

1. Насонова В.А., Белов Б.С., Стречунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита. Рос ревматол 1999; 4; 20—7.
2. Насонов Е.Л., Ананьева Л.П., Белов Б.С. и др. Рациональное применение антибиотиков в ревматологии. Методические рекомендации № 8. М., 2008; 24 с.
3. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D. et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43(9):1089—134.
4. Rao N. Septic arthritis. Curr Treat Opt Infect Dis 2002; 4: 279—87.
5. Trampuz A., Steckelberg J.M. Septic arthritis. Curr Treat Opt Infect Dis 2003; 5: 337—44.
6. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. JADA 2003; 134: 895—8.
7. Antibiotic prophylaxis for urological patients with total joint replacements. J Urology 2003; 169(5): 1796—7.
8. Feurle G.E., Junga N.S., Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapy in Whipple's disease. Gastroenterology 2010;138(2):478—86.
9. Desnues B., Al Moussawi K., Fenollar F. New insights into Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections. Microbes Infect 2010;12(14—15):1102—10.

Синдром фибромиалгии: можно ли добиться улучшения?

Н.В. Чичасова¹, Е.В. Иголкина²

¹Кафедра ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ²ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Представлены данные о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях и лечении синдрома фибромиалгии (ФМ). Указано, что при лечении больных ФМ следует учитывать соотношение всех клинических симптомов заболевания. Лечение таких больных должно проводиться при участии различных специалистов. При преобладании психологических расстройств показаны психотропные препараты, которые назначает психиатр, длительность такой терапии переменна, но, как правило, не превышает 2—3 мес. Большинство больных нуждаются в надежном обезболивании, улучшении качества и продолжительности сна, уменьшении утомляемости, которая нередко приводит к снижению (или утрате) трудоспособности. Прегабалин (лирика) быстро подавляет основные проявления ФМ — начало эффекта отмечается уже через 1 нед лечения, эффективную и безопасную терапию этим препаратом можно продолжать длительное время.

Ключевые слова: фибромиалгия, патогенез, клинические проявления, психологические нарушения, лечение.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedraRheum@yandex.ru

Fibromyalgia syndrome: Can improvement be achieved?

N. V. Chichasova¹, E. V. Igolkina²

¹Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives data on the prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of fibromyalgia (FM) syndrome. It is stated that the ratio of all clinical symptoms of FM syndrome should be borne in mind when treating patients with this disease. Various specialists should be attracted to the treatment of these patients. Psychotropic medications that are prescribed by a psychiatrist are indicated where there is a preponderance of psychological disorders; the duration of this therapy is variable, but not more than 2—3 months. Most patients need proper analgesia, improved sleep quality and duration, and diminished fatigability that frequently leads to lower (none) working capacity. Pregabalin (lyrica) promptly suppresses the major manifestations of FM; the onset of its action is seen just after one week of treatment; the use of the drug may be continued as long as it is effective and safe.

Key words: fibromyalgia, pathogenesis, clinical manifestations, psychological disorders, treatment.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova kafedraRheum@yandex.ru

Фибромиалгия (ФМ) характеризуется хронической генерализованной мышечной болью и выраженной болезненностью в специфических анатомических зонах (т. н. tender points), располагающихся в местах соединения фиброзной и мышечной ткани, а также другими клиническими проявлениями — утомляемостью, нарушениями сна, синдромом раздраженной толстой кишки и др. (рис. 1) [1, 2]. В 1990 г. ACR предложены диагностические критерии, которые позволяют проводить клинические и эпидемиологические исследования при этом состоянии [3]. В соответствии с этими критериями для диагноза ФМ необходимо наличие генера-

лизованной боли в мышцах в течение не менее 3 мес и болезненности в 11 из 18 специфических точек (см. рис. 1). Кроме того, ФМ может развиваться на фоне других ревматических заболеваний, например при системной красной волчанке или ревматоидном артрите (РА), при которых она оценивается как вторичный синдром.

ФМ описана в большинстве стран мира, ее распространенность не зависит от этнической принадлежности и климатической зоны. Сведения о частоте ФМ в популяции переменны: от 0,66% в Дании до 10,5% в Норвегии [4], в США этот показатель колеблется от 2 до 11%. Оценить рас-

Л Е К Ц И Я

Диффузная боль:

- хроническая, диффузная боль — основное проявление ФМ;
- описание боли пациентом: ноющая, изнурительная и мучительная

Изменение настроения/ когнитивные расстройства:

- тревога и депрессия;
- значительные когнитивные нарушения (рабочая память, воспоминания, вербальная беглость)

Болезненность/скованность:

- наличие болезненных точек;
- у многих больных — болезненность при давлении, жаре, холоде;
- утренняя скованность

Нарушения сна:

- невозстановительный сон и частые пробуждения;
- нарушение продолжительности и архитектуры сна;
- редукция медленно-волнового сна. Ненормальные альфа-волны внедряются в non-REM сон*

Утомляемость:

- частая характеристика

● — Tender points

* REM — rapid eye movement.

Рис. 1. Клинические проявления ФМ [3, 5, 29–32]

пространенность ФМ в РФ не представляется возможным из-за отсутствия эпидемиологических исследований. Считается, что частота ФМ составляет 0,7–13% у взрослых женщин (в среднем — от 2 до 3%) и 0,2–3,9% у мужчин [5–7]. По данным канадских исследователей, ФМ является одной из трех наиболее частых причин обращения к врачу в общей ревматологической практике.

Этиологические факторы ФМ неизвестны. Сообщения о семейной агрегации заболевания свидетельствуют о возможном участии в его развитии наследственного фактора. Так, ФМ среди родственников 1-й степени родства встречается в 26–50% случаев, что значительно выше, чем в популяции [8]. У родственников пациентов с ФМ наблюдается достоверное увеличение среднего числа tender points, обнаруживаются антитела к серотонину. Описаны аномалии аллельных генов, кодирующих функционирование серотонинергической системы. Семейная агрегация тем не менее может быть обусловлена и влиянием факторов внешней среды. В связи с накоплением антигенов B58, DR4, DR5, DR8, обнаруженным в ряде исследований, обсуждается значение системы HLA в этиологии и патогенезе болезни. Наиболее часто ФМ развивается в возрасте 28–37 лет, хотя есть сообщения, что частота синдрома увеличивается с возрастом, достигая максимума между 60–79 годами [6]. Описано развитие ФМ у детей (обычно в пубертатном периоде или несколько позже) [9, 10]. Соотношение женщин и мужчин составляет 1:7–1:9. Дебют заболевания, как правило, хронический, болевой синдром медленно нарастает, так что первое обращение больного к врачу обычно отсрочено от начала ФМ на несколько лет (в среднем — на 8–10 лет) [6]. Если пациенты сообщают об остром начале ФМ, следует исключать ее вторичный характер при инфекционных заболеваниях (Лайм-боррелиоз, инфицирование парвовирусом В19, вирусами Коксаки, гепатита С, Эпштейна–Барр) или вследствие физической и/или эмоциональной травмы (операция, дорожная травма и др.).

Течение ФМ носит персистирующий характер, ее проявления могут прогрессировать, либо стабилизироваться, либо носить волнообразный характер. Периоды наиболее

выраженной боли чаще совпадают по времени с физической или психологической травмой или возникают вскоре после нее. Регресс симптомов ФМ обычно связан с отдыхом, иногда с рождением ребенка, устранением психосоциальных проблем. Однако полная ремиссия наблюдается крайне редко, и периоды безболезненных промежутков, как правило, коротки — не более 4–6 нед. ФМ ухудшает качество жизни пациентов, нередко приводит к потере трудоспособности (примерно у 30% больных) и возможности выполнять домашнюю нагрузку (примерно у 5%). В США 11% пациентов с ФМ получают материальную помощь, которая составляет 5,2 млрд долларов ежегодно [11]. Бесспорно, ФМ представляет собой не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую проблему [12].

В настоящее время обсуждаются следующие гипотезы патогенеза ФМ [13, 14]:

- **ноцицепторный механизм** — повышение чувствительности ноцицепторов в ответ на воздействие эндогенных алгических агентов может быть вызвано мышечными, нейрональными и микроциркуляторными изменениями на периферии;
- **реактивный механизм** — как ответ на дисфункцию двигательной системы с последующей генерализацией болевого синдрома. Болезненный мышечный спазм является частым симптомом ФМ;
- **психосоматический механизм** — психосоматическая боль, возникающая при депрессии или социальном стрессе, обусловлена рядом нейрогуморальных сдвигов. Пациенты с ФМ достоверно чаще сообщают о потере близких, разводах, разлуках, однако вероятно, что в данном случае играют роль и измененная оценка ситуации, неспособность противостоять и контролировать неблагоприятные жизненные события;
- **эндокринные нарушения** (в частности, функции оси гипоталамус — гипофиз — надпочечники) — проявляются измененной реакцией на дексаметазоновую тест (супрессия кортизола), относительной недостаточностью надпочечников и снижением уровня кортизола. Это может быть проявлением дисфункции лимбической системы, что подтверждается данными о нарушении регионарного кровотока у пациентов с ФМ;

Л Е К Ц И Я

Таблица 1. Механизм развития хронической генерализованной боли при ФМ [18]

Механизм	Патологические проявления	Результат
Нарушения микроциркуляции	Увеличение толщины эндотелия и базальной мембраны, дезорганизация эндотелиальных клеток	Снижение уровня аденозинтрифосфата и фосфокреатина, что приводит к постоянной активности актинмиозинового аппарата и поддерживает состояние гипоксии мышечных волокон с освобождением периферических аллогенных субстанций и сенсibilизацией ноцицепторов
Реактивный	Структурные и физиологические дефекты позвоночника (сколиоз, спондилез, <i>spina bifida</i>), синдром гипермобильности	Повышение мышечного тонуса и развитие болевого синдрома
Психосоматический	Депрессия, тревога, социальный стресс	Нарушение обмена серотонина и других нейромедиаторов боли, изменение оценки боли, алгический синдром
Центральный	Уменьшение уровня μ - и κ -опиатных рецепторов кожи Снижение уровня серотонина сыворотки Повышение уровня субстанции Р	Снижение порога болевой чувствительности Уменьшение ингибции активности ноцицепторов, нарушения сна, изменение настроения, депрессия Усиление местной циркуляции, экстравазация плазмы – нейрогенное воспаление; стимуляция тучных клеток с освобождением алгических агентов, активизирующих ноцицепторы

Таблица 2. Дифференциальный диагноз при ФМ [28]

Симптом	Нозологическая форма	Признаки, исключающие ФМ
Боль в суставах, утренняя скованность	РА, серонегативные спондилоартропатии	Наличие припухлости (артрит), ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, выявление РФ
Боль в мышцах	Поли-/дерматомиозит	Повышение уровня мышечных энзимов (креатинфосфокиназа, миоглобин, трансаминазы)
Миалгия, чувствительность к холоду	Гипотиреоз, тиреоидит	Снижение функции щитовидной железы, антитела к ткани щитовидной железы
Боль в спине, скованность	Болезнь Бехтерева	Рентгенологические признаки сакроилиита, спондилопатии
Боль в спине	Остеоартроз, остеохондроз	Клиника корешкового синдрома, рентгенологическая картина остеоартроза
Мышечно-суставной синдром, «сухой синдром», синдром Рейно	Диффузные болезни соединительной ткани	Объективные клинико-лабораторные данные
Миалгия, артралгии	Вирусная инфекция	Объективные клинико-лабораторные данные
Утомляемость, снижение работоспособности, миалгия, артралгии	Паранеопластический синдром	Данные клинико-лабораторно-инструментального обследования

Примечание. РФ – ревматоидный фактор.

Таблица 3. Дифференциальный диагноз ФМ и миофасциального синдрома

Параметр	ФМ	Миофасциальный синдром
Пол	Преимущественно женский	У мужчин и женщин с одинаковой частотой
Боль	Генерализованная	Регионарная
Утомляемость	Выраженная, почти в 100% случаев	Не характерна
Скованность распространенная	Регионарная	–
Болезненные точки	Имеются в разных регионах	Регионарные
Лечение	Фармакологическое (антидепрессанты, миорелаксанты, опиоидные анальгетики и др.)	Нефармакологическое (упражнения, коррекция провоцирующих факторов, мануальная терапия и др.)

Л Е К Ц И Я

- вовлечение *симпатической нервной системы* — более низкие показатели частоты сердечных сокращений и уровня норепинерфина после велоэргометрии, менее выраженная вазоконстрикция в ответ на акустическую стимуляцию и тест с холодовой прессурой, симпатическая дисфункция в ответ на ортостатическую нагрузку у больных с ФМ по сравнению с контролем предполагают нарушение симпатической реактивности;

- *нарушение центрального механизма* модуляции боли — как результат снижения ингибиторного контроля спинальных нейронов (дисфункция нисходящей антиноцицептивной системы). Нейроны дорсального рога осуществляют ингибиторный контроль нисходящей антиноцицептивной системы. Тоническая природа нисходящей ингибции предполагает постоянное освобождение нейротрансмиттеров: серотонина, катехоламинов, опиатов, в связи с чем обсуждается концепция нейрогормональных механизмов возникновения боли при ФМ. У пациентов с ФМ обнаружено достоверное снижение уровня серотонина в сыворотке крови по сравнению со здоровыми и пациентами с локальной болью. Возможно участие в развитии симптомов ФМ катехоламинов: обнаружены повышенный уровень норепинерфина в моче у пациентов с ФМ по сравнению с контролем, снижение концентрации конечного продукта метаболизма норепинерфина в спинномозговой жидкости и уровня эпинефрина в плазме. Другим нейротрансмиттером, участвующим в модуляции боли при ФМ, является субстанция Р, уровень которой, по данным ряда исследований, повышен у таких пациентов. Субстанция Р, освобождаясь в спинном мозге при стимуляции ноцицепторных С-волокон, активизирует центральные ноцицептивные пути [15]. Освобождение субстанции Р из периферических терминалей первичных ноцицептивных нейронов приводит к усилению местной циркуляции, экстравазации плазмы — нейрогенному воспалению, стимулирует тучные клетки с освобождением алгических агентов, активизирующих ноцицепторы.

Таким образом, для пациентов с ФМ характерны усиление болевого сигнала в связи с увеличением уровня субстанции Р и недостаточная его модификация, обусловленная снижением уровня серотонина [15]. Очевидно, что персистентное освобождение нейромедиаторов (например, субстанции Р) из ганглия заднего корешка спинного мозга приводит к синаптическим изменениям (феномен нейропластичности) с последующей гипералгезией и развитием новых рецепторных полей. Все это обуславливает генерализованный болевой синдром, являющийся основным клиническим симптомом ФМ.

Психологические нарушения при ФМ. У части больных ФМ присутствуют симптомы депрессивных или тревожных расстройств: характерны жалобы на подавленное настроение, тревожность, утрату интереса к окружающему, раздражительность. В серии неконтролируемых исследований диагноз депрессии (текущей или в анамнезе) был поставлен 42–86% пациентов с ФМ.

Многогранные механизмы возникновения и хронизации болевого синдрома (табл. 1) при ФМ определяют сложность лечения этого синдрома. Кроме того, наличие клинических симптомов, напоминающих симптомы системных заболеваний (например, «сухой синдром»), частое сочетание с хроническими и дегенеративными заболеваниями суставов обуславливают необходимость ограничения ФМ от ряда ревматических заболеваний (табл. 2). В то же время высокая степень

коморбидности ФМ с рядом психических феноменов (депрессия, тревога, астения) зачастую требует включения в программу обследования больных консультации психиатра. Кроме того, учитывая, что ведущим проявлением заболевания является хроническая боль, необходимо дифференцировать ФМ с широким спектром неврогенных болевых синдромов. В спектр состояний, проявляющихся миалгией, входят также некоторые заболевания щитовидной железы. Необходимо учитывать сходство симптоматики при ФМ и вирусных инфекциях, паранеопластическом синдроме, анемии.

Необходим дифференциальный диагноз ФМ с миофасциальной болью (МБ) [16], которая в ряде случаев имеет хроническое течение. Наличие в клинической картине таких основных феноменов, как болевые точки, мышечная боль, появление и усиление болевых ощущений после поздних нагрузок, требует их отграничения от ФМ, учитывая принципиально разные прогноз и методы лечения при этих заболеваниях. Для МБ характерны: острое начало заболевания, которое может перейти в хроническое течение при отсутствии адекватной терапии; боль может быть острой или хронической, но она соотносена с отдельной спазмированной мышцей или мышечной группой. В отличие от болевых точек при ФМ триггерные точки при МБ локализованы исключительно в мышцах и фасциях, чаще в болезненных мышечных уплотнениях, характерны наличие зоны отраженной боли с вегетативными проявлениями и иногда болезненным мышечным спазмом, общая реакция на надавливание «симптом прыжка» (табл. 3).

Лечение

Терапия ФМ — трудная задача. Патофизиология ФМ представляет собой сложный спектр проблем. Гетерогенность данной группы больных подразумевает индивидуальную стратегию лечения, а отсутствие достоверных предикторов ответа на лечение затрудняет выбор препарата.

При ведении пациентов с ФМ необходим коллегиальный подход с привлечением физиотерапевтов, специалистов по реабилитации, спортивных физиологов, психологов, при необходимости невропатологов, ортопедов. Лечение таких больных нужно начинать с информирования о причинах их состояния и возможном улучшении, установления связи больной — врач, активного привлечения больного и членов его семьи к лечению. По возможности проводится коррекция провоцирующих факторов. Даются рекомендации, касающиеся режима и поведения.

При невыясненных этиопатогенетических факторах терапия носит симптоматический характер и направлена на устранение ведущих проявлений — боли, расстройств сна, утомляемости, психологических нарушений [17]. Физиотерапия при ФМ не дает стойкого эффекта, а у 25% больных могут отмечаться побочные эффекты, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. Нестероидные противовоспалительные препараты неэффективны при ФМ. Отмечено положительное влияние трамала при его использовании в течение 4–6 мес [18]. Однако назначить опиоидный анальгетик больным ФМ на длительный срок в реальной практике невозможно.

Широкое распространение теории нарушения центральных механизмов модуляции боли послужило основанием для проведения исследований эффективности препаратов, оказывающих психотропное действие, в частности amitриптилина (АТ) и циклобензаприна (ЦБ) [19]. Предложение использовать эти препараты основано на их способ-

Л Е К Ц И Я

Таблица 4. Основные исследования прегабалина [22–25]

Показатель	L.T. Crofford и соавт. (n=105)	LIFT (n=1056)	RELIEF (n=1077)	FREEDOM (n=1059)
Продолжительность	8 нед	8 нед	14 нед	6 мес
Кратность приема, в сутки	3 раза	2 раза	2 раза	2 раза
Доза, мг/сут	150 300 450	300 450 600	300 450 600	Гибкая доза 300–600
Период титрации и подбора дозы, нед	1	1	2	3 (открытая фаза)
Первичный критерий эффективности	Уменьшение интенсивности боли	Уменьшение интенсивности боли + FIG + PGIC	Уменьшение интенсивности боли + FIG + PGIC	Снижение терапевтического ответа (<30% уменьшение боли) или ухудшение симптомов ФМ

Примечание. PGIC – улучшение состояния по оценке пациента; FIG – опросник тяжести ФМ.

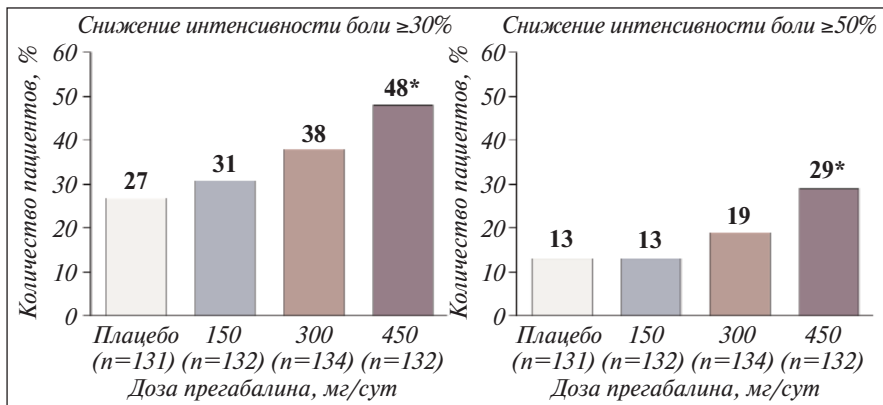


Рис. 2. 8-недельное исследование прегабалина при ФМ: пациенты с уменьшением интенсивности боли на ≥ 30 и $\geq 50\%$ [22].

≥ 50 и $\geq 30\%$ уменьшение боли по сравнению с показателем на этапе введения до конечной точки (13 нед; перенос вперед данных последнего наблюдения).

* $p < 0,01$ по сравнению с плацебо

ности увеличивать восстановительную NREM IV фазу сна, уровень серотонина в головном мозге, а также уменьшать мышечный спазм. Результаты контролируемых исследований эффективности и переносимости АТ длительностью до 10 нед показали его достоверное преимущество перед плацебо в уменьшении к концу исследования интенсивности боли по ВАШ, улучшении сна, скованности, утомляемости. Есть единичные сообщения о повышении порога болевой чувствительности. Но частые побочные эффекты (сонливость, сухость в ротовой полости, увеличение массы тела, напряжение в области мочевого пузыря, головокружение), развивающиеся у 70–90% больных, в реальной практике не позволяют проводить длительное лечение АТ, тем более что его эффект часто уменьшается при приеме более 2–3 мес. Концепция реактивного характера боли в ответ на дисфункцию двигательной системы, связанную с гипертонусом мышц, обосновывает попытки применения при ФМ различных миорелаксантов, одним из которых является ЦБ (флексерил) – трициклический препарат со структурой, схожей с АТ, однако оказывающий слабое тимолептическое действие. Краткосрочные контролируемые исследования эффективности препарата по сравнению с плацебо показали, что ЦБ в дозе 10 мг/сут достоверно улучшает качество

сна, уменьшает утомляемость и интенсивность болевого синдрома, позитивно влияет на проявления синдрома раздраженной кишки, уменьшает выраженность тревоги. В меньшей степени эффективен ЦБ в отношении числа tender points, порога болевой чувствительности.

При лечении АТ и ЦБ были выработаны первые **критерии эффективности лечения ФМ**: клинически значимое улучшение должно соответствовать по крайней мере 4 из следующих критериев: 1) увеличение общего мышечного счета на 1 кг (воздействие до появления боли); 2) 50% улучшение: а) сна, б) боли, в) утомляемости, г) общего состояния по оценке пациента и общего состояния по оценке врача.

Исследовали также эффект и альп-розолама и других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (прозак 20 мг, сертралин 50–200 мг, циталопрам 20–40 мг, паксил 5–20 мг), комбинацию флуоксетина в дозе 20 мг утром с АТ или ЦБ, что давало кратковременное улучшение, а тимолептический эффект явно превалировал над анальгетическим [20].

Метаанализ исследований, проведенных до 1999 г., посвященный оценке эффективности различных видов фармакотерапии, включал 16 плацебоконтролируемых исследований и 17 исследований, в которых определяли эффективность одного препарата либо был использован перекрестный дизайн [21]. Показано достоверное уменьшение проявлений ФМ под влиянием антидепрессантов (в том числе боли) и миорелаксантов (в том числе количества tender points). Тем не менее достоверное улучшение по сравнению с плацебо зарегистрировано только в 4 из 16 плацебоконтролируемых исследований.

Появление препарата Лирика (прегабалин) явно оптимизировало лечение ФМ. Прегабалин имеет высокую аффинность к альфа 2-дельта-протеину в ЦНС, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах. Лирика

Л Е К Ц И Я

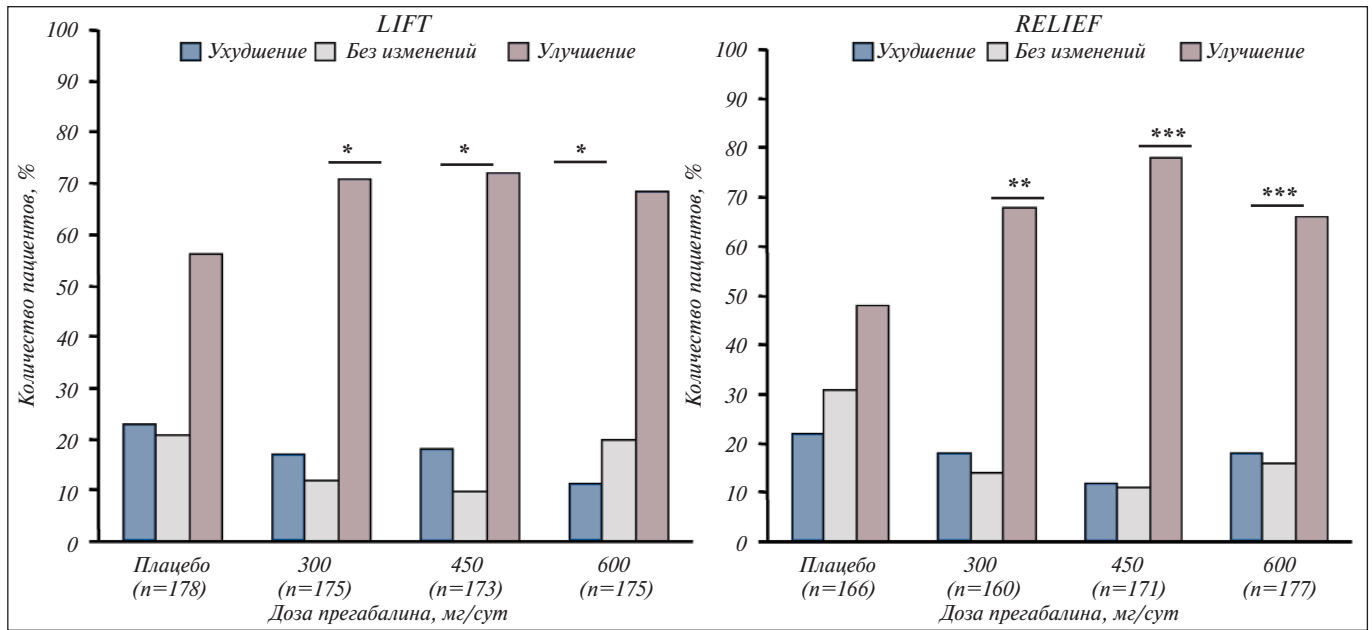


Рис. 3. Исследования прегабалина (LIFT и RELIEF): улучшение по оценке пациента (шкала PGIC). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с плацебо. Перенос вперед данных последнего наблюдения пациентов, начавших лечение. LIFT: 13-недельное исследование (n=1056); RELIEF: 14-недельное исследование (n=1077)

Таблица 5. Исследование прегабалина FREEDOM

Переменная	Минимальное клинически значимое ухудшение	Время, за которое у 50% пациентов проявилось ухудшение, дни	
		плацебо (n=287)	прегабалин (n=279)
Шкала самооценки состояния	Минимальное улучшение, нет изменений или ухудшение	20	126
Опросник воздействия ФМ на самочувствие	Ухудшение на ≥ 5 пунктов	14	19
Результаты исследования: нарушения сна индекс сна	Ухудшение на ≥ 8 пунктов	14	42
	То же	14	42
Многоаспектная оценка усталости	Ухудшение на ≥ 10 пунктов	27	119
SF-36: физическая составляющая психическая составляющая	Ухудшение на ≥ 5 пунктов	15	49
	То же	14	42

Примечание. р логарифмических рангов за период более 6 мес $< 0,001$.

ку назначают внутрь независимо от приема пищи в дозе от 150 до 600 мг/сут в 2 или 3 приема. Было установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (альфа 2-дельта-протеин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в ЦНС. Предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению его анальгетического и противосудорожного эффекта.

Было проведено 4 РКИ (3076 больных ФМ) [22–25] (табл. 4). В 8-недельном РКИ [22] было установлено, что прегабалин в дозе 450 мг/сут (но не 150–300 мг/сут) приводит к достоверному:

- уменьшению интенсивности боли (дневник) – через 1 нед (рис. 2);
- улучшению сна – через 1 нед (дневник);
- улучшению общего состояния пациента;
- улучшению по шкале сна (MOS);

- улучшению по некоторым показателям качества жизни (SF-36) через 8 нед.

В более длительных исследованиях (13–14 нед) [23, 24] была подтверждена эффективность терапии прегабалином при ФМ. Было показано: достоверное и быстрое уменьшение интенсивности боли при использовании препарата в дозе 300; 450 и 600 мг/сут; достоверное и стабильное улучшение состояния по оценке пациента при использовании всех доз в обоих исследованиях (PGIC: рис. 3); достоверное уменьшение тяжести ФМ при приеме дозы 450 и 600 мг/сут в одном из исследований [24]; улучшение качественных и количественных характеристик сна; улучшение некоторых параметров опросника оценки общего состояния здоровья SF-36 при приеме дозы 450 и 600 мг/сут в одном из исследований [24].

Особый интерес представляют данные об устойчивости эффекта прегабалина при сроке лечения до 12 мес (табл. 5,

Л Е К Ц И Я

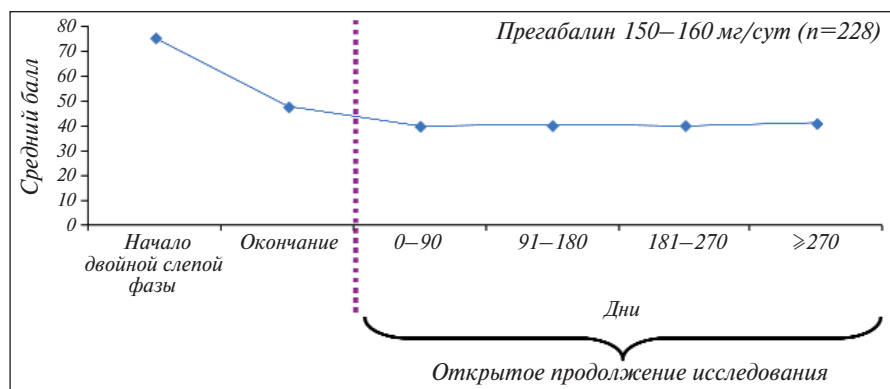


Рис. 4. Годовое открытое исследование прегабалина: интенсивность боли по шкале ВАШ (краткая форма опросника Мак Гилла). Группа пациентов, проходившая лечение прегабалином в течение 1 года с показателями боли по ВАШ в каждой из точек на оси времени [неопубликованные данные, Pfizer Inc. (Study, 1057)]

рис. 4). В 32-недельном исследовании FREEDOM [25] специально оценивали выживаемость эффекта у больных, ответивших на терапию прегабалином (300–600 мг/сут) за 6 нед, в течение последующих 6 мес, а также долгосрочный эффект и безопасность препарата по таким параметрам, как анальгетический эффект, общее самочувствие, влияние на расстройства сна и утомляемость. Показано, что при терапии прегабалином по сравнению с плацебо отмечается более длительное сохранение анальгетического эффекта, а для улучшения таких показателей, как качество сна и утомля-

мость, необходимо продолжительное лечение (более 2–3 мес).

Переносимость препарата, как правило, хорошая. Основные побочные эффекты – головокружение и сонливость – выражены слабо, отмечаются в начале терапии и проходят самостоятельно при продолжении лечения. У некоторых пациентов наблюдается увеличение массы тела (дозозависимый эффект).

Таким образом, при лечении ФМ следует учитывать соотношение всех клинических проявлений. В лечении таких больных должны участвовать различные специалисты [26]. Назначение психотропных препаратов оправдано при преобладании психологических расстройств и проводится психиатрами, длительность его вариабельна, но, как правило, не превышает 2–3 мес. Большинство больных нуждаются в надежном обезболивающем эффекте, улучшении качества и продолжительности сна, уменьшении утомляемости, которая нередко приводит к снижению (или утрате) трудоспособности [27]. Лирика позволяет добиться подавления основных проявлений ФМ в короткие сроки (эффект отмечается уже через 1 нед приема препарата) и продолжать эффективную и безопасную терапию длительное время.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Yunus M.B. Fibromyalgia syndrome: clinical features and spectrum. In: Pillemer S.R. (ed.). The fibromyalgia syndrome: current research and future directions in epidemiology, pathogenesis, and treatment. New York: Haworth Medical, 1994:5–21.
2. Moldofsky H., Saskin P., Lue F.A. Sleep and symptoms in fibrositis syndrome after a febrile illness. *J Rheum* 1988;15:1701–4.
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. *Arthr Rheum* 1990;33:160–72.
4. Moork P.J., Nilsen T.I. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthr Rheum* 2012;64:281–4.
5. Wolfe F., Ross K., Anderson J. et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthr Rheum* 1995;38:19–28.
6. Чичасова Н.В. Синдром фибромиалгии: клиника, диагностика, лечение. *PMЖ* 1999;6(18):1190–4.
7. Gran J.T. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheum* 2003;17:547–61.
8. White K.P., Speechley M., Harth M. et al. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthr Rheum* 1999;42:76–83.
9. Graham J., Lang B.A., McGrath P.J. et al. Primary juvenile fibromyalgia/ Psychological adjustment, family functioning and functional disability. *Arthr Rheum* 1997;40:752–60.
10. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Синдром фибромиалгии в различных возрастных группах. *Дет ревматол* 1996;1:26–9.
11. Wolfe F., Anderson J., Harkness D. et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and cost in fibromyalgia. *Arthr Rheum* 1997;40:1560–70.
12. McBeth J., MacFarlane G.J., Benjamin J. et al. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences: a community-based study. *Arthr Rheum* 1999;42:1397–404.
13. Yunus M.B. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheum* 1992;19:846–50.
14. Bennett R.M. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999;74:385–98.
15. Russel I.J., Malkom D., Littman O.B. et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthr Rheum* 1994;37:1593–601.
16. Goldenberg D.L. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheum* 1995;7:127–35.
17. Goldenberg D.L. Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:61–71.
18. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Иголкина Е.В. и др. Применение трамадола гидрохлорид (Трамала) в ревматологической практике. *Клин фармакол тер* 1999;8(1):69–72.
19. Carette S., Bell M.J., Reynolds W.J. et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:32–40.
20. Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C. et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthr Rheum* 1996;39:1852–9.
21. Rossy L.A., Buckelew S.P., Dorr N. et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med* 1999;21:180–91.
22. Crofford L.J., Rowbotham M.C., Mease P.J. et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthr Rheum* 2005;52:1264–73.
23. Arnold L.M., Russel I.J., Dirl E.W. et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *Pain* 2008;136:792–805.

ЛИРИКА®

– НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ лечения фибромиалгии¹



- Значительное снижение интенсивности боли²
- Улучшение нарушенного сна и качества жизни пациентов^{2,3}
- 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, бессоницу, 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 неконтролируемого 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, тиагабин 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

24. Mease P.J., Russel 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 Rheum* 2008;35:3.
25. Crofford L.J., Mease P.J., Simpson S.L. et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419–31.
26. Turk D.C., Okifuji A., Simklair J.D. et al. Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: Clinical and statistical significance. *Arthr Rheum* 1998;41:186–95.
27. Cathey M.A., Wolfe F., Kleimheksel S.M. et al. Functional ability and work status in patient with fibromyalgia. *Arthr Rheum* 1998;41:85–98.
28. Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука, М.: Медицина, 1997; 519 с.
29. Harding S.M. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *AM J Med Sci* 1998;315(6):367–76.
30. Leavitt F., Katz R.S., Golden H.E. et al. Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. *Arthr Rheum* 1986;29(6):775–81.
31. Roizenblatt S., Moldofsky H., Benedetto-Silva A.A. et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthr Rheum* 2001;44:222–30.
32. Weir P.T., Harlan G.A., Nkoy F.L. et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities. *J Clin Rheum* 2006;12:124–8.

Особенности цереброваскулярной патологии при системной красной волчанке

Д.Л. Файзулина¹, В.В. Шпрах¹, А.Н. Калягин²

¹Иркутская государственная академия последипломного образования, ²Иркутский государственный медицинский университет

Обсуждаются вопросы цереброваскулярной патологии у больных системной красной волчанкой. Предлагается методика ведения данной категории больных.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цереброваскулярная патология, актовегин.

Контакты: Алексей Николаевич Калягин akalagin@mail.ru

The specific features of cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus

D.L. Faizulina¹, V.V. Shprakh¹, A.N. Kalyagin²

¹Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, ²Irkutsk State Medical University

The paper discusses the problems of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. It proposes a procedure for managing this category of patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, cerebrovascular disease, actovegin.

Contact: Alexey Nikolayevich Kalyagin akalagin@mail.ru

Сосудистые заболевания мозга — важнейшая проблема современной медицины. Несмотря на многообразие этиологии и патогенеза цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), основными факторами риска их развития являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз, а также сочетание этих состояний, которым уделяется много внимания современными исследователями. К не менее значимым факторам риска относят различные клинические формы васкулопатий и васкулитов, которые значительно менее изучены. Церебральные васкулопатии и васкулиты (преимущественно артериопатии и артерииты) подразделяют на инфекционные и неинфекционные. В качестве причин инфекционных поражений сосудов известны сифилис, малярия, риккетсиоз, туберкулез, аспергиллез, опоясывающий герпес, трихиноз, мансониевый шистосомоз, клещевой боррелиоз. К неинфекционным заболеваниям, которые также могут вызывать сосудистую патологию головного мозга, относятся: системная красная волчанка (СКВ), узелковый полиартериит, височный артериит, неспецифический аортоартериит, болезнь Бехчета, гранулематоз Вегенера, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, саркоидоз [1].

Актуальность неинфекционных поражений сосудов, на фоне которых развиваются ЦВЗ, обусловлена увеличением частоты заболеваний, их вызывающих (в основном аутоиммунных), ранней инвалидизацией, а также тем, что страдают преимущественно лица молодого трудоспособного возраста (чаще женщины). Одной из наиболее ярких и часто встречающихся нозологических форм, при которых ЦВЗ развиваются преимущественно на фоне артериальной васкулопатии и в значительно меньшей степени в результате васкулита, является СКВ.

СКВ — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с нарушениями иммунорегуляции, являющимися причиной гиперпродукции широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушения функции внутренних органов [2]. СКВ может рассматриваться как самая приемлемая модель для изучения данных причин ЦВЗ.

Одним из главных проявлений поражения ЦНС при СКВ является сосудистая патология, которая делится на артериальную и венозную. По данным отечественных авто-