глицерол 85%, натрия сахарин, натрия ацетат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, 522477/А абрикосовый, 52939/А карамельный, кислота уксусная ледяная, вода очищенная. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость пирацетама или производных пирролидона, а также других компонентов препарата; психомоторное возбуждение на момент назначения препарата; хронический тонус; острое нарушение мозгового кровообращения (геморрагический инсульт); детский возраст до 1 года (раствор для приема внутрь). **С осторожностью:** нарушение гемостаза, обширные хирургические вмешательства, тяжелое кровотечение, хроническая почечная недостаточность. **Способ применения и дозы:** внутрь, во время приема пищи или натощак, запивая жидкостью 2,4 – 4,8 г/сутки в 2–3 приема. Внутривенно или внутримышечно 2,4 – 4,8 г/сутки. Внутривенная инфузия суточной дозы выполняется через катетер с постоянной скоростью на протяжении 24 часов в сутки. Предварительно препарат разводят в одном из совместимых инфузионных растворов. Болюсное внутривенное введение выполняется в течение не менее 2 минут, суточная доза при этом распределяется на несколько введений (2 – 4) с равномерными интервалами так, чтобы доза на одно введение не превышала 3 г. При внутримышечном введении объем раствора не может превышать 5 мл. Кратность введения препарата аналогична таковой при его внутривенном или пероральном применении. **Побочное действие:** двигательная расторможенность, раздражительность, сонливость, депрессия, астения, головная боль, бессонница, возбуждение, нарушение равновесия, атаксия, обострение течения эпилепсии, тревога, галлюцинации, спутанность сознания, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, увеличение массы тела, вертиго, дерматит, зуд, крапивница, ангионевротический отек, гиперчувствительность, анафилактические реакции. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** при одновременном назначении с гормонами щитовидной железы отмечены сообщения о спутанности сознания, раздражительности и нарушении сна. Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов. **Особые указания:** в период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций. **Дата последнего обновления текста:** май 2011 г. Полную информацию читайте в инструкции по медицинскому применению. Таблетки: Пер. № ПН 011926/03-020211. Раствор для приема внутрь: Пер. № ПН 011926/02-280411. Раствор для внутримышечного и внутривенного введения: Пер. № ПН 014242/01-070211.



За дополнительной информацией обращайтесь по электронной почте: medinfo.rus@ucb.com
ООО «ЮСБ Фарма»: 105082 Москва, Пироговский пер., д. 13, стр. 21
Тел.: +7 (495) 644-33-22, факс: +7 (495) 644-33-29 www.ucb.com

PIR-PRM-013178-042012