Ядерная физика в медицине и биологии

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ
акад. РАМН **Е.Л. Насонов**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
В.Г. Барскова, *докт. мед. наук*

Ответственный секретарь
О.Н. Егорова, *канд. мед. наук*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Б.С. Белов, *докт. мед. наук*
И.С. Дыдыкина, *канд. мед. наук*
Д.Е. Каратеев, *докт. мед. наук*
А.Е. Каратеев, *докт. мед. наук*
И.П. Никишина, *канд. мед. наук*
Н.А. Шостак, *докт. мед. наук*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Л.Э. Атаханова *(Узбекистан)*
А.В. Глазунов *(Москва)*
В.О. Горбачев *(Германия)*
Л.Г. Гроппа *(Молдова)*
А.И. Дубиков *(Владивосток)*
И.В. Егоров *(Москва)*
Н.В. Загородний *(Москва)*
И.А. Зборовская *(Волгоград)*
Т.К. Логинова *(Москва)*
Л.В. Лучихина *(Москва)*
К.А. Лыткина *(Москва)*
Н.А. Мухин *(Москва)*
С.Е. Мясоедова *(Иваново)*
О.А. Назарова *(Иваново)*
Б.Ф. Немцов *(Киров)*
Ш.Ф. Одинаев *(Таджикистан)*
Л.А. Стаднюк *(Москва)*
С.Ш. Сулейманов *(Хабаровск)*
Т.Д. Тябут *(Беларусь)*
Н.А. Хитров *(Москва)*
П.А. Чижов *(Ярославль)*

SCIENTIFIC SUPERVISOR
acad. RAMS **Ye.L. Nasonov**

EDITOR-IN-CHIEF
V.G. Barskova, *MD*

Executive Secretary
O.N. Egorova, *PhD*

EDITORIAL BOARD
B.S. Belov, *MD*
I.S. Dydykina, *PhD*
D.E. Karateyev, *MD*
A.E. Karateyev, *MD*
I.P. Nikishina, *PhD*
N.A. Shostak, *MD*

EDITORIAL BOARD
L.E. Atakhanova *(Uzbekistan)*
A.V. Glazunov *(Moscow)*
V.O. Gorbachev *(Germany)*
L.G. Groppa *(Moldova)*
A.I. Dubikov *(Vladivostok)*
I.V. Yegorov *(Moscow)*
N.V. Zagorodniy *(Moscow)*
I.A. Zborovskaya *(Volgograd)*
T.K. Loginova *(Moscow)*
L.V. Luchikhina *(Moscow)*
K.A. Lytkina *(Moscow)*
N.A. Mukhin *(Moscow)*
S.Ye. Myasoyedova *(Ivanovo)*
O.A. Nazarova *(Ivanovo)*
B.F. Nemtsov *(Kirov)*
Sh.F. Odinayev *(Tadzhikistan)*
L.A. Stadnyuk *(Moscow)*
S.Sh. Suleimanov *(Khabarovsk)*
T.D. Tyabut *(Belarus)*
N.A. Khitrov *(Moscow)*
P.A. Chizhov *(Yaroslavl)*

1 '09

Литературный редактор **Е.А. Зуйкова**
Корректор **Т.И. Степанова**
Дизайн и верстка: **ООО «ИМА-ПРЕСС»**
Адрес редакции:
123104, Москва, а/я 68, ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 721-48-20
e-mail: info@ima-press.net; podpiska@ima-press.net

Подписные индексы: «Пресса России» – 42195,
«Почта России»
(каталог «Персональная подписка»,
для организаций) — **К 0861**

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Современная ревматология, 2009, №1, 1–88

Отпечатано в типографии **ЗАО «Д-Графикс».**

Тираж 4000 экз.

Ядерная физика в медицине и биологии

С О Д Е Р Ж А Н И Е

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Е.В. Иголкина, Н.В. Чичасова

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению синдрома фибромиалгии **3**

ЛЕКЦИЯ

Н.А. Шостак

Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста: диагностика, лечение **8**

В.П. Павлов

Консервативная ревмоортопедия: ревматоидный артрит (часть 1) **13**

Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, М.В. Полянская

Курация больных с ревматическими пороками сердца в амбулаторных условиях **17**

ОБЗОР

Л.П.Ананьева

Перспективы применения микофенолата мофетила при системной склеродермии **24**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Бадокин, Ю.Л. Корсакова, В.Г. Барскова, М.С. Елисеев, Ф.М. Кудаева

Терапия псориатического артрита инфликсимабом **29**

Н.А. Хитров, Н.А. Берестовая

Лечение остеопороза препаратом Бора Бора **36**

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В РЕВМАТОЛОГИИ

А.Е. Каратеев

Новые методы оценки состояния желудочно-кишечного тракта: капсульная эндоскопия **42**

Н.А. Хитров

Киста Бейкера: варианты течения, сонографический контроль и лечение **44**

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

А.Е. Ильина, В.Г. Барскова

Как оптимизировать лечение больных подагрой с хроническим артритом. В фокусе – Урисан **49**

А.Е. Каратеев

Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии **51**

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, С.А. Владимиров

Перспективы применения инъекционной формы мелоксикама (Амелотекс®) у больных остеоартрозом **58**

М.А. Макаров, С.А. Макаров, В.П. Павлов, Г.Н. Вардикова

Стрессовое ремоделирование костной ткани после эндопротезирования крупных суставов и его консервативная коррекция **62**

Д.Е. Каратеев

Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика **67**

В.В. Бадокин

Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза **73**

Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова

Место Вольтарена в клинической практике: акцент на переносимость препарата **78**

ИНТЕРВЬЮ

Беседа с д-ром Рональдом ван Волленховеном **86**

Рекомендации Европейской антиревматической лиги по лечению синдрома фибромиалгии

Е.В. Иголкина, Н.В. Чичасова

ГУ Институт ревматологии РАМН, ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Разработка рекомендаций Европейской антиревматической лиги по лечению синдрома фибромиалгии (ФМ) проводилась комитетом, в состав которого вошли 19 экспертов из 11 стран Европы.

При разработке рекомендаций были систематизированы результаты исследований, опубликованные до конца декабря 2005 г. Использовались данные Medline, Pub Med, EmBase, PsycINFO, CINAHL, Web of Sciences, Science Citation Indices, Cohrane Central Register of Controlled Trials, Cohrane Database of Systematic Reviews.

Рекомендации базируются на экспертном мнении и учитывают динамику двух показателей: интенсивности боли, оцениваемой по ВАШ, и функционального состояния, оцениваемого по опроснику FIQ.

Значительная вариабельность параметров оценки исходов ФМ и неадекватное качество исследований с точки зрения методологии не позволили провести метаанализ.

Поскольку при оценке эффективности некоторых видов нефармакологического лечения невозможны двойные слепые и плацебоконтролируемые исследования, при формулировке рекомендаций учитывали их безопасность и ряд других преимуществ.

Для понимания сущности ФМ необходимы всесторонняя оценка боли, функционального состояния и учет психосоциального аспекта. ФМ следует рассматривать как комплексное и гетерогенное состояние, характеризующееся нарушением болевого процесса и наличием других сопутствующих признаков.

Сила рекомендации – D. Рекомендация опирается на экспертную оценку.

ФМ является гетерогенным состоянием, сочетающим в себе ряд симптомов и признаков. Помимо хронической распространенной боли, клиническая картина характеризуется наличием дополнительных симптомов: утомляемости, скованности, нарушений сна, изменения когнитивных способностей. Для пациентов с ФМ характерны коморбидные состояния: синдром раздраженной толстой кишки, мигрень, головные боли напряжения. У трети пациентов выявляются нарушения эмоционального статуса.

Учитывая гетерогенность пациентов с ФМ, в последнее время активно обсуждаются вопросы формирования подгрупп в зависимости от наличия различных факторов: дополнительной симптоматики; сопутствующих или перекрестных состояний; психосоциальных и когнитивных особенностей; степени гипералгезии.

В основе гетерогенности ФМ лежит мультимодальное изменение перцепции боли, включающее в себя множество элементов. Одним из важных факторов развития болевого синдрома является повышение чувствительности периферических ноцицепторов в ответ на воздействие эндогенных алгических агентов. Это может быть обусловлено энергетической недостаточностью либо нейрогенным воспалением вследствие мышечных, нейрональных или микроциркуляторных изменений. Результатом сенсибилизации и гипервозбудимости ноцицепторов является гипералгезия, а повышение импульсной активности ведет к снижению механического порога и реагированию на физиологические стимулы.

По результатам инструментального тестирования у пациентов с ФМ имеется нарушение нисходящего ноцицептивного ингибиторного контроля (DNIC). Подтверждением этого является также снижение уровня метаболитов 5-НТ и норепинерфина в спинномозговой жидкости (СМЖ), 5-НТ в сыворотке.

Совокупность данных факторов приводит к развитию центральной сенситизации спинальных ноцицептивных нейронов, что закономерно приводит к аллодинии.

В этом процессе первостепенное значение имеет активация NMDA- и NK1-рецепторов нейронов дорсального рога под действием глутамата и субстанции Р, нейрокинина А, кальцитонин-ген-родственного пептида. Как показали исследования, у пациентов отмечается увеличение в СМЖ уровня субстанции Р и фактора роста нервов в случае первичной ФМ.

Снижение при ФМ регионарного церебрального кровотока в гипоталамусе и в области каудального ядра в результате увеличения экспозиции ноцицептивных импульсов, а также кортикальная реорганизация способствуют аномальному болевому восприятию.

Сохраняет актуальность теория психосоматического генеза боли. Основными факторами в этом случае являются персистирующий стресс и выраженный аффективный ответ на боль, что подтверждается активацией структур мозга, ответственных за эмоциональное восприятие боли. У больных данной подгруппы выявляются признаки гипореактивности гипоталамуса, следствием которой является снижение ноцицептивного порога на механические и термальные стимулы.

Большое значение уделяется когнитивно-поведенческим факторам, участвующим в процессах усиления боли.

Точку зрения о гетерогенности ФМ подтверждают результаты исследований. Так, введение кетамина, антагониста NMDA-рецепторов, редуцирует проявления аллодинии у пациентов с ФМ. Тем не менее, лишь 57% больных являются кетаминовыми респондентами. Это еще одно доказательство того, что механизмы болевой гиперчувствительности при ФМ варьируют.

Помимо дисфункции ноцицептивной системы, обсуждается значение нейроэндокринных нарушений, в частно-

сти, аномалий в функционировании оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники и недостаточной выработки гормона роста в модуляции симптомов ФМ. Считается, что в регуляции функции оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники важную роль играют серотонин, норепинерфин, субстанция Р, ИЛ 6.

Ряд исследований указывает на возможное участие в формировании нарушения симпатической реактивности ФМ, поскольку вегетативная нервная система среди прочих функций вовлечена в регуляцию сна, эмоционального фона, процессов боли.

Нарушения сна, часто наблюдаемые при ФМ, влияют на выраженность боли посредством снижения продукции гормона роста и инсулиноподобного фактора роста, необходимых для репарации мышечной ткани при микротравмах.

Активация не только нейронов, но и глиальных клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов также обсуждаются как возможный путь индукции гипералгезии в ЦНС. Первоначально активировавшись, глиальные клетки освобождают провоспалительные цитокины, включая TNF, ИЛ 6, ИЛ 1, а также субстанцию Р, ПГ, оксид азота, возбуждающие аминокислоты, которые в свою очередь увеличивают гипервозбудимость нейронов дорсального рога. У пациентов с ФМ отмечается повышение уровня ИЛ 8 в сыворотке, вероятно, обусловленное стимуляцией субстанцией Р, что может играть роль в модуляции симптомов ФМ.

Данные факты указывают на *взаимосвязь между ноцицептивной системой и системой регуляции стресса, иммунной системой и системой сна в лимбической области мозга, что, вероятно, и приводит к синдромальной интеграции множества проявлений ФМ*.

Оптимальное лечение больных ФМ требует мультидисциплинарного подхода, предполагающего комбинацию немедикаментозного и медикаментозного компонентов, основанных на оценке интенсивности боли, функционального состояния и ассоциированных проявлений, таких как депрессия, утомляемость, нарушения сна, выявляемых при обсуждении с больными.

Сила рекомендации – D, категория доказательности – IV. Рекомендация опирается на мнение экспертов.

ФМ – хроническое мультисимптомное заболевание, требующее длительного лечения. В целом, несмотря на разработку новых препаратов, эффект фармакотерапии недостаточен. Как правило, значимых результатов фармакотерапии можно ожидать у 30–40% больных. Отсутствует какой-либо один препарат, эффективно действующий на все проявления ФМ, это общепризнанный факт. Кроме того, из-за длительности лечения нужен не только эффективный, но и безопасный метод терапии.

При ФМ основные проявления в значительной мере взаимосвязаны. Так, боль влияет на когнитивные способности, нарушения сна в значительной мере отражаются на интенсивности болевого синдрома, вызывают утомляемость.

Депрессия усиливает аффективно-мотивационный и вегетативный компоненты боли, негативно сказывается на функциональном состоянии пациентов, качестве жизни.

Значительную роль в развитии заболевания играют когнитивно-поведенческие установки. В частности, катастрофизация увеличивает нейрональную активность регионов мозга, участвующих в эмоциональном и моторном ответе на болевые стимулы, в значительной мере способствует хронизации симптоматики.

Биопсихосоциальная конструкция ФМ делает важным использование реабилитационной терапии наряду с классической биомедицинской, интеграцию фармакологического и нефармакологического лечения.

Фармакологическая терапия в основном направлена на процессы боли, в то время как немедикаментозные методы – в первую очередь на функциональные последствия боли: детренированность, нетрудоспособность. Большое значение имеет активное участие в процессе лечения самого пациента.

В зависимости от индивидуальных особенностей симптоматики все чаще рекомендуется комбинированная терапия препаратами различных классов для коррекции основных проявлений. Обоснованность такой точки зрения подтверждают результаты исследований. Так, симптомы депрессии ассоциируются со спровоцированной болью величиной нейрональной активации регионов мозга, отвечающих за аффективно-мотивационные процессы боли. Эти данные подразумевают наличие параллельных нейрональных сетей для сенсорных и аффективных составляющих боли, которые могут быть независимыми мишенями для терапии.

Исходя из биопсихосоциальной модели ФМ идентифицированы подгруппы пациентов с особенностями симптоматики и соответственно различной реакцией на терапию. В основе такого деления лежат степень болезненности, сопутствующие ментальные нарушения, способность контролировать боль, уровень катастрофизации боли.

Нефармакологические виды лечения:

• гидротерапия в теплом бассейне в сочетании с упражнениями или без них эффективна при ФМ.

Сила рекомендации – B. Категория доказательности – II a.

Как показывает ряд исследований, гидротерапия благоприятно сказывается на выраженности болевого синдрома и функциональном состоянии пациентов.

Упражнения в теплом бассейне имеют ряд преимуществ благодаря градиенту гидростатического давления. Снижение массы тела, тактильные и термальные стимулы, как и эффект инерции движений, закономерно приводят к релаксации, редукции перегрузки суставов и эксцентрических усилий, вазодилатации и анальгезии. В воде можно выполнять различные упражнения, тренирующие проприоцепцию, баланс, силу. После курса бальнеотерапии отмечается снижение уровня ПГ E_2, ИЛ 1, LTB_4.

Целесообразно соблюдать общие рекомендации: период адаптации для предотвращения усиления боли у пациентов, ведущих сидячий образ жизни, временное снижение интенсивности тренировок при нарастании миалгии;

• индивидуальные программы, включающие аэробные упражнения и силовые тренировки, могут быть полезны у ряда пациентов с ФМ.

Уровень доказательности – C, класс рекомендаций – II b. Рекомендация основывается преимущественно на экспертном мнении, отдельных экспериментальных данных и предыдущих сообщениях.

Аэробные упражнения при хроническом болевом синдроме повышают периферический уровень β-эндорфинов, воздействуют на моноамин-серотонинергиче-

скую систему, снижают симпатическую активность, улучшают сон и психологический статус, т.е. охватывают практически все звенья, которые могут моделировать боль при ФМ. Физические упражнения улучшают оксигенацию тканей, повышают уровень энергетических фосфатов, мышечную выносливость.

Основная цель тренировок – сохранение функции мышц. Детренированность обусловливает неадекватное освобождение гормона роста в ответ на физическую активность, подверженность мышечной ткани микротравматизации.

Целесообразно придерживаться следующих рекомендаций: постепенное увеличение нагрузки; регулярность занятий; их умеренная интенсивность; индивидуальный подбор упражнений. Предпочтение следует отдавать пешим и велосипедным прогулкам, танцам.

Цель занятий – достигнуть умеренного уровня физических тренировок, т.е. по 30–40 мин по крайней мере 3 раза в неделю, и частоты сердечных сокращений (ЧСС), соответствующей 60–70% возрастного максимума.

Физические упражнения – простой, недорогой и практически безопасный (при правильном выполнении) вид лечения. Они не только могут модифицировать болевой порог при ФМ, но и способствуют улучшению здоровья в целом.

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) показана некоторым пациентам с ФМ.

Сила рекомендации – D, категория доказательности – IV. Рекомендация базируется на экспертном мнении.

Нефармакологические методы лечения ФМ, в частности КПТ и программы физических упражнений, основаны на биопсихосоциальной модели ФМ. У пациентов с высоким уровнем аффективной составляющей, низкими адаптационными возможностями, отсутствием позитивного подкрепления болевого поведения важной задачей КПТ являются преодоление ощущения некурабельности болезни, негативного воздействия боли на качество жизни, эффективный контроль заболевания. Модификация болевых установок достигается через когнитивную реструктуризацию, повышение адаптационных возможностей и самооценки пациентов. Для КПТ используют программы релаксации, переключения внимания, саморегуляции, позволяющие уменьшить интенсивность боли. КПТ уменьшает аффективную составляющую заболевания и выраженность катастрофизации боли, болевую симптоматику, депрессию.

В случае формирования устойчивого болевого поведения основная цель терапии – его модификация и восстановление здорового образа жизни. Болевое поведение формируется через позитивное подкрепление – чрезмерную заботу и внимание со стороны родственников и негативное подкрепление – исключение деятельности, вызывающей неприятные ощущения.

Это ведет к ограничению активности пациента, появлению эмоциональных (тревога, депрессия), физических нарушений (мышечное напряжение, детренированность, иммобилизация), злоупотреблению медикаментами.

Для исключения позитивного подкрепления болевого поведения необходимо активное участие членов семьи в КПТ.

КПТ снижает частоту визитов к врачу, улучшает физические и поведенческие характеристики, позитивно сказывается на выраженности болевого синдрома, снимает функциональные ограничения. Такая терапия может напрямую модифицировать активность тех участков мозга, которые ответственны за чрезмерное акцентирование внимания к болезненным стимулам. Важным фактором эффективности является раннее назначение мультимодальной КПТ.

Необходимы дальнейшие исследования с включением контрольных групп для подтверждения эффективности данного метода терапии;

• иные виды лечения – релаксация, реабилитация, физиотерапия, психологическая поддержка – могут применяться по индивидуальным показаниям.

Уровень доказательности – C. Класс рекомендаций – II b. Рекомендация основана преимущественно на мнении экспертов, некоторых экспериментальных доказательствах и предыдущих сообщениях.

По индивидуальным показаниям при ФМ могут использоваться определенные техники массажа, физиопроцедуры: магнитотерапия, лазеротерапия, направленные на релаксацию мышц, биологическая обратная связь. Методы рефлекторного обезболивания реализуют свой анальгетический потенциал благодаря активации антиноцицептивной системы, а также прямому миорелаксирующему действию, в результате чего происходит уменьшение локусов болезненного мышечного уплотнения и снижение ноцицептивной афферентной импульсации.

Доказательная база клинических исследований в этой области довольно ограничена.

Трамадол рекомендуется для контроля болевого синдрома при ФМ.

Сила рекомендации – A. Категория доказательности – Ib.

В отличие от традиционных опиоидных анальгетиков, трамадол обладает двойным механизмом анальгезии. Препарат ингибирует обратный захват серотонина и норепинефрина в той же концентрации, в которой они связываются с μ-опиоидными рецепторами. В отличие от благоприятного синергического антиноцицептивного действия рацематная смесь трамадола не расширяет профиль побочных эффектов, индуцируемых отдельными энантиомерами. Эффективен в отношении болевого синдрома, функционального состояния. В меньшей степени корригирует нарушения сна, наиболее устойчивый показатель – число *«tender points»*. Препарат хорошо переносится пациентами. Основные побочные проявления (головокружение, сонливость), как правило, развиваются в первые дни лечения. В связи с этим начальная доза не должна превышать 50 мг/сут с дальнейшим индивидуальным титрованием до 150–250 мг/сут в зависимости от эффективности и переносимости. Хотя риск развития зависимости минимальный, трамадол применяют с осторожностью.

Использование в лечении ФМ простых анальгетиков, таких как парацетамол, и других слабых опиоидов может обсуждаться. Глюкокортикоиды (ГК) и тяжелые опиоиды при ФМ не рекомендованы.

Сила рекомендации – D, категория доказательности – IV.

Рекомендации относительно использования простых анальгетиков и других легких опиоидов базируются в основном на мнении экспертов в связи с недостаточностью фактического материала.

В данном случае рекомендация относится к комбинированному препарату, содержащему 37,5 мг трамадола и 325 мг ацетаминофена. Ацетаминофен является препара-

том центрального действия, анальгетический эффект которого реализуется на супраспинальном и спинальном уровне. В комбинации с трамадолом препараты действуют как синергисты, влияя на болевой синдром через различные механизмы.

Рекомендации, касающиеся тяжелых опиоидов и ГК, основаны на экспертном мнении. Назначение сильных опиоидов нецелесообразно, в первую очередь в связи с риском развития нежелательных проявлений. Активация μ-рецепторов наряду с анальгезией сопровождается угнетением дыхания, бронхоспазмом, гиперсаливацией, гипотензией, миозом, нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих и желчных путей. При активации κ-рецепторов возникают анальгезия, галлюцинации, эйфория, тахикардия, одышка, мидриаз. Агонисты δ-рецепторов вызывают эйфорию, анальгезию, угнетение дыхания.

Помимо эффектов, непосредственно связанных с активацией опиоидных рецепторов, фармакологическое действие наркотических анальгетиков усиливается за счет модуляции активности холинергических и моноаминергических рецепторов, что сопровождается целым комплексом вегетативных реакций.

Негативным свойством наркотических анальгетиков является их способность при повторном применении вызывать зависимость и развитие толерантности, что связано с появлением десенситизации опиоидных рецепторов и особенностями реципрокного взаимодействия опиоидных и NMDA-рецепторов на ноцицептивных нейронах.

Кроме того, у пациентов с ФМ при функциональной позитронно-эмиссионной томографии обнаруживается редукция связывающего потенциала μ-опиоидных рецепторов в ряде областей мозга, играющих значительную роль в модуляции боли. Снижение концентрации или функции этих рецепторов согласуется с низкой эффективностью анальгетиков данного класса при ФМ.

Антидепрессанты (Ад) – амитриптилин, флуоксетин, дулоксетин, милнаципран, моклобемид и пирлиндол – уменьшают боль и часто улучшают функциональное состояние. Рекомендуются к назначению при ФМ.

Сила рекомендации – А, категория доказательности – Ib.

Амитриптилин относится к группе трициклических Ад. В основе анальгетического эффекта трициклических Ад лежит ингибирующее влияние на обратный захват серотонина и норадреналина, что увеличивают тоническую активность антиноцицептивной системы, а также влияние на глутаматергическую нейротрансмиссию и NMDA-структуры. Как установлено, амитриптилин способен блокировать каналы для ионов Na^+ в периферических нервных волокнах и на мембране нейронов, что обеспечивает торможение эктопической активности в поврежденных нервных волокнах и перекрестного возбуждения в нейронах дорсальных ганглиев, которые являются причиной стимулозависимых и стимулонезависимых болезненных ощущений. Воздействие на гистаминовые, ацетилхолиновые структуры обусловливает развитие побочных проявлений, которые часто становятся причиной отмены препарата при длительном применении.

При ФМ трициклические Ад применяют в более низких дозах, чем это принято в практике психиатров. Начальная доза амитриптилина составляет 5–10 мг за 1–2 ч до сна с дальнейшим титрованием до 50–75 мг/сут в зависимости от эффективности и переносимости.

Антихолинергические и седативные эффекты проявляются немедленно, в то время как для достижения анальгетического эффекта и нормализации сна потребуется 1–3 нед. По результатам рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), длившихся более 12 нед, не отмечено достоверных различий на момент окончания исследования между контрольной группой и группой с активной терапией, что подтверждает мнение ряда специалистов о снижении эффективности амитриптилина с течением времени.

Достаточно противоречивы результаты исследований анальгетического действия флуоксетина, относящегося к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Эти препараты обладают лучшей переносимостью по сравнению с трициклическими Ад, однако их эффективность при ФМ остается предметом дискуссий.

Наиболее выраженный анальгетический эффект флуоксетина в отличие от трициклических Ад наблюдается при назначении в высоких дозах, что, вероятно, обусловлено реализацией в данном случае норадренергической активности.

Применение СИОЗС наиболее целесообразно при выраженных нарушениях эмоциональной сферы, а также в комбинации с низкими дозами трициклических Ад.

Однако при комбинированном лечении необходимо учитывать возможность повышения уровня амитриптилина.

Дулоксетин – относится к группе неселективных ингибиторов, по механизму действия он подобен трициклическим Ад, однако отличается значительно лучшей переносимостью. Дулоксетин применяется для терапии депрессии, генерализованного тревожного расстройства, диабетической невропатии, сопровождающейся, как известно, хроническим болевым синдромом. Дулоксетин представляет собой относительно равно сбалансированный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. В то же время он не обладает значительной аффинностью к мускариновым, гистаминовым 1, α_1-адренергическим, допаминовым, опиоидным рецепторам, восполняет функциональный дефицит 5-HT- и NE- нейротрансмиссии, при этом анальгетическое действие препарата не зависит от модуляции настроения.

Применение дулоксетина в дозе 60–120 мг/сут достоверно влияет на выраженность болевого синдрома независимо от наличия или отсутствия у пациента психоэмоциональных нарушений, хотя анальгетический эффект у мужчин не столь очевиден. Препарат улучшает ежедневную активность, качество жизни. На фоне приема дулоксетина отмечается коррекция числа *«tender points»*, болевого порога, при этом динамика данных параметров прослеживается как у женщин, так и у мужчин. В целом клинически значимого эффекта (50% снижения уровня боли) можно ожидать у 30–40% больных.

Наиболее частые побочные проявления – легкая тошнота, которая обычно самостоятельно проходит в течение 1–3 нед лечения, инсомния либо сонливость, сухость во рту, запор. Целесообразно начинать лечение с дозы 20 мг/сут с постепенным повышением до 60–120 мг/сут. Противопоказан пациентам с глаукомой и пациентам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы (МАО).

Милнаципран – действует в основном на адренергические пути, что отличает его от других неселективных ингибиторов, кроме того, он является мягким NMDA-антагони-

стом. В дозе 100–200 мг/сут эффективен в отношении боли, функционального статуса, утомляемости, эмоциональных нарушений. Основные побочные проявления – слабая или умеренная тошнота и головная боль, которая проходит по мере продолжения терапии.

Моклобемид – обратимый ингибитор МАО А, энзима, отвечающего за распад нейрогенных аминов в синаптической щели и на постсинаптической мембране. Моклобемид ингибирует дезаминирование серотонина, норадреналина и допамина, но не влияет на захват или освобождение моноаминов. Таким образом, препарат повышает концентрацию серотонина, норадреналина, допамина, адреналина и снижает содержание их метаболитов в мозге. В дозе 450–600 мг/сут обладает умеренным обезболивающим эффектом. Поскольку моклобемид оказывает антиседативное действие, его целесообразно назначать в первой половине дня.

Рекомендация основана лишь на одном РКИ, результаты которого представляются недостаточно убедительными. Для подтверждения эффективности и безопасности препарата необходимы дальнейшие исследования.

Тропистрон, прамипексол, прегабалин уменьшают выраженность болевого синдрома. Рекомендуются для лечения проявлений ФМ.

Сила рекомендации – А, категория доказательности – Ib.

Тропистрон – антагонист серотониновых 5-HT_3-рецепторов. Проалгогенным эффектом обладают пресинаптические 5-HT_3-рецепторы, локализованные на центральных терминалях ноцицептивных афферентов. Предполагаемый механизм действия – ингибиция выделения нейрокинина А, кальцитонин-ген-связывающего пептида, субстанции Р. В дозе 5 мг/сут снижает интенсивность боли, корригирует нарушения сна, функциональные и вегетативные симптомы, психологический дискомфорт. В меньшей степени влияет на порог болевой чувствительности, число *«tender points»*. Достоверные предикторы респонсивности не выявлены, но в группе пациентов, не получавших препарат, отмечались более выраженные психологические нарушения. Однако исследования были краткосрочными, кроме того, нельзя однозначно оценить влияние препарата на функциональный статус по опроснику FIQ. Требуются дальнейшие длительные исследования для детальной оценки эффективности и безопасности препарата.

Прамипексол – агонист допаминовых рецепторов, обладает преимущественной аффинностью к D_3-рецепторам по сравнению с D_2- и D_4-рецепторами, слабой аффинностью к α_2-адренорецепторам и не взаимодействует с D_1- и D_5-рецепторами, серотониновыми, опиатными, мускариновыми, α_1- и β-адренергическими рецепторами. Допамин и агонисты D_2-рецепторов уменьшают NMDA-опосредованную боль посредством активации рецепторной тирозинкиназы.

Существует точка зрения, что агонисты допаминовых рецепторов не только обладают свойствами анальгетиков, но и играют роль в процессах центральной регуляции вегетативной нервной системы. Нарушение регуляции вегетативной нервной системы (гиперактивность в сочетании с гипореактивностью), вероятно, играет определенную роль в развитии ряда расстройств при ФМ. Агонисты D_3-допаминовых рецепторов способны увеличивать мезолимбический контроль чрезмерного адренергического возбуждения, которое изменяет нормальную структуру сна.

Рекомендация основана на результатах единственного РКИ, которое доказывает позитивное влияние препарата в дозе 0,25–4,5 мг/сут в комбинации с предшествующей терапией на выраженность болевого синдрома и функциональную активность.

Побочные проявления – тошнота, снижение либо увеличение массы тела, тревожность (развивалась у пациентов, получавших препарат в дозе < 2 мг/сут).

Требуются дополнительные исследования для оценки эффективности и безопасности монотерапии препаратом.

Прегабалин – аналог ГАМК – обладает антиконвульсантной, анксиолитической и анальгетической активностью. Эффективен при диабетической невропатии, постгерпетической невралгии. Тем не менее, препарат не взаимодействует с ГАМКα- и ГАМКβ-рецепторами. Связывается с $\alpha_2\delta$-субъединицами потенциалзависимых кальциевых каналов, проявляя свойства антагониста, и редуцирует поступление кальция в нервные окончания. В результате уменьшается высвобождение ряда нейротрансмиттеров, участвующих в механизмах боли, в частности глутамата и субстанции Р. Начальная доза – 150 мг/сут с последующим увеличением до 300–450 мг/сут. Значительно снижает не только интенсивность боли, но и, что немаловажно, утомляемость, нормализует сон. В меньшей степени влияет на величину порога болевой чувствительности. Анальгетический эффект, по-видимому, не зависит от анксиолитической активности препарата.

Побочные проявления – головокружение, сонливость, – как правило, развиваются в первые дни лечения. При этом отмечается тенденция к их купированию уже в начальном периоде терапии. Побочные реакции являются дозозависимыми. У 10–15% больных отмечаются увеличение массы тела, периферические отеки. Механизм возникновения последних на фоне приема препарата неясен, поскольку, как показали эксперименты на животных, фармакологическое действие прегабалина рестриктировано нейронами, и даже в высоких дозах препарат не влияет на уровень АД и ЧСС. Лекарственные взаимодействия к настоящему времени не описаны.

В целом СИОЗС, по мнению специалистов, менее эффективны при ФМ, чем трициклические Ад, неселективные Ад и антиконвульсанты. Суммируя результаты большого количества исследований с применением прегабалина, дулоксетина, милнаципрана, можно отметить следующую закономерность: около 50% пациентов отмечают 30% уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение общего состояния и 30% — 50% позитивный эффект. К настоящему времени получено одобрение FDI на применение прегабалина и дулоксетина при ФМ.

Для будущих исследований необходима разработка стандартизированных валидизированных инструментов оценки исходов ФМ.