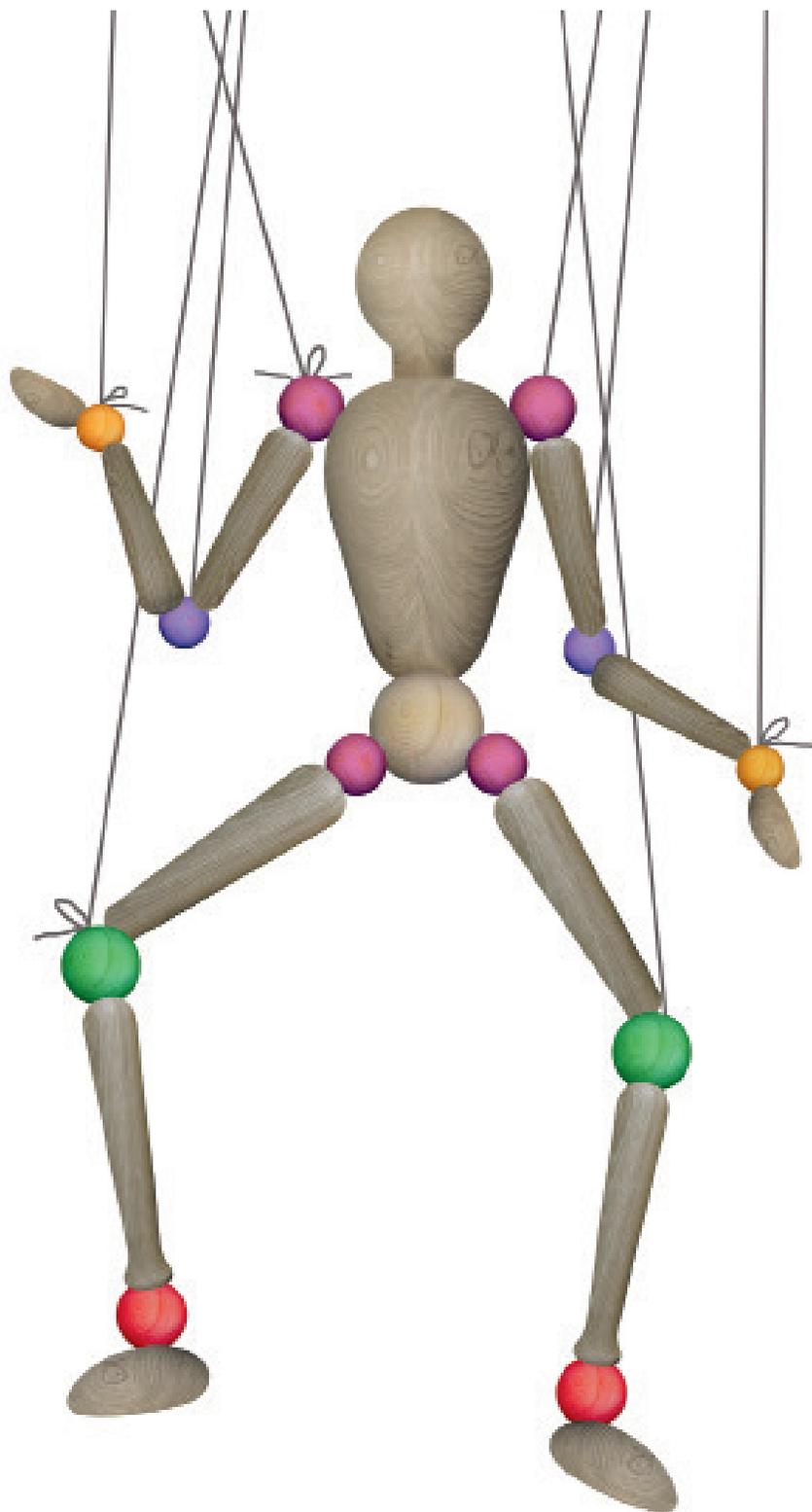




# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2018 | № 9

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



**НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ**

# КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ  
1 МЕСЯЦ

## МЕЛАКСЕН 24

### ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ



# ПК-Мерц

## лечение неврологических заболеваний

Эффективен при:

- Паркинсонизме
- Невралгиях при опоясывающем герпесе
- Нарушении vigильности (инициативности) в посткоматозном периоде
- Экстрапирамидных расстройствах, вызванных приемом нейролептиков и других препаратов

**ПК-Мерц®. Регистрационное удостоверение** ПН 015091/01 и ПН 015091/02. **Показания к применению:** Болезнь Паркинсона (мышечная ригидность, тремор, гипо- или акинезия). Экстрапирамидные расстройства, вызванные приемом нейролептиков или другими препаратами. Невралгия при опоясывающем герпесе. Нарушение vigильности (инициативности) в посткоматозном периоде (только для инфузий). **Противопоказания:** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тяжелая застойная сердечная недостаточность. **Способ применения и дозы:** Внутривенно. 1-2 раза в день по 500 мл; дозу можно увеличить до 3 раз в день по 500 мл. Продолжительность вливания 3 часа (55 капель в минуту). Таблетки назначают после еды, предпочтительнее в первую половину дня. Первые 3 дня – по 1 таблетке в день, затем повышают дозу до 2 таблеток в день. Максимальная суточная доза - 600 мг. **Побочные эффекты:** Часто встречаются: головокружение, снижение остроты зрения, тошнота, сухость во рту, задержка мочи у больных с аденомой предстательной железы. **Форма выпуска:** Раствор для инфузий 200мг/500мл. Таблетки 100 мг. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмБХ и Ко.КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.\*

\*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Реклама. Для специалистов здравоохранения.

ООО «Мерц Фарма»

123112, Москва, Пресненская наб, 10, блок С «Башня на набережной».

Тел: (495) 653 8 555; Факс: (495) 653 8 554



# Медицинский совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

## Аденурик® фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты<sup>1</sup>

Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни<sup>2</sup>

< 360  
МКМОЛЬ/Л

- ☀ Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки<sup>3</sup>
- ☀ Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии<sup>4</sup>
- ☀ Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов<sup>1</sup>



РЕКЛАМА

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.

**М** БЕРЛИН-ХЕМИ

# Аденурик®

фебуксостат



<300  
мкмоль/л

#### Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.<sup>1</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.
2. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]
3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.
4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

**Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®.** Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой - головная боль; приступы подагры\*; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. \*Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016. RU\_ADE-01-2017. Одобрено: 04.2017

РЕКЛАМА

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония. ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.  
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;  
<http://www.berlin-chemie.ru>



## ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



### «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

**Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.**

**Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.**

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

#### ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

**RMBC-Поволжье**  
тел. в г. Н. Новгороде:  
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

**ООО «Информнаука»**,  
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,  
[www.informnauka.com](http://www.informnauka.com)

**ООО «Деловая пресса»**, г.  
Киров, тел. (8332) 37-72-11

**ЗАО «МК-Периодика»**,  
тел. (495) 672-70-89

**ООО «Урал-пресс»**,  
(филиалы в 52  
регионах России),  
тел. (495) 789-86-36,  
[www.ural-press.ru](http://www.ural-press.ru)

**ООО «Руспресса»**,  
тел. (495) 369-11-22

**ЗАО «Прессинформ»**,  
тел. (812) 786-58-29

#### ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

☎ (495) 780-34-25    📠 (495) 780-34-26    ✉ [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

#### Льготная подписка со скидкой

На наших сайтах: [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro),  
на выставках и семинарах,  
e-mail: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь - декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
			Руководитель предприятия	 (Макарова Е.Н.)

#### ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

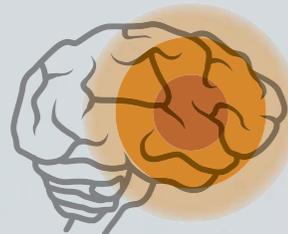
АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

[WWW.MED-SOVET.PRO](http://WWW.MED-SOVET.PRO)

# ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ, СУДОРОГИ И ЭПИЛЕПСИЯ: ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ

## Пароксизмальные состояния эпилептической и неэпилептической природы

Судорожный синдром встречается в 5–10 случаях из 1000 и около 2/3 из них – у детей первых лет жизни<sup>1</sup>. Именно они наиболее предрасположены к возникновению судорог. Основные патогенетические механизмы:



- внутренняя электрическая неустойчивость (эпилепсия)
- токсические или метаболические расстройства (например, нарушения электролитного баланса, алкоголь, влияние лекарственного средства)
- структурные повреждения (например, травма или опухоль)
- инфекционные заболевания (менингит, энцефалит, абсцесс мозга)
- нарушение перфузии мозга (глобальная гипоксия)

### Неэпилептические судорожные и другие пароксизмальные состояния<sup>2</sup>



Судороги как неспецифическая реакция головного мозга в ответ на различные эндо- или экзогенные факторы, т. е. острые симптоматические приступы:

- фебрильные (на фоне лихорадки)
- на фоне интоксикации
- гипоксические (при заболеваниях дыхательной системы, например при бронхиальной астме, асфиксии и др.)
- аффективно-респираторные пароксизмы
- обменные и метаболические (синдром спазмофилии и гипервитаминоз витамина D при рахите и др., гипогликемии, гипо- и гиперкалиемии)
- при вегетативных нарушениях



Симптоматические судороги при заболеваниях головного мозга, включающие в себя:

- опухоли
- абсцессы
- ишемические или геморрагические инсульты
- пороки развития головного мозга
- пороки развития сосудов головного мозга (аневризмы, болезнь Мойямои и т. д.)

## Эпилептические судорожные состояния<sup>5</sup>

Преимущественное вовлечение в судорожный пароксизм скелетной мускулатуры:

- тонические, ● клонические, ● тонико-клонические, ● клонико-тонические, ● атонические, ● миоклонические

Самокупируемые:

- фокальные; ● генерализованные; ● продолжающиеся: генерализованный эпилептический статус, фокальный эпилептический статус

**Эпилептический статус** – одно из самых опасных состояний. Клинические проявления судорожного статуса имеют свои характерные особенности<sup>2</sup>:

- обычно провоцируется нарушением режима дозирования противоэпилептических препаратов или прекращением их приема
- характерны повторные приступы с нарушением сознания
- полного восстановления сознания между припадками не происходит
- судороги носят генерализованный тонико-клонический характер
- наблюдаются клонические подергивания глазных яблок и нистагм
- приступы сопровождаются нарушениями дыхания, гемодинамики, метаболическими нарушениями и развитием отека головного мозга



## Терапия судорожных состояний

Оказание скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе<sup>5</sup>:

- Диазепам из расчета 0,5% – 0,1 мл/кг массы тела внутривенно или внутримышечно, но не более 2 мл однократно
- При кратковременном эффекте или неполном купировании судорог – ввести диазепам повторно в дозе, составляющей 2/3 от начальной, через 15–20 мин, суммарная доза диазепاما не должна превышать 4 мл
- При отсутствии эффекта – внутривенное введение вальпроата натрия

### Способ внутривенного введения и доза вальпроевой кислоты<sup>7</sup>

Способ применения и доза при быстром в/в введении

Быстрая в/в инфузия  
**15 мг/кг**  
в течение **5 минут**

Через 30 минут  
начать инфузию  
со скоростью  
**1 мг/кг/час** до  
достижения концентрации  
**75 мкг/мл**

Способ применения и доза при медленном и инфузионном в/в введении

При медленном  
в/в введении  
рекомендованная  
суточная доза  
составляет  
**5–10 мг/кг**

При инфузионном  
введении  
рекомендованная доза  
составляет  
**0,5–1 мг/кг/час**

В качестве инфузионного раствора применяют изотонический **раствор хлорида натрия, 5% раствор глюкозы или раствор рингера**

СРЕДНИЕ СУТОЧНЫЕ ДОЗЫ ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ СОСТАВЛЯЮТ



**20 мг/кг**  
у взрослых и пожилых



**25 мг/кг**  
у подростков



**30 мг/кг**  
у детей

Максимальная суточная доза не должна превышать **2500 мг**

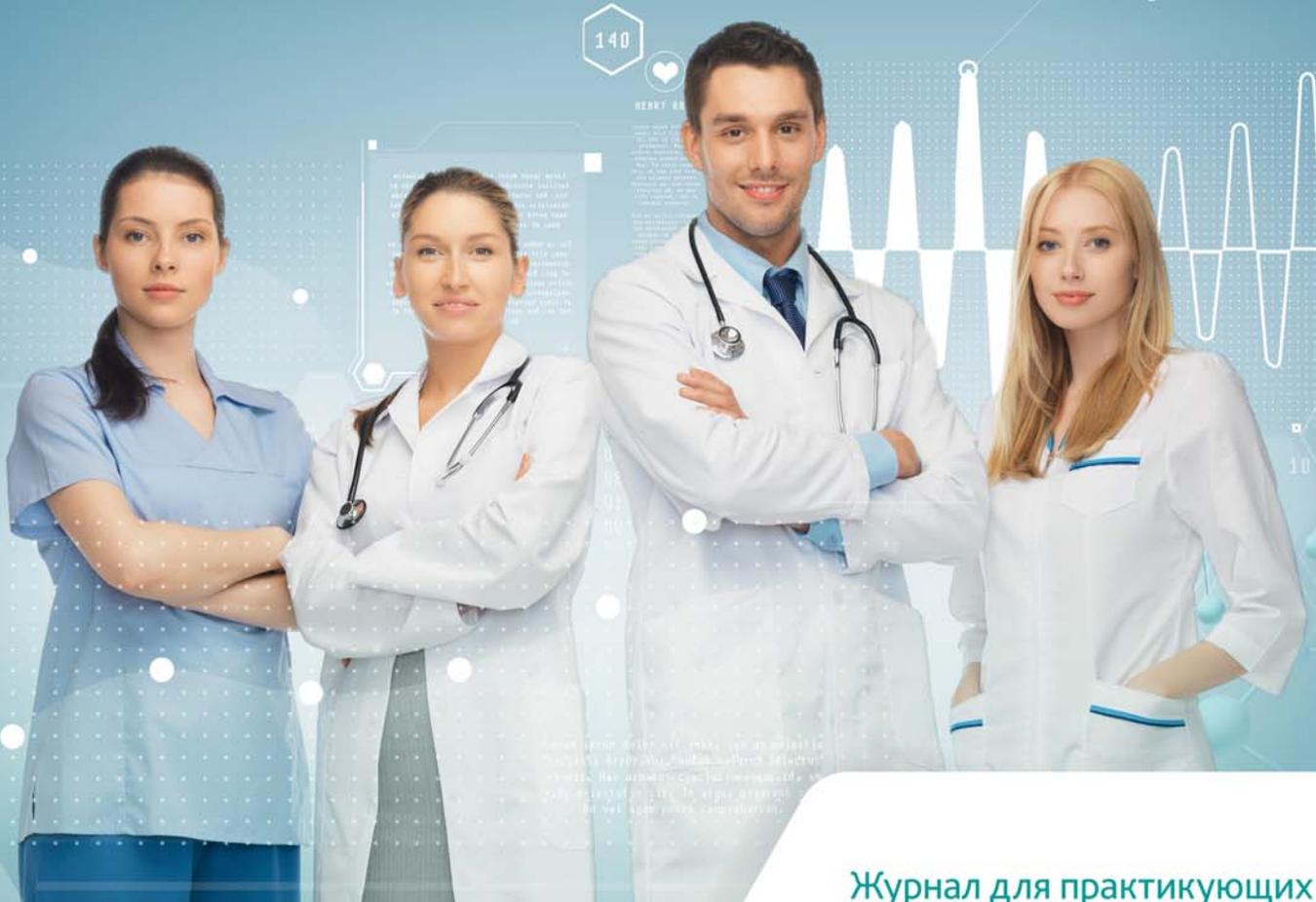


В медицине главным лекарством  
является сам врач



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих  
врачей различных  
специальностей

Каждый номер посвящен  
одному из разделов медицины



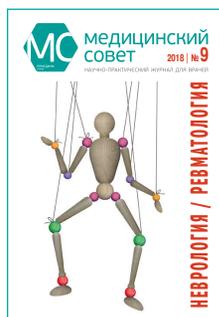
- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ  
ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426  
[www.remedium.ru](http://www.remedium.ru)  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)

[www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro)



№9 2018

**НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ**

6

**NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS****ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ****В.А. ПАРФЕНОВ**

Диагноз и лечение хронической ишемии головного мозга. Результаты исследования «ДИАМАНТ»

8

**V.A. PARFENOV**

Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. DIAMANT study results

**Д.Р. ХАСАНОВА, Т.В. ДАНИЛОВА, Т.В. ДЁМИН, К.С. КНИИ, Л.В. ГАЙФУТДИНОВА**

Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт

14

**D.P. KHASANOVA, T.V. DANILOVA, T.V. DEMIN, K.S. KNNI, L.V. GAIFUTDINOVA**

The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke

**НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА****О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, Е.А. КУРАКОВА, Р.С. САРАЙ**

Лечение инсомнии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями

20

**O.V. KURUSHINA, A.E. BARULIN, E.A. KURAKOVA, R.S. SARAY**

Insomnias in patients with cerebrovascular disorders

**ТЕРАПИЯ БОЛИ****О.Е. ЗИНОВЬЕВА, А.Н. БАРИНОВ**

Патогенетическое лечение неспецифической боли в спине

25

**O.E. ZINOVIEVA, A.N. BARINOV**

Pathogenetic treatment of non-specific back pain

**ЭПИЛЕПСИЯ****Ю.А. БЕЛОВА**

Ведение пациентов при декомпенсации эпилепсии

30

**Yu.A. BELOVA**

Management of patients with decompensation of epilepsy

**ПАРКИНСОНИЗМ****В.В. ПОЛЕЩУК, С.Н. ИЛЛАРИОШКИН**

Амантадин при болезни Паркинсона. Современные возможности долговременной терапии

34

**PARKINSONISM****V.V. POLESHCHUK, S.N. ILLARIOSHKIN**

Amantadine in parkinson's disease: modern possibilities of long-term therapy

## СПАСТИЧЕСКИЕ РАСТРОЙСТВА

**Е.В. КОСТЕНКО, Л.В. ПЕТРОВА**

Ботулинотерапия (Incobotulinumtoxin A) в комплексной реабилитации подростков с детским церебральным параличом (клинические случаи)

## ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Е.В. ПОПОВА, В.В. БРЮХОВ, А.Н. БОЙКО, М.В. КРОТЕНКОВА**

Алгоритм лечения больного ремитирующим рассеянным склерозом с субоптимальным ответом на примере клинического случая

## РЕВМАТОЛОГИЯ

**М.С. СВЕТЛОВА**

Ведение больных остеоартритом врачом первичного звена – курс на эффективность и безопасность

**Л.Н. ДЕНИСОВ, Е.С. ЦВЕТКОВА, Э.Н. ОТТЕВА, А.Н. ДУБИКОВ, С.П. ЯКУПОВА, О.Н. ИВАНОВА, Н.И. КОРШУНОВ, А.Р. ВАЙСБЕР, Р.А. АБЫШЕВ, А.В. ТАРТЫНОВ, Е.Л. НАСОНОВ**

Эффективность и безопасность амтолметина гуасила в терапии остеоартрита и ассоциированной диспепсии в рутинной клинической практике – «АГАТА»

**О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Н.В. ДЕМИН, А.Ю. ФЕКЛИСТОВ, Н.В. ТОРОПЦОВА**

Лечение остеопороза у пациентов, перенесших низкоэнергетические переломы. Вопросы диагностики и приверженности патогенетическому лечению

Сравнительная эффективность и безопасность терапии по снижению уровня уратов для лечения гиперурикемии

**Д.В. БУХАНОВА, Б.С. БЕЛОВ**

Поражение суставов при ВИЧ-инфекции

## ПРАКТИКА

**Е.В. КОСТЕНКО, Л.В. ПЕТРОВА**

Медикаментозная поддержка в комплексе реабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультными двигательными нарушениями: роль нейроцитопротекторов

**О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, Д.Я. БАГИРОВА, С.С. ЯКОВЛЕВ, Р.С. САРАЙ**

Факторы риска развития когнитивных нарушений у врачей и способы их коррекции

**Н.В. ПИЗОВА**

Некоторые клинические проявления поражения нервной системы при сахарном диабете

## SPASTIC DISORDERS

**E.V. KOSTENKO, L.V. PETROVA**

Botulinum toxin therapy (Incobotulinumtoxin A) in the complex rehabilitation of adolescents with cerebral palsy (clinical case)

## DEMYELINATING DISEASE

**E.V. POPOVA, V.V. BRYUKHOV, A.N. BOYKO, M.V. KROTENKOVA**

The algorithm of treatment of the patient with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response: the example of a clinical case

## RHEUMATOLOGY

**M.S. SVETLOVA**

The management of patients with osteoarthritis by a primary care physician: focus on efficacy and safety

**L.N. DENISOV, E.S. TSVETKOVA, E.N. OTTEVA, A.N. DUBIKOV, S.P. YAKUPOVA, O.N. IVANOVA, N.I. KORSHUNOV, A.P. VAISBERG, R.A. ABYSHEV, A.V. TARTYNOV, E.L. NASONOV**

Efficacy and safety of amtolmetin guacil in the therapy of osteoarthritis and associated dyspepsia in routine clinical practice: agatha

**O.V. DOBROVOLSKAYA, N.V. DEMIN, A.Yu. FEKLISTOV, N.V. TOROPTSOVA**

Treatment of osteoporosis in patients who had low-energy fractures: challenges of diagnosis and commitment to pathogenetic treatment

Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia

**D.V. BUKHANOVA, B.S. BELOV**

JOINT DAMAGE IN HIV POSITIVE PATIENTS

## PRACTICE

**E.V. KOSTENKO, L.V. PETROVA**

Drug support in a complex of rehabilitation measures for patients with post-motor impairment: the role of neurocytoprotectors

**O.V. KURUSHINA, A.E. BARULIN, D.Ya. BAGIROVA, S.S. YAKOVLEV, R.S. SARAY**

Risk factors for development of cognitive impairment in doctors and methods for correction

**N.V. PIZOVA**

Clinical manifestations of nervous system impairments in diabetes mellitus

40

46

50

56

62

68

82

88

98

104



**УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:** ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

**Главный редактор номера:** В.А. ПАРФЕНОВ, д.м.н., профессор

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

**Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

**Анциферов М.Б.**, академик РАЕН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

**Аполихина И.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

**Богачёв В.Ю.**, д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Блохин Б.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Гарашенко Т.И.**, д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Гасилина Е.С.**, д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Гончарова О.В.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

**Захарова И.Н.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

**Ильина Н.И.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института

**Ишмухаметов А.А.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

**Королева И.А.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз», Самара

**Крюков А.И.**, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

**Леонова М.В.**, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Мельникова И.Ю.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ

**Мельниченко Г.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

**Мкртумян А.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

**Насонов Е.Л.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Никитина И.Л.**, д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Никифоров В.С.**, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

**Парфенов В.А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

**Прилеская В.Н.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Рачин А.П.**, д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ

**Русаков И.Г.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

**Рычкова О.А.**, д.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения администрации г. Тюмени, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

**Свиштушкин В.М.**, д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

**Семиглазов В.Ф.**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

**Серов В.Н.**, президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Таранушенко Т.Е.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования

**Шестакова М.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ

**Шляхто Е.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова

**Явелов И.С.**, д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

**Главный редактор:** Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор  
**Редакция:** ООО «РЕМЕДИУМ»

**Генеральный директор:** Татьяна Косарева

**Шеф-редактор:** Александр Хитров

**Ответственный за выпуск:** Юлия Чередниченко

**Редакционная коллегия:** Людмила Головина, Ксения Кириллова,

Наталья Марченко, Ирина Филиппова

**Ответственный секретарь:** Мария Панарина

**Корректоры:** Сергей Палилов, Светлана Шведова

**Отдел продвижения и распространения:** Марина Кчаева, Андрей Качалин, [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

**Тел./факс:** (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).

**Для корреспонденции:**

Россия, 105082, Москва, а/я 8. [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [med-sovet.pro](mailto:med-sovet.pro)

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФЦ 77-30814 от 26.12.2007.

ISSN 2079-701X.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 25 мая 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018



FOUNDER AND PUBLISHER: REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief of the Journal: V.A. PARFENOV, MD, Prof.

EDITORIAL REVIEW BOARD:

**Alekseeva LI**, MD, Prof, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints and the Centre for Osteoporosis Prevention of the RF Ministry of Health, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

**Antsiferov MB**, Acad. of RANS, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, Department of Endocrinology and Dialectology

**Apolikhina IA**, MD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation of the FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology B.I. of the RF Ministry of Health, Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction

**Bogachev VYu**, MD, Prof, Head of the Department of Angiology and Vascular Surgery, Research Institute of Clinical Surgery of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Blokhin BM**, MD, Prof, Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Garashchenko TI**, MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Gasilina ES**, MD, Head of the Department of Paediatric Infections, GBOU VPO Samara State Medical University of the RF Ministry of Health

**Goncharova OV**, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, I.M. The Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation

**Zaplatnikov AL**, MD, Prof, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health, the Department of Paediatrics

**Zakharova IN**, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, GBOU DPO Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health

**Ilina NI**, MD, Prof, Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Centre, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute

**Ishmukhametov AA**, Corr. Member of RAS, MD, Prof, Director General of FSUE Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. Federal Agency for Scientific Organizations

**Koroleva IA**, MD, Prof., Postgraduate Clinical Medicine Department of Reaviz Medical University, Samara

**Kryukov AI**, MD, Prof, Director of GBUZ Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute Л.И. of the Moscow Health Department

**Leonova MV**, Corr. Member of RANS, MD, Prof, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

**Maev IV**, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Stomatology

**Melnikova IYu**, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics and Children's Cardiology of I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health.

**Melnichenko GA**, Acad. of RAS, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University I.M. Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, FGBU Endocrinology Research Centre of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC

**Minushkin ON**, MD, Prof, Head of the Department of Gastroenterology of the Central State Medical Academy of the Administration of the RF President

**Mkrtumyan AM**, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Dialectology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.

**Nasonov EL**, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**Nikitina IL**, MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, FGBU V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre of RF Ministry of Health, St. Petersburg

**Nikiforov VS**, MD, Prof, I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health

**Nedogoda SV**, MD, Prof, Head of the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volga State Medical University

**Parfenov VA**, MD, Prof, Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

**Prilepskaya VN**, MD, Prof, Deputy Director for Research, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

**Rachin AP**, MD, Prof, Head of the Department of Evolutionary Neurology and Neurophysiology of the Russian Research Centre for Medical Rehabilitation and Balneology at the RF Ministry of Health

**Rusakov IG**, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy

**Rychkova OA**, MD, Chief External Expert, Allergist-Immunologist, Department of Health of Tyumen Administration, Head of the Department of Children's Diseases of the Faculty of Medicine and Course in Immunology and Allergology, FGBU VO Tyumen State Medical University of the RF Ministry of Health

**Ryazantsev SV**, MD, Prof., Deputy Director for Scientific Coordination, FGBU Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, Professor of Otorhinolaryngology Department of FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Svistushkin VM**, MD, Prof., Director of Clinic, Head of Ear, Nose and Throat Department, GBOU VPO Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Semiglazov VF**, Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FBGU Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, FGBU VO Mechnikov North-Western Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Serov VN**, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, Acad. of RAS, MD, Prof, FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

**Sukhikh GT**, Acad. of RAS, MD, Prof, Director of FGBU V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of RF Ministry of Health

**Taranushenko TE**, MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education

**Shestakova MV**, Acad. of RAS, MD, Prof, Head of the Department of Endocrinology and Dialectology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director of FGBU Endocrinology Research Center of the RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, FGBU ERC

**Shlyakhto EV**, Acad. of RAS, MD, Prof, Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.

**Yavelov IS**, MD, FGBU State Research Centre for Preventive Medicine of RF Ministry of Health

**Editor in Chief:** Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

**Editorial Office:** REMEDIUM LLC

**Director General:** Tatiana Kosareva

**Editor-in-Chief:** Aleksander Khitrov

**Responsible to sign-off:** Yulia Cherednichenko

**Editorial team:** Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova,

Natalia Marchenko, Irina Filippova

**Executive Secretary:** Mariya Panarina

**Promotions:** Sergey Patilov, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:** Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

**Tel./fax:** (495) 780-34-25/26/27 (multi-line).

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage.

Certificate of Registration of Print Media No. ФЦ77-30814 of December 26, 2007 ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia-subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those

of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed,

resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office. The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Materials marked with a sign  are published on the rights of advertising. The Issue was sent to the printer on March 26, 2018. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2018

## РАЗРАБОТАНЫ ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Минздрав РФ выпустил первые клинические рекомендации по терапии никотиновой зависимости и синдрома отмены табака, которые смогут использовать любые специалисты, в том числе терапевты и врачи общей практики. Рекомендации были разработаны Российским респираторным обществом и Ассоциацией наркологов. Раньше подобные рекомендации существовали только для психиатров-наркологов. Теперь же любой врач, пройдя курсы повышения квалификации, сможет проводить работу по лечению пациентов от никотиновой зависимости вместе с лечением основного заболевания. Согласно разработанному документу, врачи могут предложить прийти на повторный прием через шесть месяцев тем пациентам, которые отказались на первичном приеме от идеи бросить курить. В клинических рекомендациях прописано, что для лечения никотиновой зависимости и синдрома отмены не рекомендуется использовать гипноз, препараты с недоказанным действием, а также электронные сигареты. В последние годы число курильщиков в РФ, согласно данным ряда исследований, снижается во всех возрастных группах. В то же время число курильщиков с высокой и очень высокой степенью никотиновой зависимости не уменьшается. Этим людям необходима медицинская помощь в отказе от курения, таких пациентов врачи также смогут направлять в специальные кабинеты по лечению никотиновой зависимости, которые планируется создать в ближайшее время.



## FDA ОДОБИЛО ПРИМЕНЕНИЕ ФИНГОЛИМОДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ

Администрация по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрила применение финголимода для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза (РС) у детей и подростков. Таким образом, он стал первым препаратом для лечения РС, разрешенным FDA для применения среди детей. В рамках клинического исследования через 24 месяца терапии финголимомом у 86% пациентов не было рецидивов, тогда как в контрольной группе только у 46% обошлось без обострений.



## JANSSEN ПРЕКРАЩАЕТ РАЗРАБОТКУ ПРЕПАРАТА ПРОТИВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Компания Janssen сообщила о прекращении клинических исследований II фазы препарата атабестата (atabecestat) для лечения болезни Альцгеймера. Как пояснил разработчик препарата, у некоторых участников КИ было отмечено серьезное повышение концентрации печеночных ферментов. После тщательной оценки соотношения пользы и риска профиль безопасности ЛС был признан неблагоприятным. На сегодняшний день многие крупные фармкомпании были вынуждены прекратить разработку препаратов для лечения болезни Альцгеймера из-за недостаточной эффективности или безопасности ЛС.



[www.remedium-journal.ru](http://www.remedium-journal.ru)

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the website for 'РЕМЕДИУМ' (Remedium), a journal in the field of regenerative medicine. The page features a search bar, navigation links, a 'Новости' (News) section with several articles dated from 2017, and an 'Архив номеров' (Archive of issues) section with buttons for years from 2002 to 2017. The main header includes the journal's logo and title.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
remedium@remedium.ru

## ИЗУЧЕНЫ ГЕНЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА РАЗВИТИЕ ДЕПРЕССИИ

Международная группа ученых выделила 44 аллельных гена, способных повышать риск развития клинической депрессии. Более того, как минимум один из этих 44 аллелей есть у каждого человека. Примерно 30 аллельных генов удалось обнаружить впервые. В рамках своей работы ученые проанализировали информацию, собранную в 7 базах данных. Были изучены данные 135 тыс. пациентов с диагностированной клинической депрессией и 344 тыс. здоровых людей. Сделанное открытие может объяснить, почему далеко не все пациенты отвечают на терапию антидепрессантами. Ученые также надеются, что выделенные аллельные гены помогут в разработке эффективной терапии депрессии. Сейчас около 14% населения всего мира страдают от клинической депрессии, при этом только половине из них помогают существующие лекарственные препараты.



## О ДЕКРИМИНАЛИЗАЦИИ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАБОТЕ С НАРКОТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Министерство здравоохранения подготовило проект федерального закона о внесении изменений в Уголовный кодекс, которые могут вступить в силу с 2019 года. В проекте ФЗ предлагается дополнить статью 228.2 УК РФ («Нарушение правил оборота наркотических средств или психотропных веществ») примечанием, согласно которому «медицинский или фармацевтический работник, совершивший впервые преступление, предусмотренное частью первой статьи 228.2 УК РФ, будет освобождаться от уголовной ответственности, если он добровольно сообщил об этом преступлении, активно способствовал его раскрытию и (или) расследованию, возместил причиненный этим преступлением ущерб или иным образом загладил причиненный вред и если в его действиях не содержится иного состава преступления».



## КЕТАМИН КАК СРЕДСТВО ОТ СУИЦИДА

Кетамин в форме назального спрея помогает быстро справиться с мыслями о суициде и смягчить симптомы депрессии. Об этом свидетельствуют результаты клинического исследования, опубликованного в The American Journal of Psychiatry. В двойном слепом клиническом исследовании проводилось сравнение стандартной терапии (плюс плацебо) и терапии с добавлением интраназального эскетамина среди пациентов с суицидальными наклонностями. В КИ приняли участие 68 пациентов, рандомизированных в группы плацебо и применения эскетамина (два раза в неделю на протяжении четырех недель). Оценка проводилась через несколько часов после первого введения, через 24 часа и спустя 25 дней. Уже через 4 часа после применения эскетамина было отмечено улучшение состояния пациентов. Обычно эффект от стандартной терапии наступает через 6–8 недель, что является очень длительным сроком, когда речь идет о риске самоубийства.



# ВАЗОБРАЛ®

α-дигидроэргокриптин + кофеин

**ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ С УНИКАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**



Доказанная годами эффективность и безопасность<sup>6,7</sup>  
Хорошая переносимость терапии<sup>7,8</sup>  
Удобство применения: по ½–1 таблетке 2 раза в день<sup>8,9</sup>

- ⬇ **Снижает** интенсивность и частоту приступов головокружения<sup>3,4</sup>
- ⬇ **Уменьшает** выраженность астении и головную боль<sup>1,2</sup>
- ⬇ **Улучшает** память и концентрацию внимания<sup>1,5</sup>
- ⬆ **Повышает** умственную и физическую работоспособность<sup>2,6</sup>

## ВАЗОБРАЛ® – РАСПУТАЕТ КЛУБОК СОСУДИСТЫХ ПРОБЛЕМ

1. Babeau P., Serizet A. et al. Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mésylate de dihydroergokryptine et de caféine (Vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la sénescence // Sem Hop Paris. 1986. 62. № 16: 1137–1142.

2. Berthaux P. et al. Essai controle en double aveugle contre placebo du Vasobral en médecine ambulatoire // La vie Medicale. 1983. Janvier, 1.

3. Морозова С.В. Особенности медикаментозной терапии периферических коллеовестибулярных расстройств в возрастном аспекте // Справочник поликлинического врача. 2007. № 5.

4. Khalil R. et al. Psychometric investigation of the effects of Vasobral on structural memory factors // La vie Medicale. 1990. V. 6: 233–240.

5. Аведисова А.С. и др. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобралом // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 2.

6. Марченко И.В. Эффективность препарата Вазобрал у пожилых больных с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией // Новые лекарства и новости фармакотерапии. 2002. № 4. С. 19–22.

7. П.Р. Камчатнов. Результаты применения препарата Вазобрал у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. «Журнал неврологии и психиатрии», том 10; 2011, стр. 70–72.

8. О.С.Левин. Эффективность комбинированного препарата Вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. «Журнал неврологии и психиатрии», том 10; 2014, стр. 25–29.

9. Инструкция по медицинскому применению препарата Вазобрал, П N014499/02 от 28.10.2014.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



ООО «Къези Фармасьютикало»  
г. Москва, 127015, ул. Вятская, д. 27, корп. 13, 3 этаж  
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

# ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «ДИАМАНТ»

Диагноз хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) основывается на наличии сосудистых когнитивных расстройств (КР). Многие пациенты с диагнозом ХИГМ имеют другие неврологические или психические заболевания (первичные головные боли, вестибулопатии, тревожные и депрессивные расстройства), которые, к сожалению, не диагностируются. При ведении пациентов с ХИГМ ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета и других заболеваний. При выраженных сосудистых КР отмечена эффективность ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина. Обсуждаются вопросы применения Дивазы при ХИГМ, приводятся результаты наблюдательного многоцентрового исследования «ДИАМАНТ».

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистые когнитивные расстройства, профилактика инсульта, Диваза, исследование «ДИАМАНТ».

V.A. PARFENOV, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)  
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA. DIAMANT STUDY RESULTS

The diagnosis of chronic cerebral ischemia (CHI) is based on the presence of vascular cognitive disorders (CD). Many patients diagnosed with CHI have other neurological or mental illnesses (primary headaches, vestibulopathies, anxiety and depressive disorders), which, unfortunately, are not diagnosed. Prevention of stroke, which is based on the correction of risk factors (smoking, alcohol abuse, low physical activity, and obesity), the treatment of hypertension, diabetes and other diseases is of major importance in the management of patients with CHI. Inhibitors of central acetyl cholinesterase and akatinol memantine showed efficacy in the management of significant vascular CD. The article discusses the issues of use of Divaza for the management of CHI, provides the results of DIAMANT multicentre observational study.

**Keywords:** chronic cerebral ischemia, dyscirculatory encephalopathy, vascular cognitive disorders, stroke prevention, Divaza, DIAMANT study.

**Х**роническая ишемия головного мозга (ХИГМ) или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – один из наиболее распространенных неврологических диагнозов в нашей стране [1–3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра ДЭП не выделяется, ХИГМ представлена в рубрике «Другие цереброваскулярные заболевания». В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используются термины ХИГМ и ДЭП, но выделяются сосудистые когнитивные расстройства (КР), которые расцениваются как основное проявление хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) [4–6].

По данным аутопсии, диагноз «другие ЦВЗ» часто устанавливается как причина смерти в нашей стране. В других же странах, например в США, формулировка «другие ЦВЗ» редко используется в качестве причины смерти [7].

### ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ХИГМ

В настоящее время известны 93 фактора развития и прогрессирования КР, среди которых ведущую роль играет увеличение возраста и наследственная предрасположенность. Для профилактики КР важно, что 10 факторов

носят обратимый характер (табл.) [8]. Большинство модифицируемых факторов вызывают в большей степени сосудистые КР, чем болезнь Альцгеймера (БА) и другие нейродегенеративные заболевания, поэтому предупреждение сосудистых КР теоретически более реально, чем БА.

Между многими факторами риска существует взаимное влияние, приводящее к более значительному увеличению вероятности развития сосудистых КР; воздействие на факторы риска различными способами (рекомендации, обучение, увеличение физической и умственной активности, изменение в питании, лекарственные средства) позволяет снизить развитие и прогрессирование КР [9].

### ДИАГНОЗ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ХИГМ

Сосудистые КР по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют ДЭП/ХИГМ; по выраженности КР ДЭП/ХИГМ I стадии соответствуют легким сосудистым КР, ДЭП II стадии – умеренным сосудистым КР, ДЭП III стадии – выраженным сосудистым КР, или сосудистой деменции [2, 3].

Для сосудистых КР характерен «неамнестический» тип, который характеризуется относительной сохранностью памяти и преобладанием в клинической картине

**Таблица. Основные изменяемые факторы риска когнитивных нарушений (по Mische J.-P., 2016 [8] с изменениями)**

Старые факторы риска	Новые факторы риска
Артериальная гипертензия в среднем возрасте (35–64 года)	Фибрилляция предсердий
Сахарный диабет	Повышение содержания холестерина в крови (>6,5 ммоль/л)
Курение	Хроническая почечная недостаточность
Низкий уровень образования	
Низкая физическая активность (<30 мин ежедневно в течение 5 дней)	
Ожирение в среднем возрасте (индекс массы тела >30 кг/м <sup>2</sup> )	
Депрессия в среднем возрасте	

нарушений функций программирования и контроля или исполнительных функций (*англ.* executive functions) [10–12]. Характерны: 1) брадифрения (замедленность темпа когнитивных процессов), трудности концентрации внимания, отвлекаемость, повышенная утомляемость при умственной работе; 2) трудности переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертность, персеверации; 3) недостаточность когнитивного контроля, импульсивность при принятии решения, снижение критики, бестактность, асоциальное поведение; 4) нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, при этом пациент испытывает затруднения, когда нужно извлечь из памяти необходимую информацию, несмотря на ее сохранность; 5) зрительно-пространственные расстройства (обычно при значительной выраженности КР).

В настоящее время многие отечественные неврологи в качестве проявлений ДЭП/ХИГМ ведущее значение отводят КР [2, 3, 11, 12]. При таком подходе различия между сосудистыми КР и ДЭП/ХИГМ носят чисто формальный характер (разные названия проявлений хронического ЦВЗ). Псевдобульбарный синдром, амиостатический синдром, апраксия ходьбы, нарушения функции тазовых органов расцениваются как возможные проявления ДЭП II–III стадии и сосудистой деменции. Депрессивные и эмоциональные расстройства возможны на разных стадиях ДЭП и сосудистых КР.

Критерии диагноза ДЭП/ХИГМ предложены относительно давно, однако в последние годы не проведена их модернизация. Диагностические критерии сосудистых КР постоянно совершенствуются, последние критерии предложены в 2014 г. [6]. В качестве этиологии сосудистых КР выделяются: атеросклероз; сердечные, атеросклеротические и системные эмболии; артериолосклероз; липогиалиноз; амилоидная ангиопатия; инфекционные и неинфекционные васкулиты; венозные коллагенозы; дуральная или паренхиматозная артериовенозная фистула; наследственные ангиопатии (CADASIL, CARASIL); гигантоклеточный артериит; мешотчатые аневризмы; фибромаскулярная дисплазия, болезнь мойя-мойя; системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации; церебральный венозный тромбоз. В качестве патогенеза сосудистых КР выделяются: поражение крупных сосудов или атеро-

тромботическое заболевание (множественные инфаркты, инфаркт в стратегической для когнитивных функций области головного мозга); поражение мелких сосудов (множественные лакунарные инфаркты в белом веществе и/или подкорковых ядрах, ишемические изменения белого вещества головного мозга; расширение периваскулярных пространств, корковые микроинфаркты и микрокровоизлияния); кровоизлияние (внутримозговое кровоизлияние, корковые и подкорковые микрокровоизлияния, субарахноидальное кровоизлияние); гипоперфузия (гиппокампальный склероз, ламинарный корковый склероз).

В наиболее простом варианте диагноз сосудистых КР основывается на: 1) жалобах пациента и/или близких ему людей на нарушения когнитивных функций; 2) наличии КР по данным нейропсихологического тестирования и/или клинического обследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) наличии клинических, анамнестических, КТ- и МРТ-признаков ЦВЗ; 5) отсутствии данных, свидетельствующих о других заболеваниях, включая БА [5, 6].

## ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ

В нашей стране, с одной стороны, многие пациенты с диагнозом ДЭП/ХИГМ имеют другие неврологические или психические заболевания (первичные головные боли, вестибулопатии, тревожные и депрессивные расстройства), которые не диагностируются. С другой стороны, часто не выявляются не только начальные, но и выраженные проявления ДЭП/ХИГМ, например, многие пациенты пожилого возраста, страдающие артериальной гипертензией (АГ), не обращаются к врачам в связи с имеющимися расстройствами памяти и других когнитивных функций, считая их «нормальными возрастными изменениями», при этом нейропсихологическое исследование и данные МРТ головного мозга выявляют у этих пациентов типичные проявления сосудистых КР [2, 3].

По нашим данным, ошибочный диагноз имеют более половины пациентов, наблюдающихся с диагнозом ДЭП/ХИГМ; наиболее частой ошибкой служит трактовка головных болей (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) и эмоциональных расстройств как проявлений ДЭП/ХИГМ [2, 3, 13]. В настоящее время нет никаких оснований расценивать головную боль, вестибулярное головокружение как проявление хронического ЦВЗ. Чаще всего головная боль вызвана первичными головными болями (хроническая ежедневная головная боль, мигрень, головная боль напряжения, лекарственно-индуцированные головные боли); вестибулярное головокружение – доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера или вестибулярной мигренью. К сожалению, в нашей стране значительная часть пациентов, страдающих первичной головной болью и вестибулярным головокружением, ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ, не получая при этом адекватного лечения. Выявление первичной головной боли – истинной причины вестибулярного головокружения – и адекватное ее

лечение позволяют помочь многим пациентам, которые длительно и безуспешно лечатся от ДЭП или ХИГМ [3].

Чрезмерная диагностика ДЭП/ХИГМ во многом связана с тем, что не проводится как нейropsychологическое исследование, позволяющее диагностировать КР, так и отоневрологическое обследование (диагностика вестибулярных расстройств), специальный опрос на предмет выявления первичных головных болей, диагностика тревожных и/или депрессивных нарушений. КР в большинстве случаев вызваны БА или ее сочетанием с ЦВЗ и значительно реже имеют «чистый» сосудистый генез. В нашей стране редко диагностируется БА, большинство пациентов с БА наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ [2, 3, 13].

В части случаев у пациента с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) имеются сочетанные первичные головные боли, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и другие неврологические заболевания, и поводом обращения к неврологу служат эти расстройства, а не симптомы хронического ЦВЗ. В таких случаях необходимо лечение как хронического ЦВЗ, которое часто не беспокоит пациента, так и сочетанных заболеваний, обычно вызывающих обращение за консультацией. Улучшение состояния пациентов при адекватном лечении первичных головных болей, головокружения и/или первичных эмоциональных расстройств способно повысить приверженность пациента длительному (обычно постоянному) лечению хронического ЦВЗ, что позволяет предупредить развитие инсульта и прогрессирования КР.

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, ХИГМ

При ведении пациентов с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ, сахарного диабета и других заболеваний [2–6].

Массовая стратегия профилактики ЦВЗ заключается в достижении позитивных изменений у каждого человека в общей популяции посредством изменения образа жизни, отказа от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем), рационального питания, повышения физической активности, нормализации массы тела и артериального давления (АД). Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление людей, имеющих высокий риск развития инсульта и КР (АГ, фибрилляция предсердий и др.), с последующим проведением у них профилактических мероприятий.

Нормализация повышенного АД представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и сосудистых КР. В большинстве случаев требуется постоянный прием одного или нескольких антигипертензивных средств. Появление даже легких КР у пациентов с АГ требует более активных мероприятий по контролю АД и, видимо, более агрессивной антигипертензивной терапии, хотя при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, особенно у пациентов пожилого

возраста [14]. Эффективность антигипертензивной терапии в отношении предупреждения развития и прогрессирования КР наиболее выражена у пациентов среднего возраста; положительный эффект у пациентов с АГ, принимающих антигипертензивные средства, более значителен в случаях нормализации АД, которая отмечается только у части пациентов с АГ [15]. Нормализация АД на фоне антигипертензивной терапии рассценивается как наиболее обоснованная лекарственная стратегия для профилактики всех типов деменции, включая БА [16].

В качестве антитромботической терапии пациенту с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) рекомендуются антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, комбинация дипиридамола замедленного высвобождения с ацетилсалициловой кислотой), если патогенез ишемического поражения мозга не связан с кардиальной эмболией [2, 5, 17]. В тех случаях, когда в патогенезе сосудистых ишемических расстройств установлена кардиальная эмболия церебральных артерий, показаны антикоагулянты – варфарин, а при неклапанной фибрилляции предсердий – и новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Использование новых пероральных антикоагулянтов ассоциируется с более низкой вероятностью развития деменции, чем лечение варфарином [18].

Пациентам с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) рекомендуется прием статинов с целью снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) до 1,8–2,5 ммоль/л, если они перенесли ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), имеют существенный атеросклеротический стеноз внечерепных и внутричерепных артерий, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, высокий уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови или другие показания к назначению статинов [3, 5]. Систематический обзор исследований, посвященных влиянию статинов на развитие деменции, позволяет предположить, что применение статинов в среднем возрасте снижает риск развития деменции в пожилом возрасте [19].

В тех случаях, когда у пациента с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) обнаруживается бессимптомный стеноз сонной артерии или других прецеребральных или церебральных артерий, рекомендуется консервативное лечение – применение антитромбоцитарных средств, статинов и антигипертензивных средств, если необходимо снижение повышенного АД. Небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ишемического инсульта на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний (инфаркта миокарда и др.), рекомендуется каротидная эндартерэктомия или стентирование при низкой частоте (<3%) осложнений (инсульт, смерть) у хирурга [20]. В тех случаях, когда пациент с сосудистыми КР переносит ТИА или неинвалидизирующий ишемический инсульт и у него обнаруживается выраженный стеноз (сужение 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне вовлеченного в патологический процесс полушария, рекомендуется каротидная эндартерэктомия или стентирование в ранние сроки (лучше в первые 2 недели) [7].

В тех случаях, когда у пациентов с сосудистыми КР выявляется депрессия, показана образовательная программа, во многих случаях рекомендуется фармакотерапия (преимущественно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и психотерапия; лечение депрессии может быть эффективно в отношении улучшения когнитивных функций [1]. При выраженной депрессии необходима консультация психиатра. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут как уменьшить проявления депрессии, так и улучшить когнитивные функции у пациентов с сосудистой депрессией, однако их применение связано с риском побочных эффектов в виде желудочно-кишечных кровотечений, сердечных аритмий [21]. При сосудистой депрессии можно использовать когнитивно-поведенческую и другие виды психотерапии, однако их эффективность недостаточно изучена [22].

При выраженных сосудистых КР (сосудистой деменции) используются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов акатинола мемантин [23]. На стадии умеренной или выраженной деменции возможна комбинация ингибитора центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина. На фоне терапии часто отмечается улучшение памяти, внимания, интеллектуальных операций и поведения, в части случаев – улучшение показателей ежедневной активности пациентов. Наилучший эффект эти лекарственные средства оказывают при наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса (смешанная сосудисто-дегенеративная деменция) [23].

Для улучшения когнитивных функций у пациентов с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) отмечена эффективность еще некоторых лекарственных средств: стандартизованного экстракта гинкго билоба, цитиколина, церебролизина, винпоцетина, актовегина, нафтидрофурила, холина альфосцерата, нимодипина, ницерголина, пентоксифиллина. Однако эти средства не рекомендуются в современных зарубежных руководствах по ведению пациентов с сосудистыми КР вследствие отсутствия существенного влияния на течение и прогноз ЦВЗ [4–6].

## ПРОГРАММА «ДИАМАНТ»

В настоящее время в нашей стране у пациентов с диагнозом ХИГМ широко используется препарат Диваза, компоненты которого – антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе и к мозгоспецифическому белку S100. Нейропротекторная и нейротрофическая активность Дивазы, проявляющаяся в виде восстановления морфологических свойств нейронов, роста длины аксонов и уменьшения очага в зоне некроза, уменьшения процессов перекисного окисления липидов, улучшения церебрального кровотока и микроциркуляции, отмечена в экспериментальных исследованиях [24, 25]. У пациентов с диагнозом ХИГМ пожилого и старческого возраста терапия Дивазой сопровождалась улучшением когнитивных функций и самочувствия, повышением показателя качества жизни [26].

В наблюдательной программе «ДИАМАНТ» эффективность препарата Диваза оценивалась у 2583 пациентов из

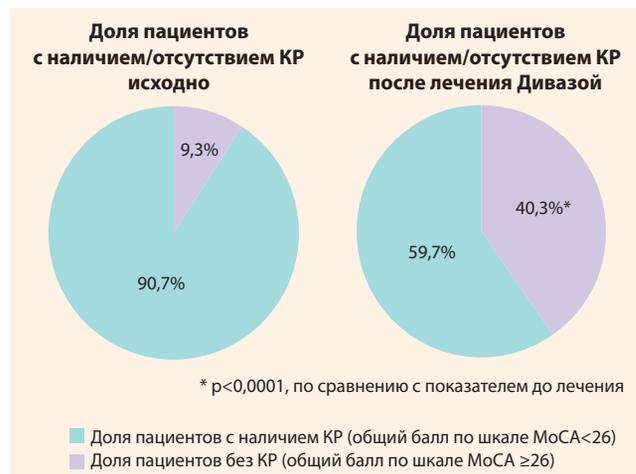
30 городов РФ с диагнозом ХИГМ. Когнитивные функции оценивались по Монреальской шкале (MoCA) до начала терапии Дивазой и через 3 месяца после начала лечения. У 428 пациентов в возрасте от 42 до 90 лет (средний возраст  $65,3 \pm 8,89$  лет, 63,3% женщины) результаты наблюдения были проанализированы в отношении эффективности и безопасности (у остальных пациентов только в отношении безопасности лечения). Препарат Диваза назначался по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 12 недель.

Оценка когнитивных функций с помощью MoCA выявила наличие КР (менее 26 баллов по MoCA) у 90,7% пациентов. Терапия Дивазой способствовала статистически значимому повышению среднего балла по шкале MoCA, через 3 месяца лечения он достиг  $23,99 \pm 4,21$  балла (прирост +4,4 балла) (логистическая регрессия,  $p < 0,0001$ ). При более низком значении исходного балла наблюдалась лучшая динамика по шкале MoCA. Исходно отсутствие КР (менее 26 баллов по шкале MoCA) было отмечено у 9,3% пациентов. Через 3 месяца терапии Дивазой количество пациентов, имеющих нормальные показатели по MoCA (26 и более баллов), увеличилось до 41,3% ( $p < 0,0001$ , *рис.*).

Клиническая эффективность 3-месячного курса терапии Дивазой в 29,2% случаях была оценена врачами как «значительное улучшение», в 59,2% – как «улучшение». Пациенты оценивали результаты лечения в виде оценок «отлично» – в 26,0%, «хорошо» – в 63,6%. Средняя продолжительность терапии составила  $84,57 \pm 12,2$  дней, при этом 78,9% пациентов использовали от 4 до 7 упаковок Дивазы, что можно охарактеризовать как высокую приверженность к проводимой терапии.

В целом программа «ДИАМАНТ» демонстрирует высокую терапевтическую эффективность Дивазы в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с ХИГМ. Применение Дивазы в течение 3 месяцев способствовало повышению среднего балла по шкале MoCA на 4,4 балла и восстановлению нормальных когнитивных функций у 40,3% пациентов. За весь период лечения отмечено всего 15 нежелательных явлений легкой и средней степени тяжести; в 3 случаях прием препарата Диваза был прекра-

**Рисунок.** Доли пациентов с наличием (менее 26 баллов по MoCa) или отсутствием КР до и после лечения Дивазой



щен, в 4 случаях применялись противоаллергические препараты, в одном случае – Бетасерк, остальные нежелательные явления разрешились самостоятельно. Ограничение данного исследования – отсутствие двойного слепого плацебо-контроля Дивазы, что предполагает целесообразность проведения рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Дивазы при сосудистых КР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КР – одна из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста: в настоящее время 25–35 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции [27]. Число боль-

ных деменцией может увеличиться в 2 раза к 2030 г. и в 3 раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КР расценивается как приоритетная проблема здравоохранения [27].

В целом ранняя диагностика и эффективное лечение сосудистых КР (ДЭП/ХИГМ) приобретают все большее значение, поскольку своевременное проведение адекватных лечебных мероприятий способно замедлить прогрессирование заболевания и его отдельных проявлений и привести к существенному снижению частоты церебральных осложнений в виде инсульта и деменции. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 180 с./ Gusev EI, Bogolepova AN. Cognitive disorders in cerebrovascular diseases. Moscow: MEDPRESS-INFORM, 2013. 180 p.
2. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. 224 с. /Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. Cognitive disorders. M., Remedium, 2014. 224 p.
3. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 128 с. /Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. M., IMA-PRESS, 2017. 128 p.
4. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2<sup>nd</sup> ed. Edited by O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al. London; N.Y.: Martin Dunitz, 2004.
5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 2672-713.
6. Sachdev P, Kalara R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(3): 206-18.
7. Самородская И.В., Андреев Е.М., Заратьянц О.В. и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2017, 9(1): 15-24. /Samorodskaya IV, Andreev EM, Zaratyants OV et al. Mortality rates for cerebrovascular diseases in patients older than 50 years over a 15-year period in Russia and the United States. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya i Psihosomatika*, 2017, 9 (1): 15-24.
8. Miche J-P. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? *Korean J Fam Med*, 2016, 37(5): 263-6.
9. Andrieu S, Coley N, Lovestone S, et al. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 926-44.
10. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*, 2001, 6(3): 10-19. /Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive disorders. *Nevrologicheskiy Zhurnal*, 2001, 6 (3): 10-19.
11. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*, 2007, 12(5): 45-50. /Preobrazhenskaya IS, Yakhno N.N. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskiy Zhurnal*, 2007, 12 (5): 45-50.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Москва: Медпресс-информ, 2011. /Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. Dementia. Moscow: Medpress-inform, 2011.
13. Неверовский Д.В., Случевская С.Ф., Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*, 2013, 5(2): 38-42. /Neverovskiy DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of discirculatory encephalopathy in outpatient practice. 2013 *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya i Psihosomatika*, 2013, 5 (2): 38-42.
14. Peng J, Lu F, Wang Z, et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15: 904-10.
15. Spinelli C, de Caro MF, Schirosi G, et al. Impaired cognitive executive dysfunction in adult treated hypertensives with a confirmed diagnosis of poorly controlled blood pressure. *Int J Med Sci*, 2014, 11: 771-8.
16. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 229-50.
17. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
18. Jacobs V, May HT, Bair TL, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2016, 118(2): 210-14.
19. Shinohara M, Sato N, Shimamura M, et al. Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 71.
20. De Waard DD, Morris D, De Borst GJ, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis: who should be screened, who should be treated and how should we treat them? *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2017, 58(1): 3-12.
21. Carta MG, Pala AN, Finco G, et al. Depression and cerebrovascular disease: Could vortioxetine represent a valid treatment option. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2015, 11: 144-9.
22. Koenig AM, Butters MA. Cognition in late life depression treatment considerations. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2014, 1(1): 1-14.
23. Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(Suppl 1): S5.
24. Танаева К.К., Дугина Ю.Л., Качаева Е.В., Эпштейн О.И. Перспективы применения препарата диваза в патогенетической терапии хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 114(9): 94-8. /Tanaeva KK, Dugina YuL, Kachaeva EV, Epstein OI. Prospects for the use of divaza in the pathogenetic therapy of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2014, 114 (9): 94-8.
25. Ганина К.К., Дугина Ю.Л., Жавберт Е.С., Эртузун И.А., Эпштейн О.И., Мухин В.Н., Абдурасулова И.Н. Антиамнестическое действие дивазы и ее компонентов на модели β-амилоидной амнезии у крыс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(9): 69-74. /Ganina KK, Dugina YuL, Zhavbert ES, Ertuzun IA, Epshtein OI, Mukhin VN, Abdurasulova IN. Antiamnestic effects of divaza and its components on the β-amyloid amnesia models in rats. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2016, 116 (9): 69-74.
26. Парфенов В.А., Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Густов А.В., Глушков К.С., Доронина О.Б. Результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности применения препарата диваза при астенических и легких или умеренных когнитивных расстройствах в пожилом и старческом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2017, 117(9): 43-50. /Parfenov VA, Kamchatnov PR, Vorobyeva OV, Gustov AV, Glushkov KS, Doronina OB. The multicenter study of the efficacy and safety of divas in asthenic and mild or moderate cognitive disorders in the elderly and senile. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2017, 117 (9): 43-50.
27. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2012.

# ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат  
с антиоксидантными свойствами  
для лечения хронических нарушений  
мозгового кровообращения

молодость мозга



активная жизнь



- ▲ улучшает память, внимание
- ▲ устраняет проявления астении
- ▲ улучшает мозговой кровоток
- ▲ нейтрализует свободные радикалы



РУ ЛСР-006646/10-090710  
www.materiamedica.ru  
на правах рекламы

**схема приема:**  
**2 таблетки**  
**3 раза в день**  
**в течение 3 месяцев**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Д.Р. ХАСАНОВА<sup>1,2</sup>, Т.В. ДАНИЛОВА<sup>1,2</sup>, Т.В. ДЁМИН<sup>1</sup>, К.С. КННИ<sup>1</sup>, Л.В. ГАЙФУТДИНОВА<sup>1</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России<sup>2</sup> Межрегиональный клинично-диагностический центр, Казань

# ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ЦЕЛЛЕКС НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И РЕЧЕВЫХ ФУНКЦИЙ

## В РАННЕЙ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

В статье представлены результаты оценки влияния препарата Целлекс на динамику регресса неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта у пациентов с двигательными и афатическими нарушениями. Обследовано 40 пациентов в возрасте от 47 до 84 лет, из них 24 женщины и 16 мужчин, в остром периоде ишемического инсульта с развитием в результате инсульта двигательных и афатических нарушений. Отмечена эффективность раннего применения препарата Целлекс в комплексной терапии пациентов в остром периоде ишемического инсульта с афатическими и двигательными нарушениями. Препарат способствует повышению эффективности логопедических занятий, немедикаментозных методов восстановления движений, тем самым повышая реабилитационный потенциал.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, нейропротекция, Целлекс, речевые нарушения, двигательные нарушения, реабилитационный потенциал.

D.P. KHASANOVA<sup>1,2</sup>, T.V. DANILOVA<sup>1,2</sup>, T.V. DEMIN<sup>1</sup>, K.S. KNNI<sup>1</sup>, L.V. GAIFUTDINOVA<sup>1</sup><sup>1</sup> Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia<sup>2</sup> Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan

### THE EFFECT OF CELLEX ON THE RECOVERY OF MOTOR AND SPEECH FUNCTIONS DURING EARLY NEUROREHABILITATION OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

The results of the evaluation of a cellex drug effect on dynamics of a neurologic deficit regression in an acute ischemic stroke in patients with movement disorders and aphathic disorders are presented. 40 patients aged from 47 to 84 years, including 24 women and 16 men, in acute ischemic stroke with the development of motor and aphathic disorders were examined. Based on the results of the study, it was concluded that the early use of the drug cellex in complex therapy in the treatment of patients in the acute period of ischemic stroke with aphathic and motor disorders is effective. The drug helps to increase the effectiveness of logopedic exercises, non-drug methods of motor function recovery, thereby increasing the rehabilitation potential.

**Keywords:** ischemic stroke, neuroprotection, cellex, aphathic disorders, motor disorders, rehabilitation potential.

Острые нарушения мозгового кровообращения занимают одно из лидирующих положений в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации взрослого населения [1]. Заболеваемость инсультом составляет в разных странах мира от 1,3 до 7,4 случаев на 1000 населения в год. Из них 75–80% составляют пациенты с ишемическим инсультом [2]. По данным регистра инсульта Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», около трети пациентов с инсультом вследствие очагового поражения головного мозга страдают речевыми нарушениями – афазией (35,9%) или дизартрией (13,4%). В случае выраженного речевого дефекта у пациента нарушается не только воспроизведение, но также и понимание речи, что усугубляет его социальную адаптацию, осложняет процесс реабилитации, и это придает данной проблеме особую актуальность [3–6]. Наиболее частая причина инвалидизации при инсульте – двигательные нарушения, в первую очередь гемипарез (развивается в 80–90% наблюдений) [7–9].

Многие экспериментальные исследования с ранним применением нейропротективной терапии показали ее

эффективность в восстановлении неврологических функций у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. При этом, несмотря на значительное число изучаемых препаратов, нейропротективной программы, продемонстрировавшей в клинических исследованиях достоверное улучшение исхода заболевания, не выявлено. Однако понимание патобиохимического процесса ишемии дает теоретическое обоснование и надежды на эффективность нейропротекции. Поэтому поиск адекватных лекарственных средств метаболической защиты нейронов и их окружения со стимуляцией нейропластичности остается одной из важнейших стратегических задач, в связи с чем любые экспериментальные и клинические исследования препаратов с мультимодальным метаболическим действием, понимая единство основных биологических процессов (нейропротекция, нейрогенерация и нейропластичность), имеют высокую актуальность.

Одним из таких препаратов, применение которого возможно у пациентов с ишемическим инсультом, является Целлекс («ФАРМ-СИНТЕЗ» АО, Россия), представляющий собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс

фетальной ткани сельскохозяйственных животных. Препарат прошел клиническую апробацию и официально зарегистрирован в качестве лекарственного средства для лечения пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания в составе комплексной терапии. Основные клинические эффекты Целлекса связывают с нормализацией мозгового кровоснабжения и белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров (в частности, возбуждающих аминокислот) и нейромедиаторов, а также с активацией процессов нейрогенерации и нейрорепарации. Целлекс обладает прямым нейрорепаративным действием на нейрональный и глиальный клеточные пулы нервной ткани, что было доказано доклиническими исследованиями в экспериментах на моделях острого ишемического повреждения мозга методом фотоиндуцированного тромбоза у лабораторных животных, на клеточных культурах нейронов мозжечка в модели глутаматной токсичности, а также на моделях глобальной преходящей и неполной гипоксии мозга [10]. В экспериментальных условиях было показано, что нейропротективное действие Целлекса связано с наличием в его составе сигнальных молекул, приводящих к конкурентному ингибированию сигналов к апоптозу, которое обеспечивает сохранение нейронов в зоне пенумбры, торможению местной воспалительной реакции и уменьшению отека, а также восстановлению локального кровотока ишемизированной зоны с ее реперфузией, превосходящей уровень до ишемии [11]. В экспериментальных исследованиях выявлено тканеспецифическое и системное репаративное действие препарата с восстановлением регенеративного и репаративного потенциала клеток мозга, активацией процессов нейропластичности и синаптогенеза жизнеспособных нейронов. Следствием первичного нейропротективного действия Целлекса становится уменьшение очага некроза мозговой ткани за счет прерывания процесса апоптоза в зоне пенумбры [12]. На фоне терапии Целлексом регистрировалось уменьшение выраженности перифокального отека в зоне пенумбры [12].

**Основные клинические эффекты Целлекса связывают с нормализацией мозгового кровоснабжения и белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров (в частности, возбуждающих аминокислот) и нейромедиаторов, а также с активацией процессов нейрогенерации и нейрорепарации**

Проведенные ранее пилотные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали влияние Целлекса при лечении пациентов в остром периоде инсульта на достоверное снижение баллов по шкале тяжести инсульта (NIHSS), а также на восстановление речи, оцениваемой по шкале «Опросник речи», что открывает перспективы его применения в urgentной сосудистой неврологии и на первом этапе реабилитации [12, 13].

Кроме того, были получены данные о наличии фармакоэкономической эффективности сочетания Целлекса и базисной терапии при острых нарушениях мозгового кровообращения [14].

В связи с вышеизложенным нами было проведено пилотное исследование с целью оценки влияния препарата Целлекс на динамику регресса неврологического дефицита в остром периоде ишемического инсульта у пациентов с двигательными и афатическими нарушениями.

Комплексно обследовано 40 пациентов в возрасте от 47 до 84 лет ( $66,9 \pm 18,6$ ), из них 24 женщины и 16 мужчин, в остром периоде ишемического инсульта ( $22 \pm 4,6$  ч от появления первых клинических симптомов) с развитием в результате инсульта двигательных (100%) и афатических нарушений (100%).

Обследование проводилось в условиях регионального головного сосудистого центра на базе Межрегионального клинко-диагностического центра (г. Казань). Диагноз инсульта, патогенетический подтип инсульта, локализация острого сосудистого поражения устанавливались согласно критериям регистра инсульта Национальной ассоциации по борьбе с инсультом и классификации патогенетических подтипов ишемического инсульта TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [15, 16]. Всем пациентам на диагностическом этапе проводились визуализация структур головного мозга с помощью рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, исследование артерии каротидного и вертебробазилярного бассейна при помощи дуплексного эстракраниального и транскраниального исследования сосудов головного мозга, кардиологическое обследование с обязательным проведением электрокардиографии и эхокардиоскопии. Неврологический осмотр проводился по общепринятой методике. Для объективизации выраженности неврологических нарушений и динамики неврологического статуса у пациентов с ишемическим инсультом использовалась шкала NIHSS (шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США). Для уточнения силы различных мышечных групп применялась шкала оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований. Уровень функциональной независимости пациентов, а также эффективность реабилитационных мероприятий оценивали по модифицированной шкале Рэнкин. Речевые расстройства изучали при помощи шкалы оценки степени выраженности речевых нарушений Вассермана (отражающей состояние спонтанной и диалогической речи, повествовательной (монологической) речи, способность составления рассказа по сюжетной картинке, наличие аграмматизмов, возможности отраженной речи (повторения), повторения речевых рядов (серии слогов, слов, простых и сложных предложений), называния, произношения речевых звуков, наличие усилий, напряжения в речи, запинаний, дезавтоматизации речи, анализ темпа речи, просодий (интонация, ритм высказывания, ударение, мелодика речи), вербальных и литеральных парафазий, понимания ситуативной речи и словесных значений, отношения к дефекту речи, чтения вслух и про себя, чтения букв, списывания, письма букв

под диктовку, письма самостоятельного и под диктовку). Оценка по данным шкалам проводилась в первые 24 часа от момента госпитализации и на 10-е сутки стационарного лечения.

В зависимости от получаемой терапии пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 20 пациентов в возрасте от 50 до 84 лет ( $68,5 \pm 17,4$ ), госпитализированные в среднем через  $20,8 \pm 3,6$  ч от появления первых клинических симптомов, группа сравнения также включала 20 пациентов в возрасте от 47 до 78 лет ( $63,6 \pm 17,2$ ), поступивших в стационар в среднем через  $22,3 \pm 4,3$  ч от развития инсульта.

Всем пациентам проводилась стандартная медикаментозная терапия и ранняя нейрореабилитация, включавшая базисную терапию, согласно действующему федеральному стандарту оказания медицинской помощи больным с инсультом, а также 25%-ный раствор магния сульфата 10,0, вводимый внутривенно капельно 2 раза в сутки. Наряду с этим, всем пациентам проводились реабилитационные мероприятия, занятия с логопедом. Пациентам основной группы, помимо перечисленных медикаментозных и немедикаментозных мероприятий, вводился препарат Целлекс подкожно в дозе 0,1 мг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Первая инъекция препарата выполнялась в течение первого часа от момента госпитализации пациента в стационар.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программ Microsoft Excel, Statistica (v 11.0), пакетов ANOVA. Достоверность различий оценивали на уровне значимости, равной 0,05.

Пациенты обеих исследуемых групп до заболевания имели по шкале Рэнкин оценку 0 баллов. Все пациенты, включенные в исследование, правши. Соответственно, и основную группу, и группу сравнения составили больные с ишемическим инсультом в левом каротидном бассейне.

Атеротромботический патогенетический подтип инсульта имели 40% пациентов основной группы со стенозированием магистральных артерий головы в среднем  $62,6 \pm 14,8\%$  и 30% больных группы сравнения со стенозом каротидных артерий в среднем  $60,5 \pm 10,8\%$  ( $p > 0,05$ ). Кардиоэмболический подтип инсульта в основной группе был диагностирован в 60% наблюдений, в группе сравнения – в 70% ( $p > 0,05$ ). Пациенты обеих исследуемых групп с кардиоэмболическим подтипом инсульта страдали постоянной формой фибрилляции предсердий, но при этом среди больных группы сравнения фибрилляция предсердий была неклапанной в 100% наблюдений, а среди пациентов, получавших лечение Целлексом, у 83% фибрилляция предсердий была неклапанной, а у 17% – клапанной (протезирование митрального клапана).

У всех включенных в исследование пациентов речевые нарушения были представлены разными вариантами афазий. При этом вариант акустико-мнестической афазии был диагностирован у 50% больных основной группы (в 20% он сочетался с явлениями семантической афазии) и у 40% пациентов группы сравнения (в 15% – в сочетании с семантической афазией). В 20% наблюдений основной группы было сочетание афферентной моторной и акусти-

ко-гностической афазии, в группе сравнения подобное сочетание наблюдалось у 30% больных. Равное число пациентов (по 30%) в обеих исследуемых группах имели эфферентную моторную афазию.

Исходный неврологический дефицит по шкале NIHSS в первые 24 часа от момента госпитализации в группе пациентов, получавших лечение Целлексом, составил  $10,3 \pm 3,1$  балла, а в группе сравнения –  $11,3 \pm 2,7$  балла и не имел статистически достоверных отличий.

По шкале оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований на момент госпитализации снижение силы в паретичных конечностях у пациентов основной группы в среднем было зафиксировано до  $3,1 \pm 0,76$  балла, в группе сравнения – до  $3,25 \pm 0,85$  балла, без статистически достоверно значимой разницы.

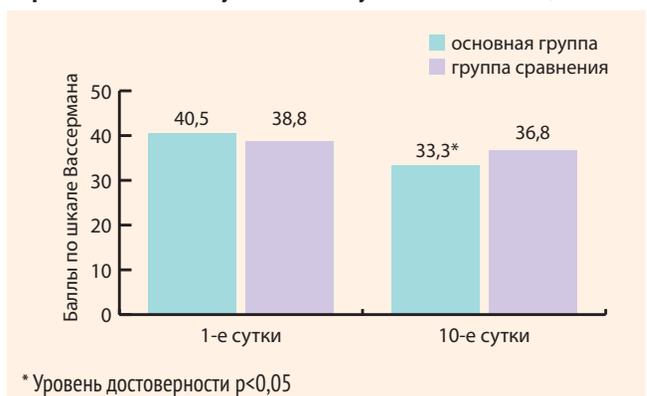
На момент госпитализации все пациенты имели по модифицированной шкале Рэнкин 4 балла.

Таким образом, основная группа и группа сравнения до начала лечения были сопоставимы по возрасту, пораженному сосудистому бассейну, времени от момента развития инсульта, тяжести инсульта согласно шкале NIHSS, степени выраженности речевых нарушений, а также по шкале Рэнкин.

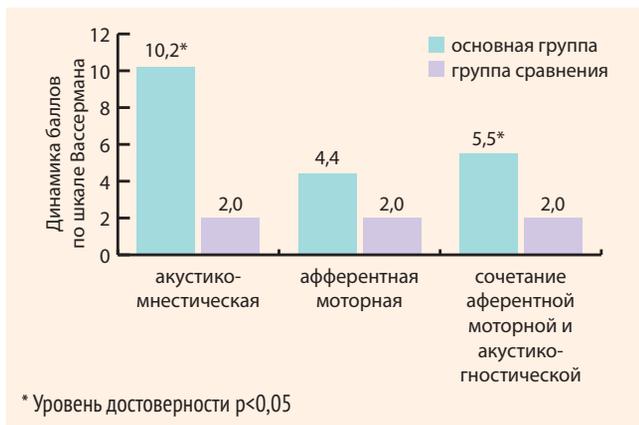
На фоне комплексного лечения в обеих группах к 10-му дню отмечался частичный регресс неврологического дефицита, однако были выявлены различия между группами.

В основной группе среднее значение по шкале Вассермана в первые сутки госпитализации составило  $40,5 \pm 2,5$  баллов, в группе сравнения –  $38,8 \pm 2,97$  баллов (то есть все пациенты имели афатические нарушения умеренной степени тяжести). У пациентов, получавших лечение Целлексом, к 10-м суткам среднее значение по шкале Вассермана составило  $33,3 \pm 3,3$  балла (то есть показатели улучшились на 20% от исходных данных), при этом у больных с акустико-мнестическим типом афазии данный показатель уменьшился на 10,2 балла от исходного, у пациентов эфферентной моторной афазией – на 4,4 балла, с сочетанием афферентной моторной и акустико-гностической афазией – на 5,5 балла. В группе сравнения

**Рисунок 1.** Оценка речевой функции по шкале Вассермана в динамике в основной группе и группе сравнения на 1-е сутки и 10-е сутки госпитализации



**Рисунок 2. Оценка динамики восстановления речевой функции по шкале Вассермана в зависимости от варианта афазии в основной группе к 10-м суткам лечения**



к 10-м суткам среднее значение по шкале Вассермана составило  $36,8 \pm 3,0$  балла (от исходных данных показатели улучшились на 5%), в данной группе различий в динамике улучшений показателей разных вариантов афазий не выявлено. Таким образом, обнаружено статистически достоверное улучшение речи у пациентов основной группы (динамика регресса афатических нарушений в сравниваемых группах по шкале Вассермана составила 7,5 и 2,0 балла,  $p < 0,05$ ) (рис. 1, 2).

Оценка в динамике неврологического статуса на 10-е сутки госпитализации продемонстрировала уменьшение баллов по шкале NIHSS в основной группе с  $10,3 \pm 3,1$  до  $5,6 \pm 1,8$  (в среднем на 46% от исходного уровня), преимущественно за счет снижения баллов в пунктах шкалы «ответы на вопросы» (в 100% наблюдений), «нарушение функции лицевого нерва» (в 75%), «движения в конечностях» (в 87%), «афазия» (в 100%). В группе сравнения также зафиксировано снижение баллов по шкале NIHSS с  $11,3 \pm 2,7$  до  $7,4 \pm 3,1$  (в среднем на 35% от исходных баллов), но статистически менее значимое по сравнению с основной группой ( $p < 0,05$ ) и с преимущественным уменьшением баллов за счет «нарушения функции лицевого нерва» (в 85% наблюдений), «движения в конечностях» (в 76%) (рис. 3).

По шкале оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований у пациентов основной группы сила в паретичных конечностях выросла в среднем с  $3,1 \pm 0,76$  до  $4,6 \pm 0,47$  балла, в группе сравнения – с  $3,25 \pm 0,85$  до  $4,07 \pm 0,53$  балла ( $p < 0,05$ ).

При анализе динамики функциональной независимости пациентов по модифицированной шкале Рэнкин к 10-му дню госпитализации обнаружено достоверно значимое уменьшение показателей от исходного уровня «4 балла» у больных основной группы по сравнению с пациентами группы сравнения (соответственно, до 1,8 и 2,6 балла,  $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Была отмечена хорошая переносимость препарата, на фоне терапии не было зарегистрировано побочных эффектов. Кроме того, не выявлено лекарственных взаимодействий с другими применяемыми в данном исследова-

# ЦЕЛЛЕКС®

НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ВОССТАНАВЛИВАЮТСЯ!

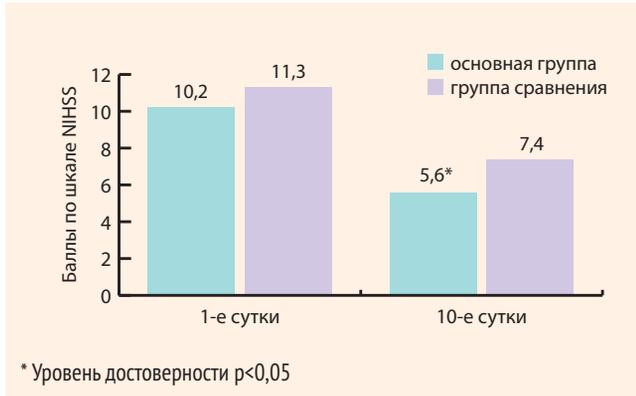
**Что бы назначили Вы, если бы инсульт случился с Вашими близкими?**

**ВИДИМАЯ ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ УЖЕ ЧЕРЕЗ 5 ДНЕЙ\***

Патент на изобретение №2428196.  
 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 сентября 2011г. Срок действия патента истекает 01 июля 2030 г.  
 АО «Фарм-Синтез»  
 121357, г. Москва, ул. Верейская, д. 29, стр. 134,  
 тел.: (495) 796-94-33, факс: (495) 796-94-34, e-mail: info@pharm-sintez.ru  
 \*Инструкция  
 РУ ЛПН-001595 от 20.12.2011

[www.pharm-sintez.ru](http://www.pharm-sintez.ru)

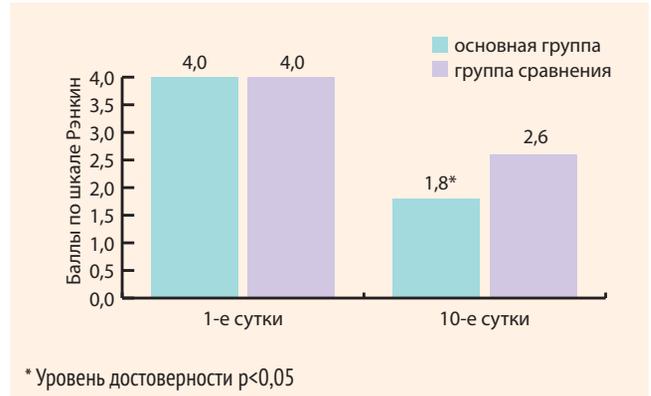
**Рисунок 3.** Оценка тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS в основной группе и группе сравнения на 1-е сутки и 10-е сутки госпитализации



нии для лечения пациентов лекарственными средствами. Возможно, это может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов и требует дальнейшего изучения.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют констатировать эффективность и безопасность применения препарата Целлекс в остром периоде ишемического инсульта. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [10, 17, 18]. В нашей работе применение препарата Целлекс в остром периоде ишемического инсульта привело к достоверно значимому регрессу неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта (NIHSS) относительно группы сравнения (разница улучшения симптоматики по сравнению с исходным уровнем между группами составила 11%). При этом отмечено улучшение как двигательной функции по шестибальной шкале мышечной силы, так и речевой функции, что подтверждается фактом уменьшения баллов по шкале речевых нарушений в основной группе на 15% больше по сравнению с группой пациентов без введения препарата Целлекс, а также уменьшением баллов по шкале NIHSS за счет пунктов «ответы на вопросы» и «афазии». В проведенном ранее двойном плацебо-контролируемом рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании эффективности препарата Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу также было зарегистрировано снижение балла по шкале инсульта (NIHSS) в основной группе более чем на 10% в сравнении с группой контроля, восстановление речи по шкале «Опросник речи» (исследователь зарегистрировала прирост баллов более чем на 15% в сравнении с группой контроля) [19]. Кроме того, в нашем исследовании была показана преимущественная эффективность применения препарата Целлекс у пациентов с акустико-мнестическим типом афазии. В то же время в работе С.В. Котова и соавт. (2017) была продемонстрирована эффективность терапии Целлексом в отношении семантической афазии [20]. В нашем исследовании объективно оценить влияние препарата на семантическую афазию было затруднительно в связи с небольшим числом обследованных с данной формой афазии и

**Рисунок 4.** Оценка функциональной независимости по шкале Рэнкин в основной группе и группе сравнения на 1-е сутки и 10-е сутки госпитализации



сочетанием ее с акустико-мнестическими афатическими нарушениями. Данные о более полном восстановлении двигательных функций в виде уменьшения выраженности пареза, а также улучшении когнитивных функций при применении Целкса в комплексной терапии пациентов, перенесших инсульт, получили в результате открытого многоцентрового сравнительного исследования Н.В. Пизова и соавт. (2014) [10]. В данном исследовании также были отмечены достоверно лучшие исходы в отношении регресса зрительных и чувствительных расстройств, что не наблюдалось нами, однако такие отличия, вероятно, обусловлены меньшей выборкой нашего исследования и требуют дальнейшего изучения. Тем более что достоверно лучшее течение реабилитационного процесса с регрессом двигательных, зрительных, речевых и когнитивных расстройств в группе больных, принимавших Целлекс ( $n = 240$ ), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ( $n = 240$ ), на фоне базовой терапии указано и в публикации Г.Н. Бельской и соавт. [21]. О достоверной положительной динамике клинического балла по NIHSS, снижении уровня инвалидизации пациентов свидетельствует и анализ исследования, проведенного А.В. Коваленко и М.Н. Сафроновой (2015), что позволило авторам сделать вывод о подтверждении наличия у препарата Целлекс нейропротективного действия [17]. Положительное влияние Целкса на восстановление преимущественно моторных функций у пациентов в остром периоде ишемического инсульта наблюдали И.А. Гапоненко и соавт. (2018) [22]. Данными авторами, так же как и нами, были отмечены более выраженные позитивные изменения в оценке инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов, получавших лечение Целлексом относительно пациентов, к которым применялась только базовая терапия.

В нашем исследовании Целлекс назначался в течение первых суток от развития симптомов инсульта и в течение первого часа от момента госпитализации пациента в стационар. В ряде работ была подчеркнута большая эффективность терапии в отношении регресса неврологической симптоматики именно при раннем назначении препарата [18, 19, 23].

На основании ряда ранее проведенных исследований, а также с учетом полученных нами результатов можно сделать вывод об эффективности препарата Целлекс при лечении пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Восстановление речевых нарушений и регресс неврологического дефицита в целом благоприятно влияют на эффективность реабилитации, что подтверждается уменьшением количества баллов по шкале Рэнкин. Учитывая фармакологические свойства Целлкса, эффективность препарата в восстановлении речевых и двигательных функций обусловлена в первую очередь его нейротрофическим действием, а именно

способностью активизировать нейрорепаративные процессы.

Таким образом, использование препарата Целлекс в комплексной терапии в остром периоде ишемического инсульта у пациентов с афатическими и двигательными нарушениями способствует повышению эффективности логопедических занятий, немедикаментозных методов восстановления движений, тем самым повышая реабилитационный потенциал.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М., 2007. / Zdravoohranenie v Rossii. Statisticheskij sbornik Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki (Rosstat). M., 2007.
2. Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. *Журнал Гордненского государственного медицинского университета*, 2014, 3: 17-20. / Yarosh A.S., Pirogova L.A., Filina N.A. Current status of the problem of acute disorders of cerebral circulation. *Zhurnal Gordnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 2014, 3: 17-20.
3. Здравоохранение в России. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М., 2007. / Zdravoohranenie v Rossii. Statistical collection of the Federal State Statistics Service (Rosstat). M., 2007.
4. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015, 440 с. / Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases. M.: MEDpress-inform, 2015, 440.
5. Смирнов М.В., Усанова Т.А., Фирсов А.А. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский Альманах*, 2013, 1(25): 114-11. / Smirnov M.V., Usanova T.A., Firsov A.A. Speech disorders in the acute period of ischemic stroke. *Zhurnal Medicinskij Al'manah*, 2013, 1(25): 114-11.
6. European Stroke Organisation (ESO). Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
7. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. *Медицинские новости*, 2008, 1: 26-30. / Damulin I.V., Kononenko E.V., Antonenko L.M., Koberskaya N.N. Cognitive impairments after stroke. *Medicinskie novosti*, 2008, 1: 26-30.
8. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. *PMЖ*, 2006, 14: 9: 261: 689-693. / Parfenov V.A. Post-insult spasticity therapeutic choice aspects. *RMZH*, 2006, 14: 9: 261: 689-693.
9. You SH, Jang SH, Kim HY et al. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study. *Stroke*, 2005, 36(6): 1166-1171.
10. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А. и др. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2016, 116(5): 33-37. / Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobev A.A. et dr. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*, 2016, 5(116): 33-37.
11. Камчатнов П.Р. Основные принципы ведения больного, перенесшего ишемический инсульт. *Фарматека*, 2012, 9: 43-46. / Kamchatnov P.R. The basic principles of post-stroke patient's management. *Farmateka*, 2012, 9: 43-46.
12. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014, 114, 5(1): 22-26. / Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multicenter comparative open clinical trial. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*, 2014, 114(5-1): 22-26.
13. Танащян М.М., Домашенко М.А. Новые возможности нейропротекции в лечении пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Нервные болезни*, 2016, 1: 16-20. / Tanashyan M.M., Domashenko M.A. New possibilities of neuroprotection in the treatment of patients with acute disorders of the cerebral circulation. *Nervnye bolezni*, 2016, 1: 16-20.
14. Куликов А.Ю., Абдрашитова Г.Т. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства целлекс в лечении острого нарушения мозгового кровообращения. *Фармакоэкономика: теория и практика*, 2016, 4(2): 55-59. / Kulikov A.YU., Abdrashitova G.T. Pharmacoeconomic analysis of Cellex application in the treatment of cerebrovascular accident. *Farmakoehkonomika: teoriya i praktika*, 2016, 4(2): 55-59.
15. Регистр Инсульта. Методические рекомендации Национальной ассоциации по борьбе с инсультом NABI. / Registr insul'ta. Metodicheskie rekomendacii Nacional'noj associacii po bor'be s insul'tom NABI.
16. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle L, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III, and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke*, 1993, 24: 35-41.
17. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние Целлкса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(1): 40-44. / Kovalenko A.V., Safronova M.N. Effect of Cellex on restoration of cognitive and speech disturbances at the acute period of stroke. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 115(1): 40-44.
18. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г., Соколов М.А., Измайлов И.А. Возможности коррекции речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта с помощью нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2015, 9: 60-63. / Bel'skaya G.N., Krylova L.G., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Possibilities of the treatment of speech impairment in the acute stage of ischemic stroke using neuroprotective therapy. *Zhurnal neurologii i psixiatrii*, 2015, 9: 60-63.
19. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейропротективной терапии на лечение церебрального инсульта. *Медицинский совет*, 2016, 11: 14-19. / Bel'skaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Medicinskij sovet*, 2016, 11: 14-19.
20. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербакова М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Е.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2017, 117(2): 38-41. / Kotov SV, Belova YuA, Shcherbakova MM, Chervinskaya AD, Isakova EV, Volchenkova EV. Restoring speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2017, 117(2): 38-41.
21. Бельская Г.Н., Соколов М.А., Измайлов И.А. Эффективная нейрорепарация на первом этапе восстановления больных с ишемическим инсультом. *Ревматология. Неврология*, 2017, спецвыпуск 3: 1-4. / Bel'skaya, G. N., Sokolov M.A., Izmajlov I.A. Neuroprotective treatment application on the 1st rehabilitation stage of patients with ischemic stroke. *Revmatologiya. Nevrologiya*, 2017, specvyпуск 3: 1-4.
22. Гапоненко И.А., Захарова Е.В., Золотарева З.М., Зувев Г.И., Рождественский А.С. Опыт применения целлкса в лечении больных острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2018, 4: 43-47. / Garonenko I.A., Zaharova E.V., Zolotareva Z.M., Zuev G.I., Rozhdestvenskij A.S. The experience of using cellex in treatment of patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psixiatrii*, 2018, 4: 43-47.
23. Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни*, 2017, 3: 18-22. / Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Modern neuroprotection in complex treatment of patients in acute and early recovery period of ischemic stroke. *Nervnye bolezni*, 2017, 3: 18-22.

# ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

## У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Статья посвящена современным подходам к диагностике и лечению инсомнии у пациентов с цереброваскулярной патологией. Рассмотрена современная Международная классификация расстройств сна, изменение диагностических критериев инсомнии. Проведен анализ распространенности нарушений сна у пациентов, перенесших инсульт. Продемонстрировано преимущество коррекции данных нарушений с помощью препарата Мелаксен.

**Ключевые слова:** инсомния, инсульт, мелатонин.

O.V. KURUSHINA, A.E. BARULIN, E.A. KURAKOVA, R. SARAY  
Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
INSOMNIAS IN PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISORDERS

The issue is devoted to modern approaches to the diagnosis and treatment of insomnia in patients with cerebrovascular pathology. A modern International classification of sleep disorders, a change in the classification and diagnostic criteria of insomnia is considered. The analysis of prevalence of sleep disorders, at the patients with stroke is carried out. The advantage of correcting these disorders with the help of Melaxen was shown.

**Keywords:** insomnia, stroke, melatonin.

Сон – это сложное психофизиологическое состояние, непосредственно определяющее психическую и биологическую активность человека. Несмотря на расхождения в определении функциональных характеристик, и особенно нормальной для человека продолжительности сна, большинство авторов единодушны в том, что он является абсолютно необходимой жизненной потребностью человека. Именно во сне концентрация соматотропного гормона в крови достигает максимального уровня, во время сна происходит пополнение количества клеточных белков и рибонуклеиновых кислот, осуществляется оптимизация управления внутренними органами, происходит глубокое мышечное расслабление, переработка информации, полученной в предшествующем бодрствовании, и создается программа поведения на будущее. Знаменитый ученый Норберт Винер писал: «Как часто бывает, что наилучший способ избавиться от тяжелого беспокойства или умственной путаницы – переспать их!» Впрочем, отец кибернетики лишь подтвердил правильность замечательной русской поговорки «Утро вечера мудренее».

Итак, сон – это жизненная потребность человека. Бодрствующий человек взаимодействует с окружающей средой, отвечая на внешние раздражители адекватными реакциями; во время сна эта связь с внешним миром прерывается, но не исчезает полностью. Спящий человек может проснуться под действием внешних раздражителей, если они имеют биологическое значение, однако даже сильный шум, лишенный такого значения, не вызывает пробуждения, хотя нарушает последовательность фаз и, как следствие, отрицательно влияет на сон.

Нарушение сна, или инсомния, представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющихся нарушениями дневной

деятельности различного вида. Невозможно представить себе адекватное состояние бодрствования у человека, страдающего нарушениями сна. В настоящее время общепризнанным является тот факт, что инсомния перестает быть исключительно медицинской проблемой и все больше переходит в разряд социально важных аспектов современного общества. Все чаще звучат такие термины, как «абсентеизм», или феномен отсутствия на рабочем месте при физическом наличии сотрудника, и «презентеизм» – снижение производительности труда из-за продолжения работы во время болезни.

Важность проблемы инсомнии, как и возрастающий объем знаний по этой теме, подчеркивается постоянно изменяющимися научными парадигмами. Так, в 2014 г. в очередной раз была пересмотрена Международная классификация расстройств сна (МКРС-3). В ней выделены три основных варианта течения инсомнии, что значительно отличает данную классификацию от предыдущих версий.

1. Хроническая инсомния. В эту группу нарушений сна включены такие виды, как первичная инсомния, вторичная инсомния, коморбидная инсомния, расстройство инициации и поддержания сна, поведенческая инсомния детского возраста.
2. Кратковременная инсомния. К этой группе расстройств относят острую инсомнию, адаптационную бессонницу.
3. Неуточненная инсомния.

Для постановки диагноза инсомнии необходимо соответствие жалоб и анамнеза пациентов следующим критериям:

1. Пациент предъявляет жалобы на:
  - Трудности инициации сна.
  - Трудности поддержания сна.
  - Пробуждение раньше желаемого времени.
2. Пациент отмечает одну или несколько следующих проблем, обусловленных отсутствием адекватного сна:
  - Усталость/недомогание.

- Нарушение внимания, сосредоточения или запоминания.
  - Нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования.
  - Расстройство настроения/раздражительность.
  - Дневная сонливость.
  - Проблемы с поведением (например, гиперактивность, импульсивность, агрессивность).
  - Снижение мотивации/энергичности/инициативности.
  - Подверженность ошибкам и несчастным случаям.
  - Беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им.
3. Эти жалобы на сон/бодрствование не объясняются недостаточными возможностями (имеется достаточное для сна время) или условиями (безопасное, затемненное, тихое и комфортное помещение) для сна.
  4. Нарушение сна и связанные с ним дневные симптомы случаются не реже чем 3 раза в неделю.
  5. Проблемы сна/бодрствования не объясняются наличием другого расстройства сна [1, 8].

Больше подвержены развитию инсомнии следующие категории населения: люди старшего возраста, женщины, лица с наличием коморбидных заболеваний и состояний (с соматической, психической или неврологической патологией, склонностью к злоупотреблению), работающие по сменному графику, неработающие и люди с низким социоэкономическим статусом. Выше всего вероятность наличия инсомнии у лиц с коморбидными расстройствами, психическими заболеваниями или хроническими болевыми синдромами – от 50 до 75% [2].

Нарушения сна усугубляют течение многих психосоматических и нервно-психических расстройств, приводят к развитию пограничной патологии. Бессонница часто служит основной причиной обращения за медицинской помощью. Однако отсутствие работ по инициальным сомнологическим проявлениям препятствует разработке клинических критериев ранней диагностики и профилактики этих нарушений. Это приводит к затяжному течению и хронизации инсомнии.

Отдельная группа пациентов с нарушениями сна представлена все возрастающей популяцией лиц с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Возрастающая численность, высокая смертность, глубокая инвалидизация больных с весьма ограниченными перспективами восстановления нарушенных функций и трудоспособности при острой и хронической ишемии мозга определяют необходимость разработки эффективной комплексной системы реабилитации больных. Однако, помимо двигательного дефицита, нарушение мозгового кровообращения нередко приводит к развитию ряда немоторных проявлений, а именно: к тревожно-депрессивному состоянию, нарушениям сна и расстройству дыхания во сне, когнитивным дисфункциям, стойкому болевому синдрому и т. д., которые находятся в «тени» основного (двигательного) дефекта и зачастую в большей степени определяют качество жизни постинсультных больных. Нарушения сна различной степени выраженности оказывают существенное влияние на ход восстановительного лечения и могут являться негативными предикторами эффективности реабилитационных мероприя-

тий. В последнее время все больше появляется сообщений о влиянии нарушений сна на эффективность восстановительного лечения после инсульта [3, 4]. Инсульт вызывает резкое нарушение продукции мелатонина и стойкую дисфункцию центров, отвечающих за сон/бодрствование, поэтому восстановление циркадианных ритмов после инсульта занимает длительное время [4, 5]. Таким образом, состояние данных функций может служить прогностическим критерием восстановления больных. Но несмотря на выраженность и распространенность проблемы наступления и поддержания сна, многие врачи не всегда уделяют должное внимание такому клиническому симптому, как инсомния, что приводит к низким показателям восстановления, худшему прогнозу и качеству жизни пациентов с цереброваскулярной патологией.

**Материалы и методы:** в исследовании, которое проводилось на базе неврологического отделения Клиники №1 ВолгГМУ, ГУЗ БСМП №25, ГУЗ ВОКБ №1, приняли участие 109 пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта. Средний возраст больных составил  $59,6 \pm 7,4$  года. Среди обследованных было 69 мужчин (48,2%) и 74 женщины (51,8%). С ишемическим типом поражения – 78% (85 больных), с геморрагическим – 22% (24 пациента). Оценка нарушений сна проводилась при помощи шкалы субъективных характеристик сна, определение способности к самообслуживанию – с помощью шкалы Бартел, определение уровня качества жизни – с помощью шкалы SS-QOL, оценка тревожно-депрессивного состояния – с помощью шкалы тревоги Тейлора и шкалы депрессии Зунга. Для оценки и сравнения динамики моторных и немоторных проявлений у постинсультных пациентов (с ишемическим и геморрагическим инсультом) были сформированы по две основные группы пациентов: 1-ю составляли пациенты с нарушениями сна, принимающие препарат мелатонина, 2-ю – пациенты с нарушениями сна, не получающие препарат. 3-ю группу составляли пациенты, изначально не страдавшие от расстройств сна. Динамика оценивалась на протяжении четырех недель: 1-й визит – начало исследования, 2-й визит – через 2 недели, 3-й визит – через 4 недели.

Применение препарата Мелаксен при данном виде инсомнического расстройства было обусловлено клинико-физиологическим действием гормона мелатонина на структуры головного мозга. В физиологических условиях синтез мелатонина осуществляется в эпифизе, его источником служит триптофан, который поступает в пинеалоциты из сосудистого русла и через 5-окситриптофан превращается в серотонин. Принципиально важным является факт циркадианной (околосуточной) периодичности выработки в пинеалоците мелатонина, т. к. его активное формирование происходит только с наступлением темноты и падает в светлое время суток – факт, впервые доказанный R. Wurtman в 1960 г. Достаточно короткого светового импульса, чтобы подавить этот процесс. В то же время дневной ритм продукции мелатонина зависит от активности фермента N-ацетилтрансферазы в сетчатке, которая, в свою очередь, зависит от ионов кальция, дофамин и гамма-аминомасляной кислоты [5].

На образовании мелатонина заметно сказывается целый ряд внешних и внутренних факторов. У пациентов, перенесших существенную мозговую катастрофу, такую как острое нарушение мозгового кровообращения, снижается продукция ряда гормонов и нейротрансмиттеров, в т. ч. и мелатонина [6]. Повреждение любого звена пути регуляции синтеза гормона, начиная с сетчатки, приводит к снижению ночной секреции мелатонина, распаду циркадианного ритма на отдельные ультрадианные составляющие.

Так как мелатонин является многофункциональным гормоном, что определяется значительной представленностью его рецепторов в различных образованиях головного мозга, его роль в реабилитационном процессе у пациентов с цереброваскулярной патологией очень велика. Уровень гормона и плотность мелатониновых рецепторов наиболее высоки в переднем гипоталамусе (преоптическая, медиобазальная области), за которым следуют промежуточный мозг, гиппокамп, стриатум и неокортекс. Через эти рецепторы мелатонин способен ограничивать поведенческие нарушения, обусловленные инсультом, прямо вмешиваясь в работу эндокринных центров гипоталамуса и неэндокринных стресс-организующих структур мозга. В условиях острой и хронической ишемии мелатонин также обеспечивает защиту клеток мозга по меньшей мере двумя способами: разложением пероксида водорода до воды и утилизацией свободных гидроксильных радикалов [7].

Применение препарата Мелаксен, содержащего 3 мг мелатонина, за 20–30 минут до сна у пациентов, перенесших инсульт, было патофизиологически обосновано, и дальнейшие результаты подтвердили данное предположение.

По результатам проведенного исследования было выявлено, что до активного расспроса самостоятельно жалобы на нарушения сна предъявляли лишь 17% пациентов (24 человека), т. е. только каждый шестой пациент.

С использованием шкалы субъективных характеристик сна было установлено, что распространенность нарушения сна в общей группе больных в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта возросла в 3,5 раза и составила 58% (83 пациента). Пограничные значения отмечались у каждого 4-го больного (25%).

Распространенность нарушений сна после ишемического инсульта была такова: нарушения сна выявлены у 47 пациентов (51,1%), пограничные состояния – у 30

пациентов (32,6%), и только 15 пациентов (16,3%) не имели признаков нарушений сна (рис. 1).

Распространенность нарушений сна среди пациентов после геморрагического инсульта была следующей: признаки нарушения сна были отмечены у 36 пациентов (70,6%), пограничные состояния – у 4 пациентов (7,8%), отсутствие признаков нарушения сна – у 11 пациентов (21,6%) (рис. 2).

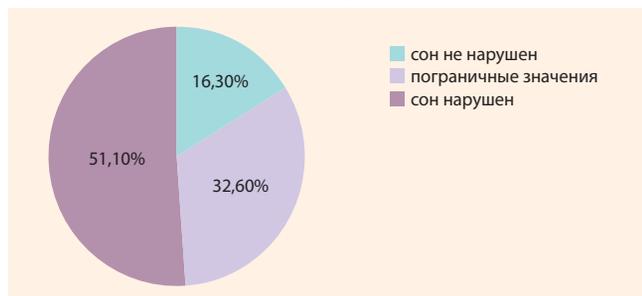
На протяжении 4 недель наблюдения наиболее эффективное восстановление утраченных двигательных функций демонстрировали больные, изначально не испытывающие проблем со сном. Так, среди пациентов после геморрагического инсульта прирост среднего балла шкалы Бартел оказался максимально высоким и составил 15,4%, после ишемического инсульта – 11,2%.

Среди пациентов с инсомнией лучшие результаты были отмечены у больных, принимавших мелатонин. У пациентов после ишемического инсульта, получавших препарат, средний балл шкалы Бартел увеличился на 7,7%, а у пациентов, не принимавших мелатонин, он возрос лишь на 1,8%; у пациентов после геморрагического инсульта, получавших препарат, регресс двигательного дефицита составил 9,1%, у не получавших – 3,5%.

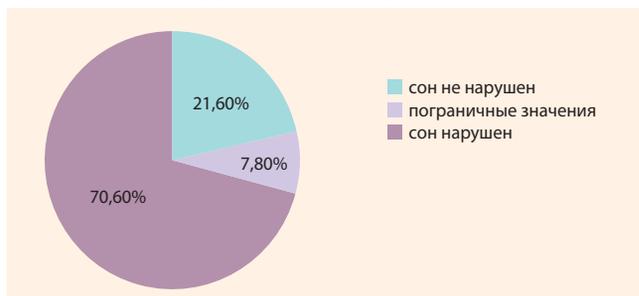
При сравнении пациентов, изначально не испытывавших расстройств сна, и больных с инсомнией, не получавших препарат мелатонина, как после ишемического, так и после геморрагического инсульта выявлена общая тенденция худшего восстановления двигательных функций у пациентов с нарушениями сна, не принимавших мелатонин. Так, среди пациентов после ишемического инсульта, не испытывавших трудностей со сном, прирост среднего балла шкалы Бартел составил 11,2%, у пациентов с инсомнией, не принимавших мелатонин, – 1,8%; среди пациентов после геморрагического инсульта без нарушений сна – 15,1%, с нарушениями сна без приема мелатонина – 3,5% (рис. 3, 4).

Качество жизни пациентов, перенесших инсульт, – важный показатель благополучия этой категории больных. При анализе показателей качества жизни пациентов, изначально не имевших расстройств сна, и пациентов с инсомнией было выявлено явное преимущество первой категории больных. Так, среди пациентов после ишемического инсульта качество жизни у больных, получавших мелатонин, превосходило показатель пациентов с инсомнией, не получавших мелатонин, на 10,2%, а среди лиц после геморрагического инсульта – на 17,3% (рис. 5).

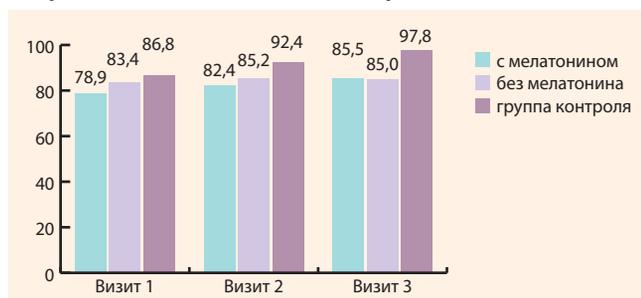
**Рисунок 1.** Распространенность нарушений сна у больных с ишемическим инсультом



**Рисунок 2.** Распространенность нарушений сна у больных с геморрагическим инсультом



**Рисунок 3.** Динамика восстановления утраченных двигательных функций у пациентов с инсомнией (на фоне приема препарата мелатонина и без него), а также у пациентов контрольной группы после перенесенного ишемического инсульта



Среди пациентов с инсомнией лучшие результаты зарегистрированы у тех, кто принимал мелатонин. После ишемического инсульта средний показатель качества жизни у пациентов, принимавших препарат, вырос на 10,2%, у непринимавших – на 3,3%; среди пациентов после геморрагического инсульта у получавших препарат отмечено улучшение качества жизни на 15,5%, у не получавших на втором визите отмечалась незначительная положительная динамика (средний показатель увеличился на 1,5%), а к концу периода наблюдения фиксировалась отрицательная динамика и возврат к исходному уровню показателя качества жизни, в итоге динамика среднего балла составила 0% (рис. 6).

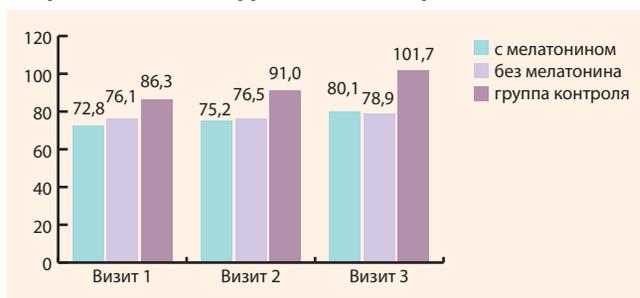
Симптомы тревожно-депрессивного расстройства у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения также имели значимую корреляцию с выраженностью инсомнии. Динамика купирования депрессивных расстройств была более выражена у пациентов, получающих мелатонин. Так, среди больных с инсомнией наиболее выраженное уменьшение депрессивной симптоматики отмечено у пациентов, получавших препарат мелатонина, особенно у лиц после геморрагического инсульта, у которых произошло снижение среднего балла шкалы Зунга на 23,3%, а у пациентов после ишемического инсульта – на 11%.

У больных с инсомнией, не получавших препарат мелатонина, отмечена минимальная положительная динамика в виде уменьшения выраженности депрессивного расстройства на 2,6% – у лиц после ишемического инсульта и даже некоторая отрицательная динамика у лиц после геморрагического инсульта – увеличение среднего балла исследуемой шкалы на 4,4%.

У пациентов, изначально не имевших расстройств сна, не отмечено определенной закономерности в изменении среднего балла шкалы Зунга: у больных после ишемического инсульта выявлена положительная динамика в виде уменьшения выраженности депрессивной симптоматики на 11,9%, после геморрагического инсульта – отрицательная динамика, увеличение среднего балла составило 1,9% (рис. 7, 8).

Наилучшая динамика регресса тревожной симптоматики отмечена у пациентов с инсомнией, получавших препарат мелатонина: у больных после ишемического инсульта

**Рисунок 4.** Динамика восстановления утраченных двигательных функций у пациентов с инсомнией (на фоне приема препарата мелатонина и без него), а также у пациентов контрольной группы после перенесенного геморрагического инсульта

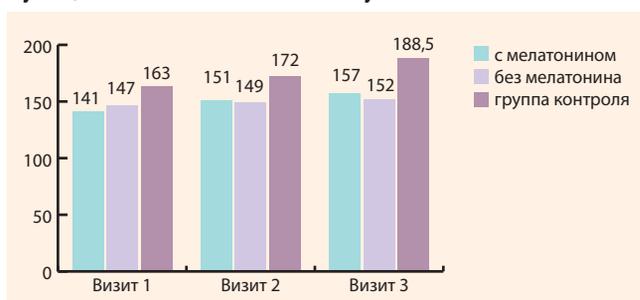


та было более выраженное уменьшение тревожной симптоматики – на 22,7%, после геморрагического – на 15,1%.

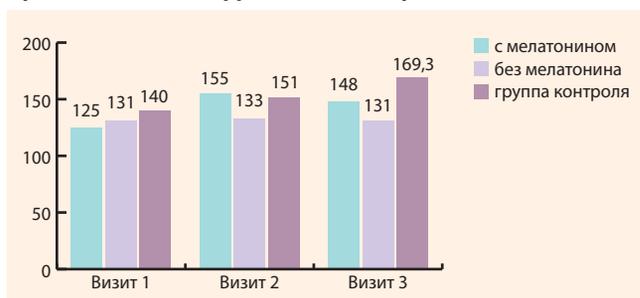
Среди пациентов с инсомнией, не получавших мелатонин, динамика показателей тревожности оказалась следующая: после ишемического инсульта отмечена отрицательная динамика, средний балл шкалы Тейлора увеличился на 11,3%, после геморрагического инсульта – существенно не изменился, прирост составил всего 0,6%.

У пациентов, изначально не имевших проблем со сном, после ишемического инсульта выявлена менее выраженная положительная динамика в сравнении с пациентами, имевшими расстройства сна и получавшими мелатонин, фиксировалось уменьшение уровня тревожности на 6,1%; у пациентов после геморрагического инсульта – отрицательная динамика (рис. 9, 10).

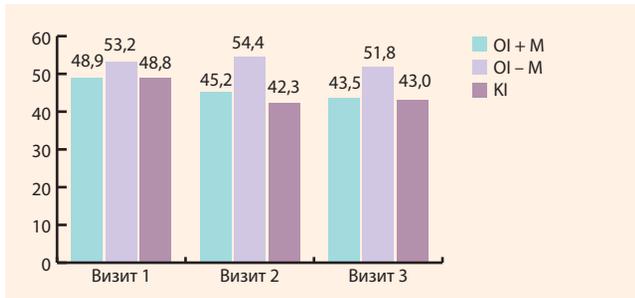
**Рисунок 5.** Динамика показателей качества жизни у пациентов с ишемическим инсультом



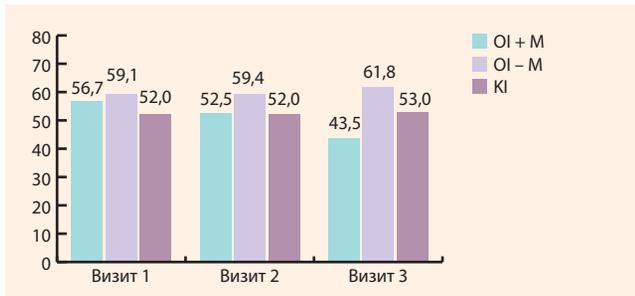
**Рисунок 6.** Динамика показателей качества жизни у пациентов с геморрагическим инсультом



**Рисунок 7.** Динамика показателей депрессивного состояния у пациентов с геморрагическим инсультом

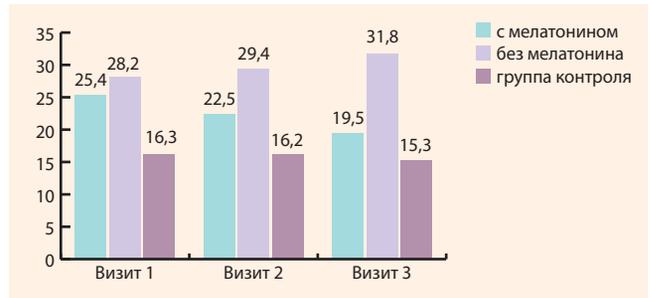


**Рисунок 8.** Динамика показателей депрессивного состояния у пациентов с геморрагическим инсультом

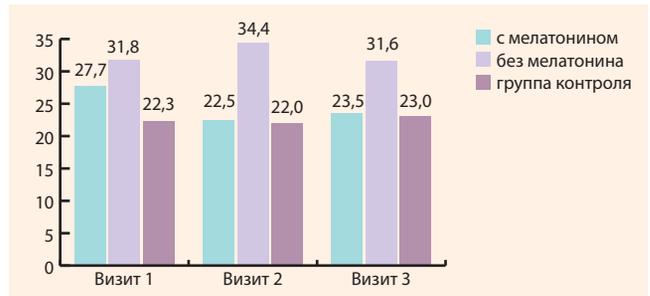


Таким образом, распространенность нарушений сна среди пациентов с острой цереброваскулярной патологией достаточно высока, и при этом они активно не манифестируют. Данный вид нарушений остается скрытым от внимания как медицинских работников, так и родственников пациента. При этом инсомния является значимым фактором, затрудняющим восстановление двигательных функций и снижающим качество жизни этой категории пациентов. В то же время применение препарата Мелаксен у пациентов с инсомнией в раннем восстановительном периоде инсульта позволяет улучшить восстановление двигательных функций, повысить уровень активности и независимости, качество жизни в целом. Наиболее эффективное восстановление двигательных функций и выраженное повышение качества жизни отмечены у пациентов, изначально не имевших расстройств сна, а среди пациен-

**Рисунок 9.** Динамика показателей тревожного расстройства у пациентов с ишемическим инсультом



**Рисунок 10.** Динамика показателей тревожного расстройства у пациентов с геморрагическим инсультом



тов с инсомнией – у лиц, получавших препарат мелатонина. Кроме того, нельзя не отметить положительное влияние препарата Мелаксен на психоэмоциональный статус пациентов, перенесших инсульт. Тревожно-депрессивные расстройства являются камнем преткновения на пути реабилитационных мероприятий. Трудности терапии данного состояния в связи с множеством коморбидных синдромов и ограничениями применения психокорректоров у этой категории пациентов приводят к отсутствию единых подходов и требуют поисков новых путей. Применение препаратов мелатонина открывает новые возможности лечения инсомнических расстройств у пациентов с цереброваскулярной патологией.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**ЛИТЕРАТУРА**

- Курушина О.В., Барулин А.Е., Бабушкин Я.Х., Куракова Е.А. Нарушения сна в общесоматической практике. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*, 2013, 4(48): 3-7. /Kurushina OV, Barulin AE, Babushkin YaKh, Kurakova EA. Sleep disorders in general-purpose practice. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*, 2013, 4 (48): 3-7.
- Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. Краткий справочник на основе терминов 3-й версии Международной классификации расстройств сна 2014 г. М.: Медпресс-информ, 2016, 256 с. /Poluektov MG. Diagnosis and treatment of sleep disorders. A quick-reference book based on the terms of 2014
- International Classification of Sleep Disorders-third edition. М.: Medpress-inform, 2016, 256 p.
- Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. *РМЖ*, 2008, 12: 1677-1681. /Markin SP. The impact of sleep disorders on the effectiveness of recovery therapy of patients after stroke. *RMJ*, 2008, 12: 1677-1681.
- Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Влияние нарушений сна на возникновение и течение мозгового инсульта. *Медицинский совет*, 2015, 2. /Poluektov MG, Tsentradze SL. The impact of sleep disorders on the onset and course of cerebral stroke. *Medical Council*, 2015, 2.
- Левин Я.И. Мелатонин (Мелаксен) в неврологической практике. *Consilium Medicum*, 2012, 14(2). Levin YaI. Melatonin (Melaxen) in neurological practice. *Consilium Medicum*, 2012, 14 (2).
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Коновалова О.В. Коррекция психоэмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов, перенесших инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2013, 9(2): 50. Kurushina OV, Barulin AE, Konvalova OV. Correction of psychoemotional and autonomic disorders in patients who had a stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2013, 9 (2): 50.
- Uddin MS, Hoque MI, Uddin MK, Kamol SA, Chowdhury RH. Circadian rhythm of onset of stroke – in 50 cases of ischemic stroke. *Mymensingh Med J*, 2015, 24: 121-126.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3<sup>rd</sup> ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

О.Е. ЗИНОВЬЕВА<sup>1</sup>, А.Н. БАРИНОВ<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)<sup>2</sup> Межрегиональная ассоциация специалистов паллиативной и интервенционной медицины (МАСПИМ)

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В СПИНЕ

Боль в спине относится к наиболее частым причинам обращения к врачу и временной утраты трудоспособности, что делает проблему рациональной терапии особенно актуальной. Наиболее часто в клинической практике встречается неспецифическая дорсалгия, которая может быть острой, подострой или хронической. Современные рекомендации по лечению острой и хронической неспецифической боли в спине предлагают в первую очередь использование немедикаментозных методов – когнитивно-поведенческую терапию и лечебную гимнастику, а при их неэффективности – рациональную фармакотерапию с учетом коморбидной патологии больных. К препаратам выбора для купирования болевого синдрома относятся нестероидные противовоспалительные средства, в частности дексалгин.

**Ключевые слова:** боль в спине, лечебная гимнастика, когнитивно-поведенческая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, дексалгин.

O.E. ZINOVIEVA<sup>1</sup>, A.N. BARINOV<sup>2</sup><sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University FGAOU VO of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)<sup>2</sup> Interregional Association for Palliative and Interventional Medicine Specialists (MASPIM)

## PATHOGENETIC TREATMENT OF NON-SPECIFIC BACK PAIN

Back pain is one of the most common reason for all physician visits, which makes the problem of rational therapy especially urgent. Non-specific dorsalgia is the most common in clinical practice, that is subdivided into acute, sub-acute or chronic. Modern guidelines for the treatment of acute and chronic non-specific back pain offer primarily the use of non-drug methods – cognitive-behavioural therapy and therapeutic gymnastics, and if they are ineffective – rational pharmacotherapy, taking into account the comorbid pathology in patients. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, in particular Dexalgin, are the drugs of choice for the management of pain syndrome.

**Keywords:** back pain, therapeutic gymnastics, cognitive-behavioural therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, Dexalgin.

**Б**оль в спине – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью, занимающая второе место по количеству дней временной нетрудоспособности среди всех классов болезней, что делает данную проблему актуальной как с медицинской, так и социально-экономической точки зрения. Исходя из локализации болевых ощущений выделяют: цервикалгию – боль в области шеи; торакалгию – боль в грудной области; люмбагию – боль в пояснице. В соответствии с временными характеристиками рассматривают: острую боль продолжительностью до 6 недель; подострую – от 6 до 12 недель и хроническую – более 12 недель. Боль в спине (дорсалгия) может быть специфической и неспецифической. К наиболее часто встречающимся неспецифическим болям, на долю которых приходится более 90% всех случаев дорсалгий, относятся миофасциальный болевой синдром, обусловленный поражением скелетных мышц, и спондилоартропатия [6]. Специфические причины боли в спине, такие как травма, онкологические, системные воспалительные заболевания и другие, составляют всего около 5% случаев дорсалгий и нередко впервые диагностируются неврологами. Однако для дальнейшего лечения и наблюдения пациенты направляются к профильным специалистам. Неврологи же в основном лечат пациентов с дорсалгиями, среди которых преобладают миофасциальные, фасеточные синдромы, дисфункция крестцо-

во-подвздошного сочленения, а также их сочетание, что нередко затрудняет выделение конкретного анатомического субстрата как источника боли [1]. Результаты российских эпидемиологических исследований показали, что около 25% обращений за медицинской помощью лиц трудоспособного возраста связаны с болью в нижней части спины [4, 6].

Ниже приводятся рекомендации по лечению острой скелетно-мышечной боли в спине с позиций доказательной медицины (табл. 1).

**Результаты российских эпидемиологических исследований показали, что около 25% обращений за медицинской помощью лиц трудоспособного возраста связаны с болью в нижней части спины**

В соответствии с международными рекомендациями первое, что должен сделать врач после исключения специфических причин дорсалгии, – информировать пациента о доброкачественном характере заболевания в целом и болевого синдрома в частности, о необходимости сохранять двигательную активность [15]. Следует, однако, сообщить о возможном рецидиве болевых ощущений. Сегодня мы лечим пациентов с неспецифическими болями в спине не постельным режимом, а именно

**Таблица 1. Рекомендации по лечению острой скелетно-мышечной боли в спине [7]**

Метод	Рекомендации	Уровень доказательности
Сохранение двигательной активности	Рекомендовано	Высокий
НПВП	Рекомендованы	Высокий
Миорелаксанты	Рекомендованы	Высокий
Иглорефлексотерапия, массаж, ПИР	Рекомендованы	Низкий
Постельный режим	Не рекомендован	Высокий
Антиконвульсанты	Не рекомендованы	Высокий
Антидепрессанты	Не рекомендованы	Низкий
Кортикостероиды системно	Не рекомендованы	Низкий

сохранением привычного образа жизни, исключив движения, которые приводят к развитию и/или усилению болевого синдрома [3, 5]. Следует отметить, что приверженность пациента рекомендациям врача в случаях острой боли в спине во многом определяется эффективностью обезболивания. К препаратам выбора для купирования болевого синдрома относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Механизм действия НПВП заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которая участвует в метаболизме арахидоновой кислоты, усиливая процессы воспаления и формируя болевые ощущения. Существуют как минимум две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Противовоспалительный эффект НПВП связан с подавлением ЦОГ-2, в то время как развитие побочных эффектов лечения связано почти исключительно с ингибированием физиологической изоформы ЦОГ-1. К наиболее частым неблагоприятным эффектам неселективных ингибиторов ЦОГ (Н-НПВП) относятся желудочно-кишечные осложнения – раздражение слизистой оболочки, язвы и кровотечения (их частота увеличивается с возрастом). НПВП способны декомпенсировать сердечно-сосудистые заболевания и не должны назначаться пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском (нестабильная стенокардия, состояние после перенесенного инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения и т. п.). В связи с этим НПВП должны назначаться на короткий срок в минимально эффективной дозе. В отношении ulcerогенных осложнений преимущества имеют селективные ингибиторы ЦОГ-2 (С-НПВП), которые, однако, могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как повышение артериального давления, инфаркт миокарда, тромбоэмболия [10, 13].

В соответствии с современной концепцией рационального применения НПВП в клинической практике разработан алгоритм назначения данной группы препаратов (табл. 2) [2].

Таким образом, назначать НПВП следует с учетом всех показаний и противопоказаний, имеющихся у конкретного пациента. Требования к НПВП, используемым для лечения острой неспецифической боли в спине, включают высокую анальгетическую активность, быстрое наступление обезболивающего эффекта, низкую частоту побочных явлений. С этой точки зрения заслуживает внимания препарат декскетопрофен (Дексалгин®), содержащий только правовращающий энантиомер кетопрофена. Известно, что в состав кетопрофена входят два оптических изомера (энантиомера), однако его анальгетическая активность связана со свойствами только правовращающего энантиомера (декскетопрофена). Препарат Дексалгин®, состоящий из трометамоловой соли декскетопрофена, исключает нежелательное воздействие терапевтически неактивного и потенциально более опасного в отношении поражения желудочно-кишечного тракта левовращающего изомера. Трометамоловая соль обеспечивает более быструю абсорбцию препарата в желудочно-кишечном тракте, а следовательно, более быстрое, по сравнению с кетопрофеном, обезболивание [8].

**С целью купирования обострений хронического болевого синдрома при дорсалгии показано использование НПВП, при необходимости в сочетании с антидепрессантами и миорелаксантами центрального действия**

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали более высокую эффективность Дексалгина в сравнении с кетопрофеном при лечении острой боли в спине [9]. К преимуществам Дексалгина следует отнести быстронаступающий мощный анальгетический эффект, благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость. Наличие инъекционной и пероральной форм выпуска препарата позволяет проводить «ступенчатую» терапию дорсалгии как в условиях стационара, так и амбулаторно.

В случаях выраженного миофасциального синдрома следует применять миорелаксанты центрального действия. В качестве дополнительных методов лечения могут

**Таблица 2. Алгоритм назначения НПВП**

Желудочно-кишечный тракт	Сердечно-сосудистая система		
	Риск осложнений	Низкий	Умеренно высокий
Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском	Избегать назначения любых НПВП
Умеренный	Н-НПВП + ИПП; С-НПВП	С-НПВП + ИПП; коксибы	
Высокий	Коксибы	Коксибы + ИПП	

Н-НПВП – неселективные НПВП; ИПП – ингибиторы протонной помпы; С-НПВП – селективные НПВП.

**Таблица 3. Рекомендации по лечению хронической скелетно-мышечной боли в спине [7]**

Мультидисциплинарный подход		
Метод	Рекомендации	Уровень доказательности
Когнитивно-поведенческая психотерапия	Рекомендована	Высокий
ЛФК	Рекомендована	Высокий
НПВП	Рекомендованы	Высокий
Антидепрессанты	Рекомендованы	Высокий
Мануальная терапия	Рекомендована	Умеренный
«Школа боли в спине»	Рекомендована	Умеренный
Миорелаксанты	Рекомендованы	Низкий
Блокады миофасциальных триггеров	Рекомендованы	Низкий
Иглорефлексотерапия	Рекомендована	Низкий
Массаж	Рекомендован	Низкий
Постельный режим	Не рекомендован	Высокий
Кортикостероиды эпидурально	Не рекомендованы	Низкий
Внутридисковые инъекции	Не рекомендованы	Низкий

быть использованы иглорефлексотерапия, массаж, пост-изометрическая релаксация, хотя их эффективность не доказана в контролируемых исследованиях.

В целом эффективное лечение острой неспецифической боли в спине снижает вероятность хронизации болевого синдрома. К факторам риска развития хронической дорсалгии относятся: длительное пребывание в неудобной позе, однообразная физическая нагрузка, гиподинамия, ожирение, а также стресс, депрессия, тревога. Большинство из перечисленных факторов поддается коррекции, однако требует длительной работы с пациентом и выполнения им рекомендаций врача.

Лечение хронической неспецифической боли в спине представляет мультидисциплинарную проблему, когда на первый план выходят когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ), лечебная гимнастика и другие немедикаментозные методы коррекции (табл. 3).

С целью купирования обострений хронического болевого синдрома при дорсалгии показано использование НПВП, при необходимости в сочетании с антидепрессантами и миорелаксантами центрального действия. В соответствии с Европейскими рекомендациями лечения хронической неспецифической боли в спине, максимальная продолжительность приема НПВП не должна превышать 3 мес. [14]. Благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость и возможность использования в сочетании с адьювантными анальгетиками позволяют рекомендовать препарат Дексалгин® в комплексной терапии хронической неспецифической дорсалгии.

Доказано, что наиболее эффективны с целью обезболивания трициклические, норадренергические и серотонинергические антидепрессанты [7]. Следует подчеркнуть, что эффективное купирование болевого синдрома при отсутствии побочных явлений значительно повышает комплаенс – приверженность пациента лечению и степень доверия лечащему врачу.

Установлено, что пациенты с хронической болью в спине часто неправильно понимают причину боли, считают, что страдают неизлечимым заболеванием, необоснованно ограничивают повседневную активность. Все перечисленное оказывает негативное влияние на течение болезни, усугубляя кинезиофобию, приводя к хронизации и усилению болевого синдрома. Цель КПТ – выяснить представления пациента о его заболевании, научить адекватно оценивать свои ощущения, преодолевать страх движений при возможных последующих обострениях. Врач и пациент должны совместно формировать активную стратегию преодоления боли. Основанием для применения КПТ при хронической неспецифической боли в спине стала современная концепция, согласно которой боль и болевая инвалидизация вызвана не только мышечной, связочной, суставной или другой патологией, но и психологическими и социальными факторами [4, 6]. Наилучшие результаты лечения хронической дорсалгии достигаются при сочетании лечебной гимнастики с когнитивно-поведенческой терапией при активном участии пациента в процессе реабилитации.

**Требования к НПВП, используемым для лечения острой неспецифической боли в спине, включают высокую анальгетическую активность, быстрое наступление обезболивающего эффекта, низкую частоту побочных явлений**

В настоящее время в клинической практике широко используется лечебная гимнастика (ЛГ), представляющая комплекс динамических и/или статических упражнений. Это может быть кинезиотерапия, эрготерапия, лечебная физкультура на рабочем месте. Определяющим фактором является сохранение пациентом двигательной активности. Исследования показали значительные преимущества данного вида терапии по сравнению с физиотерапевтическим лечением, мануальной терапией, имитацией ЛГ (уровень доказательности А, В). Доказана эффективность как индивидуальных, так и групповых занятий, как специализированных комплексов, так и неспецифических программ [1, 12]. При назначении того или иного вида ЛГ следует ориентироваться на индивидуальные особенности и предпочтения пациента. Больные с хронической болью в спине нередко в течение рабочего дня находятся в неудобной позе, невыгодной с точки зрения эргономичности. Причиной боли в спине при малоподвижном образе жизни могут стать резкие неподготовленные движения, когда пациент предпринимает попытку сменить привычную гиподинамию на более активную деятельность (работа на садовом участке, подъем тяжестей). В результате происходит хрониче-

ческая микротравматизация мышц, во-первых, из-за постральной перегрузки, во-вторых, из-за эксцентрических сокращений нетренированных мышц. Пролонгированное сокращение сопровождается накоплением кальция в мышечном волокне, приводящим к нарушению функции мышцы.

**Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показали более высокую эффективность Дексалгина в сравнении с кетопрофеном при лечении острой боли в спине**

Именно поэтому в клинических рекомендациях указано, что при лечении боли в спине необходима терапия, направленная на восстановление и поддержание структуры и функции скелетных мышц, синергичности их сокращений и расслаблений [11]. Программы активной реабилитации пациентов должны включать упражнения с учетом морфофункциональных особенностей пораженных мышц.

Сочетанное применение КПТ и ЛГ в случаях хронической неспецифической боли в спине позволяет значительно улучшить функциональное состояние больного, как физическое, так и психологическое, сократить количество дней нетрудоспособности.

Таким образом, лечение неспецифической боли в спине включает несколько этапов и предполагает участие различных специалистов: неврологов, реабилитологов, кинезиологов, психологов. Базовая терапия хронической дорсалгии включает когнитивно-поведенческую психотерапию и лечебную гимнастику. Дополнительно могут быть использованы НПВП (Дексалгин®), антидепрессанты, миорелаксанты центрального действия. Рациональное применение методов медикаментозного и немедикаментозного воздействия позволяет ускорить процесс реабилитации пациентов с неспецифической болью в спине.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В. и др. Неспецифическая люмбагия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, 7(4): 101–109. / Isaikin AI, Kuznetsov IV, Kavelina AV. Nonspecific lumbalgia: causes, clinical picture, diagnosis, treatment. *Nevrologiya, Neyropsihiatriya, Psikhosomatika*, 2015, 7 (4): 101-109.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*, 2015, 1: 4–23. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines: rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2015, 1: 4-23.
- Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Ведение пациентов с болью в спине в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2010, 2(4): 65–71. Parfenov VA, Gerasimova ON Management of patients with back pain in outpatient practice. *Nevrologiya, Neyropsihiatriya, Psikhosomatika*, 2010, 2 (4): 65-71.
- Парфенов В.А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, 1: 19–22. / Parfenov VA. Causes, diagnosis and treatment of lower back pain. *Nevrologiya, Neyropsihiatriya, Psikhosomatika*, 2009, 1: 19-22.
- Парфенов В.А. Диагноз и лечение при острых болях в нижней части спины. *РМЖ*, 2007, 15(6): 507-510. Parfenov VA. Diagnosis and treatment of acute lower back pain. *RMJ*, 2007, 15 (6): 507-510.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 368 с. Podchufarova EV, Yakhno NN. Back pain. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 368 p.
- Подчуфарова Е.В. Боль в спине и ее лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009, 2: 29–36. Podchufarova EV. Back pain treatment. *Nevrologiya, Neyropsihiatriya, Psikhosomatika*, 2009, 2: 29-36.
- Подчуфарова Е.В. Боль в спине: механизмы развития и лечение. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, 2012, 3: 47–54. Podchufarova EV. Mechanisms in the development and treatment of back pain. *Sovremennaya Terapiya v Psihiiatrii i Nevrologii*, 2012, 3: 47-54.
- Beltran J, Martin-Mola E, Figuero M et al. Comparison of Dexametoprolfen Trometamol and Ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharm*, 1998, 38: 74–80.
- Clark DW, Layton D, Shakir SA. Do some inhibitors of COX-2 increase the risk of thromboembolic events? Linking pharmacology with pharmacoepidemiology. *Drug Saf*, 2004, 27(7): 427-56.
- Goubert D, Van Oosterwijck J, Mira Meeus M, Danneels L. Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-Specific Low Back Pain. *Pain Physician*, 2016, 19: E985-E1000.
- Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A et al. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane database Syst Rev*, 2005, Jul 20, 3: CD000335.
- Kuritzky L, Samraj GP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res*, 2012, 5: 579–590.
- Rossignol M, Arsenault B, Dionne C et al. Clinic on low-back pain in interdisciplinary practice (clip) guidelines. 2007. <http://www.santpub-mtl.qc.ca/clip>.
- van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2006, 15(Suppl. 2): 169-91.

# декскетопрофен **Дексалгин®**

Скорая помощь при острой боли<sup>\*,1</sup>

**ЖНВЛП  
2018<sup>5</sup>**

**СНИЖЕНЫ  
ЦЕНЫ**

ПОЧТИ В



**2  
РАЗА<sup>6</sup>**  
с января 2018 г!

**Выраженный обезболивающий эффект<sup>3</sup>**

**Быстрое начало действия<sup>\*,1,2</sup>**

**Хорошая переносимость<sup>4</sup>**

#### Сокращенная информация по применению препарата Дексалгин®:

**Показания к применению:** купирование болевого синдрома различного генеза (в т. ч. послеоперационные боли, боли при метастазах в кости, посттравматические боли, боли при почечных коликах, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль); симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата (в т. ч. ревматоидный артрит, спондилоартрит, артроз, остеохондроз).

**Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты:** боль в месте инъекции, тошнота, рвота.

**Противопоказания:** повышенная чувствительность к декскетопрофену или другим НПВП или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, другие активные кровотечения (в т. ч. подозрение на внутричерепное кровотечение), антикоагулянтная терапия; желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит); тяжелые нарушения функции почек; тяжелые нарушения функции печени; бронхиальная астма (в т. ч. в анамнезе); тяжелая сердечная недостаточность; лечение болевого синдрома при аортокоронарном шунтировании; геморрагический диатез или другие нарушения коагуляции; детский возраст; беременность и период лактации. Дексалгин® противопоказан для невраксиального введения. С осторожностью: аллергические состояния в анамнезе; нарушение системы кроветворения; системная красная волчанка или смешанные заболевания соединительной ткани; предрасположенность к гиповолемии; ИБС; пожилой возраст (старше 65 лет).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11

2. Barbanoj MJ, et al. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262.

3. Hanna MH, et al. Br J Clin Pharmacol 2003; 55(2):126-133

4. Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р

6. Приказ МЗ РФ №16/20-18 от 24.01.2018

\* Только для препарата Дексалгин® (ампулы)

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Дексалгин® ЛСР-002674/08-100408 с изменениями от 30.11.11.

RU\_Dex\_Rx-3-2018-v1-press. Одобрено 06.02.2018

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»  
123112, г. Москва, Пресненская набережная,  
дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.  
Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01;  
<http://www.berlin-chemie.ru>



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

# ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЭПИЛЕПСИИ

Эпилептическим статусом (ЭС) называют неотложное состояние, сопровождающееся повторяющимися или непрерывными приступами судорог. Международная противозепилептическая лига в новом определении ЭС ключевое значение отводит динамике течения ЭС. Практическое значение имеет выделение острого симптоматического эпилептического статуса. Патологические процессы, происходящие в организме при ЭС, можно разделить на две фазы: компенсации и декомпенсации. Разработаны рекомендации на каждом этапе оказания медицинской помощи при ЭС. Проведено обследование и лечение 38 пациентов, госпитализированных с эпилептическими приступами за период с 01.2017 по 04.2018. Нахождение в отделении интенсивной терапии потребовалось в 7 случаях (18,4%). Парентеральное введение вальпроатов использовано в 64,3%, леветирацетама – в 28,5%, дополнительно наркоз – в 7,1%, у трети пациентов проводилась коррекция терапии таблетированными формами противозепилептических препаратов. На современном этапе оказания медицинской помощи доступность лекарственных средств – важный экономический показатель. Вальпроаты, пролонгированные формы в том числе, готовые растворы для внутривенного введения продолжают занимать первые позиции.

**Ключевые слова:** эпилептический статус, острый симптоматический эпилептический статус, противозепилептическая терапия, препараты вальпроевой кислоты, леветирацетам.

BELOVA Yu.A., M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, State Budget Health Institution  
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DECOMPENSATION OF EPILEPSY

Status epilepticus (SE) is a medical emergency when a seizure lasts without a breach of continuity or when seizures occur close together. The International Antiepileptic League assigns a key value in the new definition of SE to the dynamics of the SE progression. The identification of acute symptomatic status epilepticus is of practical importance. Pathophysiological processes occurring in a patient with SE can be divided into two phases: compensation and decompensation. The article provides the recommendations developed for each stage of medical care rendered to a patient with SE. 38 patients hospitalized with epileptic seizures for the period from January 2017 to April 2018 received medical examination and treatment. 7 patients had to be managed in the intensive care unit (18.4%). 64.3% of patients received parenteral therapy with valproate, 28.5% with levetiracetam, 7.1% additional anaesthesia and a third of patients underwent therapy correction with tableted forms of antiepileptic drugs. The availability of drugs is an important economic indicator at the present stage of medical care. Valproates, prolonged forms, including ready-made solutions for intravenous administration, continue to be ranked number one.

**Keywords:** epileptic status, acute symptomatic status epilepticus, antiepileptic therapy, valproic acid agents, levetiracetam.

Эпилептическим статусом (ЭС) называют неотложное состояние, сопровождающееся повторяющимися или непрерывными приступами судорог, которые продолжаются более 5 минут или между которыми больной не достигает своего нормального психического и неврологического состояния.

По данным A. Rossetti и D. Lowenstein, ЭС занимает 2-е место среди всех urgentных неврологических состояний с частотой возникновения 10–40 на 100 000 населения, в 23–43% является рефрактерным с летальным исходом в 10–20% [1].

Распространенность ЭС на территории РФ изучена недостаточно. Существует зависимость частоты развития ЭС от возраста. Наиболее часто ЭС возникает в возрастной группе до двух лет (до 40% от всех ЭС) и в группе людей старше 65. Имеются данные, что у трети пациентов с эпилепсией заболевание манифестирует с ЭС. Смертность при ЭС достигает 10% [2].

В ноябре 2015 г. Комиссия по классификации Международной противозепилептической лиги по разработке дефиниции и современной классификации предложила новое определение: ЭС есть результат либо отказа механизмов, ответственных за прекращение припадков, либо инициации механизмов, которые ведут к ано-

мально пролонгированным припадкам после 30 мин (t1). Определяют две точки на временном отрезке. Первая – длительность приступа при достижении момента времени (t1), при котором приступ рассматривается как продолженная эпилептическая активность. Вторая (t2) – момент времени, при достижении которого есть риск долгосрочных последствий, включающих повреждение и смерть нейронов, альтерацию нервной сети, зависящие от типа и длительности припадков [3, 4].

Классифицировать ЭС предложено с использованием следующих 4 блоков [3, 5]:

**Блок 1.** Семиология: клинические проявления ЭС: 1. Наличие или отсутствие преобладающих двигательных симптомов; 2. Степень (качественные и количественные) нарушения сознания. Формы с преобладанием двигательных симптомов и нарушением сознания могут быть объединены понятием *судорожный ЭС*. При этом термин *судорожный* в этом случае является основополагающим, отражающим обычный язык врача.

**Блок 2.** Причины, лежащие в основе ЭС, классифицируются в соответствии с представлениями комиссии Международной противозепилептической лиги, относящимися к 2010 г., но в данном случае используются устоявшиеся термины, которые применяются врачами скорой помо-

щи, неврологами, нейрохирургами, семейными врачами и другими специалистами, имеющими дело с больными с ЭС.

**Блок 3.** Электрографические корреляты. Эпилептиформные разряды считаются характерным признаком, но с увеличением длительности ЭС могут преобладать изменения в ЭЭГ и ритмические неэпилептиформные изменения. Несмотря на то что ЭЭГ перегружена двигательными и мышечными артефактами и, таким образом, ограничивается ее клиническое значение, она является незаменимой в диагностике бессудорожного ЭС, так как клинические признаки (если таковые имеются) часто стерты и неспецифичны.

**Блок 4.** Возраст больных: 1. Новорожденный (от 0 до 30 дней). 2. Младенчество (от 1 мес. до 2 лет). 3. Детство (старше 2 лет и до 12 лет). 4. Подростковый и зрелый возраст (старше 12 лет и до 59 лет). 5. Пожилой (60 лет и старше).

Следует иметь в виду, что, как и при других острых неврологических состояниях, ЭЭГ-корреляты при ЭС очень динамичны и могут меняться в течение короткого промежутка времени.

Патофизиологические процессы, происходящие в организме при ЭС, можно разделить на две фазы: компенсации и декомпенсации, на церебральные и цереброваскулярные расстройства, связанные с нарушением клеточно-тканевого обмена в веществе мозга, и на системные – опосредуемые нарушениями центральной регуляции системных функций организма [3, 6].

Переход из первой во вторую фазу наступает примерно через 30–60 мин после начала приступа.

Во время фазы компенсации происходит массивный выброс катехоламинов, что проявляется повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), глюкозы в плазме крови, могут возникать аритмии, в т. ч. и фатальные, развивается стойкая гипертермия до 40 °С, ведущая к повреждению мозга и ухудшающая прогноз. Ацидоз у 25% связан с образованием лактата, с повышением уровня CO<sub>2</sub> в крови и может привести к жизнеугрожающему угнетению сознания. Ацидоз повышает риск аритмий и гипотензии в сочетании с сердечно-сосудистыми осложнениями и отеком легких. Активность вегетативной нервной системы вызывает потливость, усиление бронхиальной секреции, саливацию, рвоту. Происходит значительное увеличение мозгового кровотока и доставки глюкозы к активной мозговой ткани. Межнейрональные связи на этом этапе не нарушены, гематоэнцефалический барьер сохранен, и риск повреждения головного мозга невысок.

Во время фазы декомпенсации нарушаются компенсаторные механизмы, что ведет к прогрессирующему снижению АД и гипоксии. Гипотензия, обусловленная вегетативными и сердечно-сосудистыми нарушениями, а также воздействием препаратов в сочетании с нарушением ауторегуляции ведет к недостатку кровоснабжения мозга, что может являться причиной ишемической эксайтотоксичности и метаболического повреждения. Гипотензия может быть усилена внутривенным введением АЭП, особенно если это введение осуществляется слишком быстро. Повышенное внутричерепное давление при позднем статусе,

усугубленное системной гипотензией, может привести к отеку мозга. Вследствие легочной гипертензии и отека легких давление в легочной артерии превышает осмотическое давление крови, что ведет к повреждению легочных капилляров. Сердечный выброс снижается в связи с уменьшением сократимости левого желудочка и падением ударного объема. Это ведет к развитию сердечной недостаточности.

Эксайтотоксичность обусловлена как электрической приступной активностью самой по себе, так и повторной деполяризацией нейронов, которая происходит во время непрерывных судорог. Электрическая активность приводит к постепенно увеличивающемуся притоку кальция в пораженные нейроны, что запускает процессы апоптоза. Результатом является гибель нейронов, в частности в гиппокампе, а также и в других областях головного мозга. Во время ЭС принципиально важным является прекращение как двигательной, так и электрической приступной активности [7].

ЭС влияет как на общее число NMDA-рецепторов в синапсах, так и на соотношение NMDA-рецепторов с различным субъединичным составом. Функциональные свойства NMDA-рецепторов напрямую зависят от их субъединичного состава. ЭС приводит к уменьшению долговременной синаптической потенциации в гиппокампе. Это, в свою очередь, ослабляет или даже делает невозможной выработку долговременной синаптической потенции и усиливает долговременную синаптическую депрессию (или депотенциацию) в течение нескольких часов или суток после эпилептической активности. Таким образом, ЭС неблагоприятно отражается на когнитивных функциях [8].

Практическое значение имеет выделение острого симптоматического ЭС. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы (ОВСЭП) – приступы различной природы, возникающие в тесной временной связи с острыми повреждениями ЦНС, вследствие нарушения обмена веществ, воздействия токсических, инфекционных факторов и структурных повреждений головного мозга. ОВСЭП представляют собой качественно новое патологическое состояние. Терапия ОВСЭП включает купирование приступа и предотвращение их дальнейшего развития посредством элиминации или коррекции физиологического пускового механизма приступов и решение вопроса о проведении долгосрочной терапии противоэпилептическими препаратами, если риск возникновения приступов сохраняется [6, 9].

Международная противоэпилептическая лига в новом определении ЭС ключевое значение отводит динамике его течения [10].

Классификация ЭС в зависимости от стадии:

- стадия 1 – ранний ЭС – 5–10 мин;
- стадия 2 – развернутый ЭС – 10–30 мин;
- стадия 3 – рефрактерный ЭС – 30–60 мин;
- стадия 4 – суперрефрактерный ЭС – более 24 ч.

Разработаны рекомендации на каждом этапе оказания медицинской помощи при ЭС.

Вальпроевая кислота впервые была синтезирована в 1882 г., на протяжении 80 лет применялась в качестве растворителя органических веществ. По химическому составу вальпроевая кислота представляет собой 2-пропил-пента-

новую кислоту. Более 30 лет вальпроаты были одними из самых эффективных препаратов в лечении генерализованных и фокальных эпилепсий [11, 12]. С 2008 г. в России зарегистрирована инъекционная форма оригинального препарата вальпроевой кислоты Конвулекс (GEROT PHARMAZEUTIKA, Австрия). Ампулы Конвулекса содержат готовый к применению раствор. По Приказу МЗ РФ №36н от 22.01.2016 для оказания скорой медицинской помощи включена вальпроевая кислота, раствор для внутривенного введения или лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения [13].

Постадийное лечение ЭС включает [7, 14–16]:

- стадия 1 (5–10 мин) – ранний ЭС – Диазепам 0,5% раствор внутривенно медленно (у детей 3 лет и старше – 0,3 мг/кг, у детей младше 3 лет дозировка может быть увеличена до 0,5 мг/кг) или Мидазолам в дозе 0,2 мг/кг также при непревышении суммарной дозы в 10 мг; при отсутствии Диазепама допускается начинать стартовую терапию с вальпроатов, вводимых в/в в нагрузочной дозировке 15–30 мг/кг, далее в поддерживающей дозировке 2,5–5 мг/кг/ч; в последующем возможно снижение дозировки вальпроевой кислоты до 1 мг/кг каждые 2 ч;

- стадия 2 (10–30 мин) – установившийся (развернутый) ЭС – вальпроевая кислота вводится только внутривенно болюсно в дозе 15–30 мг/кг, далее в поддерживающей дозировке 2,5–5 мг/кг/ч; леветирацетам – внутривенная форма вводится детям в нагрузочной дозировке от 10 до 30–40 мг/кг, если первоначальный эффект от препарата получен, то длительность его действия составляет от 12 до 24 ч, далее суточная доза составляет 30–40 мг/кг/сут;

- стадия 3 (30–60 мин) – рефрактерный ЭС; пропופол в начальной дозировке 2 мг/кг с последующей поддерживающей дозировкой 5–10 мг/кг/ч; тиопентал натрия – нагрузочную (5–7 мг/кг) дозу тиопентала натрия в течение 10 мин под строгим контролем АД (избегая его снижения более чем на 10 мм рт. ст.); возможно дополнительно вводить болюсом за 5 мин тиопентал натрия в дозе 1–5 мг/кг (развивающаяся депрессия дыхания может потребовать интубации с переводом его на управляемую искусственную вентиляцию легких; тиопентал натрия вводят внутривенно болюсно 100–250 мг в течение 20 с, далее 50 мг каждые 2–3 мин до прекращения припадков, затем непрерывно инфузионно со скоростью 3–5 мг/кг/ч до достижения феномена «вспышка-подавление» на ЭЭГ; мидазолам 100–200 мкг/кг в виде нагрузочной дозы болюсно, а затем в дозе 1–2 мкг/кг/мин с увеличением на 1–2 мкг/кг/мин каждые 15 минут при некупировании судорог; возможный терапевтический интервал для мидазолама составляет от 1 до 24 мкг/кг/мин под контролем АД и ЧСС;

- стадия 4 – суперрефрактерный ЭС, который продолжается более 24 часов; продолжается терапия стадии 3; дообследование для установления возможных причин резистентности к лечению и их устранение; пиридоксин в/в в дозе 30 мг/кг, стероиды могут быть применены как компонент противоотечной и неспецифической десенсибилизирующей терапии в виде пульс-терапии (в дозе от 1 до 10 мг/кг в пересчете на дексаметазон) не более 2 дней; гипотермия – умеренная гипотермия со снижением

температуры тела до 34 °С при комбинации физических и медикаментозных средств воздействия.

Управляемый наркоз вышеописанными препаратами продолжается в течение 24–48 ч (параллельно осуществляется внутривенное введение противосудорожных препаратов (ПЭП) в средней терапевтической дозе), после чего доза системного анестетика постепенно снижается под контролем непрерывного ЭЭГ-мониторинга. В случае рецидива клинических или ЭЭГ-проявлений ЭС доза анестетика вновь увеличивается до достижения феномена «вспышка-подавление» на ЭЭГ. Длительность управляемого наркоза у пациентов с ЭС может достигать нескольких недель.

Лечение суперрефрактерного ЭС требуется в случае продолжения ЭС в течение 24 ч после начала введения системного анестетика. При неэффективности одного анестетика он может быть заменен на другой. Параллельно с этим следует вводить АЭП внутривенно или через назогастральный зонд [17, 18].

**Целью работы** была оценка эффективности проводимого стационарного лечения пациентов с эпилептическими приступами.

**Материалы и методы:** проведено обследование и лечение 38 пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с эпилептическими приступами за период с 01.2017 по 04.2018. Из них мужчин 17 (44,7%), женщин 21 (55,3%) в возрасте от 20 до 78 лет.

**Результаты.** Из 38 обследованных пациентов (средний возраст  $45,6 \pm 19,4$  года) у 33 (86,7%) ранее был установлен диагноз фокальной эпилепсии (ФЭ): структурная фокальная эпилепсия (СФЭ) – у 21 (55,2%), фокальная эпилепсия неизвестной этиологии (ФЭНЭ) – у 12 (31,6%); остро возникшие симптоматические эпилептические приступы (ОВСЭП) – у 5 (13,1%).

Пациенты с ФЭ ( $n = 33$ ) с длительностью активной эпилепсии в среднем  $6,7 \pm 9,4$  года были госпитализированы из-за утяжеления течения болезни. Монотерапия противосудорожными препаратами (ПЭП) проводилась у 47,4%, комбинированная – у 26,4%, политерапия – у 10,5, без ПЭП – 15,8%, диагноз эпилепсии не был установлен несмотря на длительность активной эпилепсии от 6 мес. до 1,5 лет.

Пациенты в монотерапии и различных комбинациях (30,3%) получали препараты вальпроевой кислоты, пролонгированные формы (ВПА), в 33,3% – карбамазепин ретард (КБЗ), в 27,3% – леветирацетам (ЛЕВ), ламотриджин – в 27,2%, топирамат – у 6,06%, бензобарбитал в комбинированной терапии – у 3,03%, топирамат – у 6,06%; в комбинированной терапии новые ПЭП: эскарбазепин, перампанел, лакосамид получали 3 пациента (9,1%). Важным критерием возможности эффективного лечения эпилепсии является доступность лекарственных средств.

Причинами декомпенсации состояний являлись: нарушение режима приема ПЭП и алкоголь – в 7,1%; неэффективность противосудорожной терапии – в 42,8%; в 35,7% причину ухудшения состояния не удалось обнаружить; у 1 пациента (6,9%) диагностирован геморрагический инсульт, при этом длительность течения эпилепсии 6 лет.

Пациенты (n=38) госпитализированы в стационар в связи с билатеральными тонико-клоническими приступами в 73,3%, при этом зафиксировано серийное течение у 10 и статус тонико-клонических приступов у 5 – в 40%. По поводу учащения приступов с фокальным началом с нарушением сознания обратилось 26,3%, у половины зарегистрирован статус фокальных приступов.

Пациенты с ОВСЭП (n = 5) были госпитализированы в реанимационное отделение по поводу статуса билатеральных тонико-клонических приступов. У 3 диагностирован геморрагический инсульт: у одного на фоне острого миелобластного лейкоза, у другой – на фоне коагулопатии беременных после срочных оперативных родов путем кесарева сечения, эмболии околоплодными водами; у третьего пациента инсульт произошел на фоне хронической болезни почек 4-й стадии, декомпенсации. Одному пациенту с ОВСЭП проводилась терапия по поводу уротелиальной карциномы низкой степени активности злокачественности, у одной пациентке с ОВСЭП – оперативное родоразрешение.

Нахождение в отделении интенсивной терапии потребовалось в 7 случаях (18,4%).

Для пациентов, поступивших в стационар (n = 38), внутривенное введение ВПА проводилось в 64,3%, ЛЕВ – в 28,5%, дополнительно наркоз использовался в 7,1%, у

трети пациентов проводилась коррекция противозепилептической терапии таблетированными формами ПЭП.

Улучшения и стабилизации состояния при коррекции лечения (n = 38) удалось добиться в 57,1%, коррекции терапии с выходом в тяжелое течение ФЭ – у 7%. Два пациента с ОВСЭП после оценки рисков переведены на постоянный прием ПЭП, один оставлен под наблюдение без ПЭП, один пациент с ОВСЭП находится в коме из-за развившейся полиорганной недостаточности на фоне тяжелого исходно соматического заболевания, и в одном случае зафиксирован летальный исход из-за развившейся острой сердечно-легочной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из основных условий эффективности противозепилептической терапии является постоянный непрерывный прием ПЭП. На современном этапе оказания медицинской помощи доступность лекарственных средств – важный экономический показатель. Вальпроаты, пролонгированные формы в том числе, готовые растворы для внутривенного введения продолжают занимать первые позиции.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol*, 2011, 10: 922-930. doi:10.1016/S1474-4422(11)70187-9.
- Амчелавская Е.В., Амчелавский В.Г., Балканская С.В., Глазкова С.В., Батышева Т.Т. Эпилептический статус у детей. Методические рекомендации №30. Москва, 2013, с. 3. /Amchelslavskaya EV, Amtsheslavsky VG, Balkanskaya SV, Glazkova SV, Batsysheva TT. Status epilepticus in children. Guidelines No.30. Moscow, 2013, p. 3.
- Карлов В.А. Определение и классификация эпилептического статуса (комментарии к докладу комиссии международной противоэпилептической лиги). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, спецвыпуск*, 2016, 116(9): 32-36. doi: 10.17116/jnevro20161169232-36. /Karlov VA. Definition and classification of status epilepticus (comments on the report of the International Antiepileptic League Commission). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova, Special Issue*, 2016, 116 (9): 32-36. doi: 10.17116 / jnevro20161169232-36.
- Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И. Эпилептический статус. Современный взгляд на проблему. *Политикина*, 2016, 3: 16-18. /Kotov AS, Eliseev YuV, Semenova EI. Status epilepticus. Modern view on the problem. *Politikina*, 2016, 3: 16-18.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar Sh, Shorvon S., Lowenstein D. HA definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 2015, 56(10): 1515-1523.
- Карлов В.А. Эпилептический статус. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010: 483-511. /Karlov VA. Status epilepticus. Epilepsy in children and adult women and men. М.: Medicine, 2010: 483-511.
- Котов А.С. Генерализованный судорожный эпилептический статус. *РМЖ*, 2015, 12: 651. /Kotov AS. Generalized convulsive status epilepticus. *RMJ*, 2015, 12: 651.
- Трофимова А.М., Постникова Т.Ю., Зайцев А.В. Влияние эпилептического статуса на синаптическую пластичность в гиппокампе. Материалы научной конференции с международным участием. Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций. Санкт-Петербург, 13-19 ноября 2017 г. Издательство: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (Санкт-Петербург). 2017: 519-522 ДК: 612.825/ Trofimova AM, Postnikova Tyu., Zaitsev AV. The effect of status epilepticus on synaptic plasticity in the hippocampus. Materials of the scientific conference with international participation. Physics, Nanotechnologies and Telecommunications Institute. St. Petersburg, November 13-19, 2017 Publisher: Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education (St. Petersburg). 2017: 519-522 DK: 612.825.
- Липатова Л.В., Рудакова И.Г., Сивакова Н.А., Капустина Т.В. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы и эпилептический статус. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(4-1): 24-29. doi: 10.17116/jnevro20151154124-29. Lipatova LV, Rudakova IG, Sivakova NA, Kapustina TV. Acute symptomatic epileptic seizures and status epilepticus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2015, 115 (4-1): 24-29. doi: 10.17116 / jnevro20151154124-29.
- Trinka E, Hoffer J and Zerbs Ar. Causes of status epilepticus. *Epilepsia*, 2012, 53(Suppl. 4): 127-138.
- Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, et al. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology*, 2005, 64(2): 353-355.
- Peters CN, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus – experience in 102 adult patients. *Seizure*, 2005, 14(3): 164-169.
- Приказ МЗ РФ № 36н от 22.01.2016 г. «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» (зарегистрирован в Минюсте РФ 24.02.2016 № 41191). Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 36n On Approval of Requirements for Packaging of Drugs and Medical Devices Used for Emergency Medical Care Packages and Kits of January 22, 2016 (registration No. 41191 of February 24, 2016 in the Ministry of Justice of the Russian Federation).
- Trinka E, Shorvon S et al. Лечение эпилептического статуса в зависимости от стадии (modified Trinka E, 2007, Shorvon et al 2008). *Epilepsia*, ILAE.
- Холин А.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность внутривенного применения вальпроатов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010, 110(3): 55-59. /Kholin AA, Voronkova KV, Pylaeva OA, Petrukhin AS. Efficiency and safety of intravenous administration of valproates. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*, 2010, 110 (3): 55-59.
- Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Ruegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*, 2014, 82(8): 656-664. doi:10.1212/WNL.0000000000000009.
- Волкова Ю.В., Сидоренкова Н.Б., Азарова Е.С. Эпилептический статус-алгоритм неотложной помощи в педиатрической практике. Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. Издательство: Инновационный центр развития образования и науки. 2015: 190-192. /Volkova YuV, Sidorenkova NB, Azarova ES. Status epilepticus - the algorithm of emergency care in pediatric practice. Actual problems of medicine in Russia and abroad. Collection of scientific papers on the results of an international scientific and practical conference. Publisher: Innovation Center for the Development of Education and Science. 2015: 190-192.
- Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И., Токарева Ю.В., Романова М.В., Бунак М.С., Рудакова И.Г. Эпилептический статус у пациентки с энцефалитом Расмуссена. *Альманах клинической медицины*, 2016, 44(3): 363-368. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-3-363-368. /Kotov AS, Eliseev YuV, Semenova EI, Tokareva YuV, Romanova MV, Bunak MS, Rudakova IG. Status epilepticus in a patient with Rasmussen's encephalitis. *Almanakh Klinicheskoy Meditsiny*, 2016, 44 (3): 363-368. doi: 10.18786 / 2072-0505-2016-44-3-363-368.

# АМАНТАДИН ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

Долговременная терапия болезни Паркинсона (БП) с помощью дофаминергических средств закономерно сопровождается появлением флуктуаций симптомов и дискинезий, причем эти осложнения являются чрезвычайно важным фактором, неблагоприятно влияющим на качество жизни. В патофизиологии лекарственных дискинезий большую роль играет гиперактивность глутаматных NMDA-рецепторов полосатого тела, поэтому в настоящее время общепризнанным способом борьбы с дискинезиями является применение антиглутаматергических средств, и в первую очередь амантадина. В настоящей статье обобщаются современные представления о механизмах действия и клинических эффектах амантадиновых производных у пациентов с различными стадиями БП, с акцентом на антидискинетическом действии данной группы противопаркинсонических средств. Представлены преимущества амантадина сульфата (ПК-Мерц) над другими лекарственными формами (фармакокинетика, длительность эффекта, переносимость, возможность внутривенного инфузионного применения), в том числе при проведении терапии острой декомпенсации БП.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, терапия, лекарственные дискинезии, амантадин, ПК-Мерц.

V.V. POLESHCHUK, S.N. ILLARIOSHKIN

Scientific Center of Neurology, Federal State Budgetary Research Institute, Moscow

AMANTADINE IN PARKINSON'S DISEASE: MODERN POSSIBILITIES OF LONG-TERM THERAPY

The long-term therapy of Parkinson's disease (PD) with dopaminergic drugs is naturally accompanied by the fluctuations in symptoms and dyskinesia, and these complications are an extremely important factor that adversely affects the quality of life. The hyperactivity of glutamate NMDA receptors of the striatum plays an important role in the pathophysiology of medicinal dyskinesia, so the use of anti-glutamatergic agents, primarily amantadine, is currently the common method of combating dyskinesia. This article summarizes the current understanding of the mechanisms of action and the clinical effects of amantadine derivatives in patients with different stages of PD, with an emphasis on the antidyskinetic effect of this group of antiparkinsonian agents. It also presents the advantages of amantadine sulphate (PK-Merz) over other dosage forms (pharmacokinetics, duration of effect, tolerability, possibility of intravenous infusion administration), including those in the treatment of acute decompensation of PD.

**Keywords:** Parkinson's disease, therapy, drug dyskinesia, amantadine, PK-Merz.

**В** 2017 г. исполнилось 200 лет с момента описания знаменитым английским врачом Джеймсом Паркинсоном болезни, названной впоследствии его именем [1]. Однако, несмотря на столь значительную историю изучения болезни Паркинсона (БП), это заболевание до сегодняшнего дня остается серьезным вызовом для клинической и фундаментальной неврологии. Как известно, ведущие двигательные проявления БП (гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя) обусловлены гибелью дофаминовых нейронов черной субстанции среднего мозга, дегенерацией нигростриатного пути и дестабилизацией функциональной сети подкорковых ядер. Снижение тормозного влияния дофамина на нейроны стриатума приводит к относительному преобладанию активности холинергических систем мозга. Дополнительное значение имеет эксайтотоксический эффект избыточных концентраций глутамата, обусловленный дезинтеграцией стриокортикальных связей вследствие поражения дофаминергического мезокортикального пути [2, 3]. Соответственно, современные лекарственные препараты, используемые неврологами для лечения пациентов с БП, направлены на

коррекцию различных звеньев вышеуказанного нейротрансмиттерного дисбаланса в головном мозге [4–6]. При этом общепризнанным «золотым стандартом» лечения БП признается леводопа – биологический предшественник дофамина [7, 8].

Адекватное применение имеющегося терапевтического арсенала не только обеспечивает отчетливый симптоматический эффект, но и способствует улучшению выживаемости пациентов с БП [6]. Дополнительные возможности лечения связаны с высокотехнологичными хирургическими подходами – высокочастотной электростимуляцией глубоких отделов головного мозга и дуоденальным введением геля леводопа-карбидопа с помощью специальной помпы, которые весьма эффективны в преодолении проблем с моторикой [9].

Признавая достигнутые успехи, следует подчеркнуть, что в долгосрочной перспективе лечение пациентов с БП сопряжено с рядом сложных проблем, которые пока далеки от своего разрешения. Так, уже через 2–5 лет от начала леводопа-терапии практически у всех пациентов развиваются типичные побочные эффекты: флуктуации симптомов (двигательных, вегетативных, аффективных,

сенсорных) и разнообразные по своей «формуле» лекарственные дискинезии [3, 4]. Эти феномены принято объяснять уменьшением числа стриатных пресинаптических дофаминергических окончаний и снижением суммарной «буферной» способности этих нейронов к тоническому выделению медиатора, неадекватным дофаминовым метаболизмом в окружающих глиальных клетках, а также развитием денервационной гиперчувствительности либо блоков постсинаптических  $D_2$ - и – частично –  $D_3$ -рецепторов полосатого тела [10, 11]. Существенный вклад в развитие осложнений вносят особые свойства самой леводопы – короткий период полужизни в крови, узкое окно абсорбции в желудочно-кишечном тракте, конкуренция с пищевыми аминокислотами при переносе через гистогематические барьеры. По мере течения БП все большее значение начинают приобретать симптомы, обусловленные поражением недофаминергических систем ЦНС, – норадренергических, серотонинергических, ацетилхолинергических и др. [6]. Эти клинические проявления (например, когнитивные или вегетативные расстройства, застывания и т. д.) не реагируют на стандартную дофаминергическую терапию. Необходимо отметить также, что доступная симптоматическая терапия не предотвращает дальнейшего и неуклонного прогрессирования нейродегенеративного процесса паркинсонического типа [2, 3, 9].

Двигательные осложнения длительной леводопатерапии имеют существенное значение в оценке течения БП и знаменуют собой наступление развернутой стадии заболевания. В патофизиологических механизмах леводопа-индуцированных дискинезий ключевую роль играет гиперактивность глутаматергических рецепторов, расположенных на средних шипиковых нейронах полосатого тела: при дискинезиях отмечено гиперфосфорилирование NMDA-рецепторов, что приводит к повышению синаптической эффективности и активации кортикостриатного глутаматергического пути [12]. Такой механизм развития лекарственных осложнений привлекает внимание к антиглутаматным терапевтическим стратегиям, которые более подробно будут представлены далее. Показано, что дискинезии и флуктуации симптомов значительно затрудняют двигательную активность пациентов и относятся к числу ведущих факторов, снижающих качество жизни [13]. Поэтому контроль над ними рассматривается сегодня как одно из магистральных направлений в лечении БП.

***Двигательные осложнения длительной леводопа-терапии имеют существенное значение в оценке течения БП и знаменуют собой наступление развернутой стадии заболевания***

С целью борьбы с лекарственными осложнениями многолетней терапии БП предложено множество подходов – от применения пролонгированных форм леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (препараты с кон-

тролируемым высвобождением) до хирургической нейромодуляции и назначения разнообразных корректоров (бензодиазепинов, антиконвульсантов и т. д.) [3, 6, 9, 14–16]. Однако результат этих усилий, к сожалению, пока нельзя признать удовлетворительным. К тому же в развернутой стадии БП и у пожилых пациентов многие противопаркинсонические препараты (агонисты дофаминовых рецепторов, холинолитики) имеют ограниченный потенциал применения из-за риска развития серьезных побочных эффектов – психозов, когнитивного снижения, дневной сонливости, ортостатической гипотензии, периферических отеков и т. д.

***С целью борьбы с лекарственными осложнениями многолетней терапии БП предложено множество подходов – от применения пролонгированных форм леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (препараты с контролируемым высвобождением) до хирургической нейромодуляции и назначения разнообразных корректоров (бензодиазепинов, антиконвульсантов и т. д.)***

Таким образом, несмотря на разнообразие лекарственных средств для фармакотерапии БП, проблема выбора наиболее рационального препарата, желательного имеющего множественные «мишени» для воздействия при столь сложном, многоуровневом патогенезе заболевания, как никогда актуальна. В этой связи в настоящее время отмечается новая волна интереса к противопаркинсоническим препаратам из группы адамантанов, и в первую очередь к амантадину [17, 18]. Это связано с установлением антиэксцитотоксического потенциала адамантанов, что подразумевает их нейропротекторное и нейромодулирующее действие.

Амантадин был исходно синтезирован как противовирусный препарат, эффективный в отношении вирусов гриппа типа А2. Противопаркинсоническая активность амантадина была выявлена случайно у 58-летней женщины, страдавшей БП и принимавшей амантадин для профилактики гриппа. Вскоре после этого было проведено специально организованное клиническое исследование, включавшее 163 больных БП и показавшее улучшение состояния у 66% пациентов, принимавших амантадин [19]. По своей химической структуре амантадин представляет собой трициклический аминокадамantan 1-аминоадаманта гидрохлорид (1-адамантиламина гидрохлорид). Это белый или белый со слабым желтоватым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Хорошо растворим в воде, легко абсорбируется после приема внутрь. Пиковая концентрация в крови наступает спустя 2–4 ч после приема препарата таблетированной формы, а период полужизни в плазме крови составляет от 10 до 24 ч. Амантадин выводится через почки, почти не метаболизируясь в организме.

Терапевтический эффект амантадина носит комплексный характер. Основное его свойство – способность

блокировать NMDA-рецепторы глутамата на стриатных эфферентных нейронах [20, 21]. Амантадин действует как неконкурентный антагонист, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с соответствующим рецептором зависит от концентрации глутамата и мембранного потенциала эфферентного нейрона. Считается, что это основной механизм действия амантадина применительно к двигательным расстройствам. Амантадин проявляет также ряд других важных свойств:

- повышение синтеза дофамина в нигральных нейронах;
- усиление высвобождения дофаминовых (и других моноаминовых) везикул в синаптическую щель и блокирование обратного захвата дофамина пресинаптическими терминалями;
- повышение чувствительности дофаминергических рецепторов к нейромедиатору;
- мягкое холинолитическое действие.

***Амантадин был исходно синтезирован как противовирусный препарат, эффективный в отношении вирусов гриппа типа А2. Противопаркинсоническая активность амантадина была выявлена случайно у 58-летней женщины, страдавшей БП и принимавшей амантадин для профилактики гриппа***

В рамках современных алгоритмов лечения БП амантадин обычно назначается как дополнительный препарат, усиливающий действие леводопы или агониста дофаминовых рецепторов у пациентов в развернутой стадии БП. Следует отметить, что применение амантадина в качестве монотерапии на ранней стадии БП также вызывает большой интерес, поскольку его эффективность в таком режиме продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [22]. Оптимальной дозой является прием 200–300 мг амантадина в сутки в 3 приема, стационарный концентрационный уровень в крови достигается в течение 4–7 дней.

Амантадин обычно хорошо переносится у пациентов разных возрастных групп, хотя после 70–75 лет он должен приниматься с осторожностью. Побочные эффекты редки и могут проявляться в виде отеков (чаще голеней и стоп), сухости во рту, мраморности кожных покровов, нарушений сна, эпизодов возбуждения и галлюцинаций. Общая безопасность препарата, проверенная временем, позволяет рекомендовать его назначение как в стационарных условиях, так и в амбулаторной практике. В ранних и среднетяжелых стадиях заболевания амантадин в режиме монотерапии и в комбинации с леводопой оказывает умеренный эффект в отношении всех основных клинических проявлений паркинсонизма, что наблюдается не менее чем у 2/3 пациентов [18, 23, 24]. Улучшение в основном касается гипокинезии и ригидности, в меньшей степени препарат влияет на тремор. В развернутой стадии БП амантадин, добавляемый к леводопе, может не только потенцировать ее действие, но и уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводо-

па-терапии [18, 25]. Особенно ценным является свойство амантадина подавлять выраженность леводопа-индуцированных дискинезий, в том числе резистентных и инвалидизирующих. На сегодняшний день амантадин является, по существу, единственным препаратом, для которого антидискинетическая активность при БП имеет серьезную доказательную базу [26, 27].

После появления в литературе ряда предварительных работ, сообщающих о благоприятном влиянии амантадина на лекарственные дискинезии у пациентов с БП [28, 29], такой эффект был убедительно подтвержден и в эксперименте на обезьянах с токсической моделью паркинсонизма [30]. В последующие годы было опубликовано достаточное число результатов двойных слепых контролируемых исследований [31–33], которые показали, что амантадин способен уменьшать тяжесть и длительность лекарственных дискинезий при БП примерно на 50%, без влияния на противопаркинсонические эффекты леводопы и ухудшения общих двигательных функций. Такой эффект был продемонстрирован и при однократном инфузионном внутривенном введении амантадина [34, 35], что позволяет рассчитывать на достаточно быстрый терапевтический результат без необходимости прохождения многодневной фазы насыщения, как это свойственно многим другим противопаркинсоническим препаратам.

Во всех указанных работах продолжительность активного периода лечения составляла всего 2–4 недели, а результаты исследования длительной антидискинетической активности амантадина оставались ограниченными или противоречивыми. Например, по данным Metman и соавт., поддержание хорошего терапевтического эффекта амантадина имело место в течение года у 13 из 17 наблюдавшихся пациентов [36], тогда как Thomas и соавт. в их открытом исследовании у 40 пациентов с БП наблюдали определенное истощение влияния амантадина на леводопа-индуцированные дискинезии в среднем через 5 месяцев от начала лечения [37]. Следует отметить, что в последнем исследовании у половины больных после отмены амантадина наблюдалось «рикошетное» нарастание выраженности дискинезий, сгладившееся через 1–2,5 недели на фоне уменьшения дозы и изменения режима приема леводопы.

***Амантадин действует как неконкурентный антагонист, NMDA-блокирующий эффект которого при взаимодействии с соответствующим рецептором зависит от концентрации глутамата и мембранного потенциала эфферентного нейрона***

Окончательно решить этот вопрос удалось Wolf с соавт. [38], которые провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах у 32 больных БП, длительно (в среднем в течение 4,8 года) принимавших стабильную дозу амантадина. Авторы показали, что у данной категории пациентов перевод на плацебо уже через три недели сопровож-

дался достоверным увеличением выраженности и длительности леводопа-индуцированных дискинезий (с оценкой по IV части шкалы UPDRS и дневникам больных), тогда как при сохранении режима приема амантадина изменений в состоянии пациентов за тот же период не происходило. Эти данные свидетельствуют о долговременной антидискинетической эффективности амантадина в развернутой стадии БП.

***В развернутой стадии БП амантадин, добавляемый к леводопе, может не только потенцировать ее действие, но и уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопа-терапии***

В 2012 г. был опубликован крупный метаанализ результатов контролируемых исследований различных антагонистов NMDA-рецепторов глутамата у пациентов с БП, осложненной развитием леводопа-индуцированных дискинезий (11 плацебо-контролируемых исследований, 253 больных) [27]. По итогам метаанализа было сделано обобщающее заключение о достоверном снижении дискинезии «пика дозы» и общей тяжести симптомов по III и IV частям шкалы UPDRS при назначении больным БП амантадина. Ни для какого другого антагониста NMDA-рецепторов такой вывод пока сделан быть не может [27]. Позитивное влияние амантадина на леводопа-индуцированные дискинезии подтверждается и отечественными авторами [39].

С учетом антиглутаматного эффекта амантадина в литературе обсуждается целесообразность его назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. В многолетнем исследовании Ilzenberg с соавт. (2006) было показано, что у пациентов с БП прием амантадина способствует более медленному развитию когнитивных нарушений и отсрочиванию наступления деменции, а также уменьшению тяжести проявлений уже развившейся деменции [40]. Предполагается также, что длительный прием амантадина может улучшать выживаемость пациентов с БП [40, 41].

На сегодняшний день известны две основные формы амантадина – амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат. Амантадина сульфат (ПК-Мерц) характеризуется более стабильной концентрацией в крови и отсутствием сколь-нибудь значимого эффекта «пика дозы», поэтому он даже при длительном многолетнем приеме оказывает стабильное, стойкое противопаркинсоническое действие. Фармакокинетические параметры амантадина гидрохлорида не столь благоприятны, он несколько чаще вызывает развитие побочных эффектов, а его положительный эффект при БП нередко бывает кратковременным вследствие постепенно развивающейся толерантности [6].

Еще одним важнейшим преимуществом амантадина сульфата (ПК-Мерц) является наличие (помимо стандартной таблетированной формы) жидкой формы для инфузионного введения. Инфузионная форма ПК-Мерц –

первый и на сегодняшний день единственный противопаркинсонический препарат, который может применяться парентерально. В связи с этим он является средством выбора в лечении акинетических кризов и других состояний декомпенсации при БП, требующих интенсивной специфической терапии. Наиболее характерными причинами острой декомпенсации у пациентов с БП являются отмена или резкое снижение дозы противопаркинсонических средств, прием блокаторов дофаминовых рецепторов, интеркуррентная инфекция, резкая дегидратация, перенесенная хирургическая операция и т. д. [42–44]. Острая декомпенсация при БП – это всегда жизнеугрожающее состояние, поэтому четкий алгоритм действия врача в такой ситуации имеет особенно большое значение. Пациента необходимо разместить в отделении интенсивной терапии (реанимации) и в первую очередь осуществить необходимую коррекцию вегетативных и электролитных нарушений, дыхательной недостаточности, обеспечить зондовое или парентеральное питание, профилактику тромбоза глубоких вен голени и т. д. После устранения причины декомпенсации проводится коррекция противопаркинсонической терапии, включающая увеличение дозы леводопы на 100–200 мг/сут (если декомпенсация возникла на фоне лечения) или возобновление ее приема (если причиной декомпенсации стала отмена препарата) [6, 9, 44]. Важнейшая мера, доказавшая свою эффективность при острой декомпенсации БП, – внутривенное капельное введение парентеральной формы амантадина сульфата (ПК-Мерц 250–500 мл в/в капельно до 3 раз в день в течение 5–10 дней).

***В многолетнем исследовании Ilzenberg с соавт. (2006) было показано, что у пациентов с БП прием амантадина способствует более медленному развитию когнитивных нарушений и отсрочиванию наступления деменции, а также уменьшению тяжести проявлений уже развившейся деменции***

Интересно, что амантадин оказался эффективным и при некоторых других экстрапирамидных синдромах, имеющих дофаминергические механизмы развития, например при нейролептическом паркинсонизме [45] и поздней дискинезии [46], что косвенно подтверждает универсальный характер глутамат-опосредованной эксайтотоксичности в клинической реализации разнообразных двигательных расстройств. Антиэксайтотоксические стратегии продолжают оставаться в числе наиболее перспективных при широком круге нейродегенеративных заболеваний. Поэтому применение амантадина у пациентов с БП является важным не только с симптоматической точки зрения, но и с позиций возможного нозомодифицирующего эффекта в долгосрочной перспективе.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, 1817.
- Jenner P, Morris HR, Robbins TW et al. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *J Park Dis*, 2013, 3: 1–11.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17013.
- Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М: Миклош, 2006./ Litvinenko IV. Parkinson's disease. M: Miklos, 2006
- Olanow CW, Schapira AHV. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2013, 74: 337–347.
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2014./ Levin OS, Fedorova NV. Parkinson's disease. M.: MEDpress-inform, 2014.
- Fahn S, Poewe W. Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease. *Mov Disord*, 2015, 30: 1–3.
- Hornykiewicz O. L-DOPA. *J Parkinson's Dis*, 2017, 7: 3–10.
- Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2016./ Guidance on the diagnosis and treatment of Parkinson's Disease (edited by Illarioshkina SN, Levin OS). M.: MEDPRESS-INFORM, 2016.
- Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. *J Neurol*, 2000, 247(Suppl.2): II43–II50.
- Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1756–1760.
- Chase TN, Engber TM, Mouradian MM. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, 1996, 69: 497–501.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: новые возможности терапии. *Неврологический журнал*, 2007, 2: 26–33./ Nodel MR, Yakhno NN. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease: new therapeutic options. *Nevrologicheskiy Zhurnal*, 2007, 2: 26–33.
- Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Селиверстов Ю.А. Современные высокотехнологические методы лечения болезни Паркинсона. В кн.: Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты (под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт). М.: Буки-Веди, 2016: 543–552. / Illariyoshkin SN, Fedotova EYu, Seliverstov YuA. Modern high-tech treatments for Parkinson's disease. In the book: Brain Diseases - Medical and Social Aspects (edited by Gusev EI, Gekht AB). Moscow: Buki-Vedi, 2016: 543–552.
- Brochie JM, Lee J, Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2005, 112: 359–391.
- Schapira A. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 1472–1478.
- Иллариошкин С.Н. Производные амантадина в лечении болезни Паркинсона. *Нервные болезни*, 2016, 3: 14–19./ Illariyoshkin SN. Derivatives of amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *Nervnye Bolezni*, 2016, 3: 14–19
- Cersósimo MG, Micheli FE. Antiglutamatergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. In: C. Koller, E. Melamed (eds). Handbook of Clinical Neurology, Vol. 84: Parkinson's disease and related disorders. Part II. Elsevier, 2007: 127–136.
- Schwab RS, England AC, Poskanzer DC et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*, 1969, 208: 1168–1170.
- Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications. *Clin Neurol Neurosurg*, 1992, 94: 4–6.
- Kornhuber J, Quack G, Danysz W et al. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology*, 1995, 34: 713–721.
- Butzer JF, Silver DE, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double blind, placebo controlled, crossover study with long term follow up. *Neurology*, 1975, 25: 603–606.
- Schwab RS, England AC, Poskanzer DC et al. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*, 1969, 208: 1168–1170.
- Fahn S, Isgreen WP. Long term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double blind crossover analysis. *Neurology*, 1975, 25: 695–700.
- Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst*, 1977, 38: 605–608.
- Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 2007, 21: 677–692.
- Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-methyl-D-aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci*, 2012, 39: 465–472.
- Oertel WH, Quinn NP. Parkinson's disease: drug therapy. *Baillieres Clin Neurol*, 1997, 6: 89–108.
- Metman VL, Del Dotto P, van den Munckhof P et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1998, 50: 1323–1326.
- Blanchet PJ, Konitsiotis S, Chase TN. Amantadine reduces levodopa-induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord*, 1998, 13: 798–802.
- Da Silva-Junior FP, Braga-Neto P, Sueli Monte F, De Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11: 449–452.
- Luginger E, Wenning GK, Boesch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2000, 15: 873–878.
- Rajput AH, Rajput A, Lang AE et al. New use for an old drug: amantadine benefits levodopa induced dyskinesias. *Mov Disord*, 1998, 13: 851–854.
- Ruicka E, Strelieva H, Jech R et al. Amantadine infusion treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2000, 102: 1297–1306.
- Del Dotto P, Pavese N, Gambaccini G et al. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study *Mov Disord*, 2001, 16: 515–520.
- Metman VL, Del Dotto P, Lepoole K et al. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol*, 1999, 56: 1383–1386.
- Thomas A, Iacono D, Luciano AL et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 141–143.
- Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R et al. Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25: 1357–1363.
- Грачев И.С., Федорова Н.В. Лекарственные дискинезии при болезни Паркинсона: классификация, влияние на качество жизни и подходы к лечению. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М.: 2008: 88–92./ Grachev IS, Fedorova NV. Medicinal dyskinesias in Parkinson's disease: classification, impact on quality of life and approaches to treatment. In the collection of works: Parkinson's disease and movement disorders. A guide for practitioner on the materials of the First National Congress (edited by Illarioshkina SN, Yakhno NN). M.: 2008: 88–92.
- Ilzenberg R, Bonuccelli U, Schechtman E et al. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21: 1375–1379.
- Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE et al. Amantadine treatment as an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology*, 1996, 46: 1551–1552.
- Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003, 9: 3–9.
- Onofri M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease. *Neurology*, 2005, 64: 1162–1169.
- Левин О.С. Феноменология и лечения декомпенсации болезни Паркинсона. *Неврол. журнал*, 2007, 1: 8–15. /Levin OS. Phenomenology and treatment of decompensation of Parkinson's disease. *Nevrol. Zhurnal*, 2007, 1: 8–15.
- Федорова Н.В., Ветохина Т.Н. Нейролептические экстрапирамидные расстройства. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011: 275–280. /Fedorova NV, Vetokhina TN. Neuroleptic extrapyramidal disorders. In the collection of works: Parkinson's disease and movement disorders. A guide for practitioners on the materials of the II National Congress (edited by Illarioshkina SN, Levin OS). M., 2011: 275–280.
- Pappa S, Tsoulis S, Apostolou G et al. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33: 271–275.

**31** мая — **1** июня  
2018 г.

Здание Правительства Москвы  
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа  
ежегодной сессии для руководителей и  
сотрудников региональных  
сосудистых центров и первичных  
сосудистых отделений



**«СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА И СЕРДЦА.  
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ»**

Официальный сайт Конгресса  
<http://www.congress-neuro.ru>

**ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА**



**ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА**

ООО «ДИАЛОГ» | [dialog2008@inbox.ru](mailto:dialog2008@inbox.ru)  
[tv\\_press@inbox.ru](mailto:tv_press@inbox.ru)  
[www.expodialog.ru](http://www.expodialog.ru)

Е.В. КОСТЕНКО<sup>1,2</sup>, Л.В. ПЕТРОВА<sup>2</sup><sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва<sup>2</sup> ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины»

# БОТУЛИНОТЕРАПИЯ (INCOBOTULINUMTOXIN A\*)

## В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

В статье представлены клинические случаи пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) в подростковом возрасте. Показана возможность комплексной реабилитации с применением ботулинотерапии (инкоботулотоксин А, Ксеомин) для снижения спастичности, улучшения активных и пассивных движений. Применение инкоботулотоксина А (Ксеомина) показало значимый, стойкий, длительный эффект в отношении уменьшения спастичности, пассивной функции и функции ходьбы у пациентов подросткового возраста с ДЦП. Применение препарата в суммарной дозе от 7,8 до 9,1 ЕД/кг массы тела эффективно и безопасно.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, Incobotulinumtoxin A, ксеомин, реабилитация, спастичность.

E.V. KOSTENKO<sup>1,2</sup>, L.V. PETROVA<sup>2</sup><sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Pirogov City Clinical Hospital, Moscow<sup>2</sup> Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

### BOTULINUM TOXIN THERAPY (INCOBOTULINUMTOXIN A\*) IN THE COMPLEX REHABILITATION OF ADOLESCENTS WITH CEREBRAL PALSY (CLINICAL CASE)

The article presents clinical cases of patients with cerebral palsy (CP) in adolescence. The possibility of complex rehabilitation with the use of botulinum therapy (Xeomin) to reduce spasticity, improve active and passive movements is shown. Conclusion. The use of IncobotulinumtoxinA (Xeomin) has shown a significant, persistent, long-term effect on reducing spasticity, passive function and walking in adolescent patients with cerebral palsy. The use of the drug in the total dose of 7,8 to 9,1 U/kg body weight was effective and safe.

**Keywords:** cerebral palsy, IncobotulinumtoxinA, xeomin, rehabilitation, spasticity.

**Т**ермин *детский церебральный паралич (ДЦП)* объединяет группу стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям вследствие непрогрессирующего повреждения или аномалии развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [1].

Существенное улучшение акушерской и неонатальной помощи сопровождается увеличением числа выживших пациентов с ДЦП, также растет продолжительность жизни этих пациентов в связи с улучшением медико-социального сопровождения [2]. На сегодняшний день показатель продолжительности жизни больных ДЦП стремится к уровню средней продолжительности жизни в общей популяции. Изучение продолжительности жизни и уровня здоровья больных ДЦП в Великобритании, рожденных с 1940 по 1950 г., выявило близкие к среднепопуляционным показатели среди больных с легкой и среднетяжелой формами заболевания; 18-летнего возраста достигают 70% пациентов с ДЦП [3].

Общепринято мнение, что по мере взросления ребенка с ДЦП происходит стабилизация его состояния здоровья. Однако, согласно исследованиям ряда зарубежных авто-

ров, у больных с ДЦП по мере взросления и роста организма развиваются вторичные осложнения, которые затрудняют повседневную деятельность и социальную адаптацию. К ним относятся боль, патология опорно-двигательного аппарата и низкий уровень физической активности [3].

Значимую проблему в реабилитации данной группы пациентов представляет болевой синдром, наблюдаемый у 30–80% пациентов с ДЦП [4]. Поражение суставов паретичных конечностей, мышечная боль, болезненные мышечные спазмы наиболее часто обуславливают выраженность болевого синдрома. Кроме того, боль может быть связана с нарастанием спастичности, формированием контрактур. Боль в области бедер и нижней части спины встречается в 56,2% случаев. Эти болевые ощущения могут быть вызваны изменениями в позе или походке, которые, в свою очередь, являются следствием спастичности или мышечной слабости. Возникающая в результате этого дополнительная нагрузка на спину или бедра может приводить к боли. Кроме того, вынужденная необходимость проводить большую часть дня сидя, связанная с физическими ограничениями или усталостью, также может увеличивать склонность к болям в спине.

Согласно данным ряда исследований, у трети больных ДЦП с возрастом снижается уровень функциональных возможностей, что в первую очередь обусловлено ухуд-

\* Согласно классификации FDA.

шением ходьбы и навыков самообслуживания. Результаты калифорнийского исследования, напротив, подчеркивают стабильность уровня функционального состояния пациентов с ДЦП на протяжении многих лет. Так, пациенты в возрасте старше 25 лет отмечали неизменность функции ходьбы в течение 15 лет [3].

Тем не менее с возрастом изменяется картина двигательного дефекта у больных ДЦП [3]. Это обусловлено, с одной стороны, усложнением двигательных задач по мере взросления пациента, ростом организма. С другой стороны, ухудшение функционирования может быть связано с воздействием внешних факторов, недостатком двигательной активности, болью, ростом организма. Таким образом, формируется резидуальная стадия ДЦП с уже сформированным, фиксированным ригидным патологическим двигательным стереотипом. Достаточно часто по мере взросления ребенка продолжается развитие вторичных изменений в мышечной и костно-суставной системах [3].

Восстановительное лечение больных ДЦП является сложной проблемой, которая обусловлена необходимостью динамического индивидуального подбора и модификации комплекса реабилитационного лечения по мере роста и взросления ребенка. Это связано не только с необходимостью профилактики нарастания вторичных патологических изменений, но и с меняющимися с возрастом социально-психологическими и социально-средовыми потребностями [1, 4–5].

Реабилитационные мероприятия для больных ДЦП должны включать медицинский, социальный и психологический аспекты; объединять в лечебно-восстановительный процесс представителей разных медицинских специальностей: невролога, ортопеда, логопеда, психотерапевта, медицинского психолога, эрготерапевта, окулиста и др. Это обусловлено поражением многих органов и функциональных систем при ДЦП, что требует своевременной и адекватной коррекции.

Основной задачей реабилитации пациентов с ДЦП является улучшение двигательной функции. Один из важных акцентов восстановительных мероприятий сосредоточен на патологически повышенном мышечном тоне (спастичности). Однако следует учитывать другие нарушения (слабость, частичный двигательный контроль, атаксия, когнитивные способности), которые могут влиять на ограничения функционирования пациента и эффективность реабилитации [1, 4–5].

С целью коррекции двигательных нарушений у больных ДЦП используются: 1) методы функциональной терапии (лечебная физкультура, массаж, аппаратная кинезиотерапия, методика проприоцептивного нейромышечного облегчения и др.); 2) консервативное ортопедическое лечение (ортезирование и др.); 3) лекарственная терапия (оральные антиспастические препараты); 4) инъекции препаратов ботулотоксина типа А (БТА); 5) интратекальное введение баклофена; 6) ортопедическая хирургия. Как правило, наибольший результат достигается при персонализированном выборе сочетания разных методов лечения [4–5].

Одним из методов с доказанной эффективностью, применяемых в течение более 20 лет в комплексной реабилитации пациентов с ДЦП, является терапия БТА. Показаниями к ботулинотерапии при ДЦП у пациентов со сформированными двигательными навыками являются спинальная спастичность, спастическая дистония, церебральная спастичность, фокальная спастичность, а также дистонические синдромы. При тяжелой функциональной недостаточности ботулинотерапия применяется для уменьшения болевого синдрома и облегчения ухода при выраженной спастичности. Использование БТА показано, если у больного с ДЦП имеется повышенный мышечный тонус без фиксированной контрактуры, а также отмечаются боль, мышечные спазмы, снижение объема движений и нарушение двигательной функции, связанные со спастичностью мышц. Действие БТА при внутримышечном введении обусловлено блокированием нервно-мышечной передачи в связи с подавлением высвобождения нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель [1, 5].

Цель ботулинотерапии у пациентов с ДЦП – уменьшение мышечного гипертонуса, что позволяет эффективно проводить реабилитационные мероприятия, направленные на снижение выраженности двигательного дефекта и предупреждение развития патологических двигательных стереотипов и поз [4].

**Согласно исследованиям ряда зарубежных авторов, у больных с ДЦП по мере взросления и роста организма развиваются вторичные осложнения, которые затрудняют повседневную деятельность и социальную адаптацию. К ним относятся боль, патология опорно-двигательного аппарата и низкий уровень физической активности**

Клинический эффект после инъекции БТА наблюдается спустя несколько дней и сохраняется в течение 2–6 месяцев, после чего необходимо рассмотреть необходимость повторной инъекции. Хорошие результаты отмечаются при использовании БТА в раннем возрасте (с 2 лет), при легкой и средней степенях тяжести заболевания, что связано с высокими потенциями нейропластичности [6–7]. Тем не менее включение ботулинотерапии актуально на всех этапах реабилитации данной группы больных.

На сегодняшний день проведено достаточное количество рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, показавших эффективность препаратов БТА при ДЦП [8–19]. В 2010 г. Американской академией неврологии и Обществом детской неврологии были представлены заключения и рекомендации по применению препаратов БТА при ДЦП, которые используются во всем мире [19]: 1) инъекции БТА в мышцы верхних и нижних конечностей являются эффективным средством лечения спастичности (уровень доказательности А); 2) инъекции БТА у детей с ДЦП следует считать безопасным методом лечения (уро-

вень доказательности А); однако могут наблюдаться случаи генерализованной мышечной слабости; 3) в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы однозначно утверждать или отрицать, что инъекции БТА улучшают двигательные функции пациентов с ДЦП. В настоящее время применение терапии инъекциями БТА включено в стандарты лечения ДЦП во многих странах мира и в Российской Федерации [4, 8].

Таким образом, с позиций доказательной медицины показанием для назначения препаратов БТА при ДЦП является локальная или сегментарная спастичность нижних и/или верхних конечностей [8]. Если при наличии показаний этот метод лечения не используется, то можно говорить о том, что лечение проводится не в полном объеме, и пациент лишается доказано эффективного терапевтического подхода.

**Согласно данным ряда исследований, у трети больных ДЦП с возрастом снижается уровень функциональных возможностей, что в первую очередь обусловлено ухудшением ходьбы и навыков самообслуживания**

Опыт применения БТА для лечения спастичности продемонстрировал, что вопросы достижения максимальной эффективности терапии требуют дальнейшего изучения. Открытыми остаются вопросы времени начала терапии, использования оптимальных доз, объема, разведения препаратов БТА; выбор мышцы-мишени, количества и места точек инъекций; критерии оценки достижения оптимальной эффективности лечения; методы контроля эффективности введения БТА (пальпаторно-анатомический, электромиографический, ультразвуковой); доступность ботулинотерапии для пациентов.

С конца XX в. с целью коррекции локальной спастичности при ДЦП успешно используются препараты онаботулотоксина А (Ботокс) и аботулотоксина А (Диспорт) [8]. С 2017 г. расширились официальные показания для инкоботулотоксина А (Ксеомина) в отношении реабилитации пациентов с ДЦП. Нужно подчеркнуть, что достоинствами инновационного препарата инкоботулотоксина А является крайне низкое содержание комплексобразующих белков (Clostridium-протеин), что обеспечивает его высокий профиль безопасности. Ксеомин содержит чистый активный нейротоксин типа А, что обеспечивает ботулинотерапию с минимальной антигенной и белковой нагрузкой на организм, это особенно актуально в условиях длительного лечения с применением повторных курсов ботулинотерапии у детей и подростков. Эффективность и безопасность Ксеомина в лечении спастичности у взрослых пациентов доказана большим количеством исследований, однако публикаций, посвященных ДЦП, пока немного. Ксеомин продемонстрировал сравнимую с Ботоксом эффективность, что показано в ряде зарубежных и отечественных исследований [8, 10, 15–18].

Представляем собственный клинический опыт применения препарата инкоботулотоксина А (Ксеомин) в

комплексе медицинской реабилитации у пациентов с ДЦП подросткового возраста, ранее не получавших ботулинотерапию.

*Пациентка Щ. (16 лет). Детский церебральный паралич, церебральная дистония, спастическая диплегия, 2-й уровень в соответствии с оценкой по GMFCS.*

*Жалобы на речевые затруднения, связанные с мышечными спазмами лицевых мышц, затруднения при передвижении, связанные с болезненными мышечными спазмами и невозможностью полноценной подошвенной опоры.*

*Психическое и речевое развитие соответствует возрасту. Эмоционально позитивна, общительна, мотивирована к лечению. Социально адаптирована (занимается компьютерным дизайном, имеет друзей). Масса тела 63,5 кг.*

*Неврологический статус. Дистония мышц лица, преимущественно оромандибулярной области, усиливающаяся при разговоре, частично уменьшающаяся в покое. Элементы торсионной дистонии с насильственным поворотом головы влево, туловища вправо. Спастический тетрапарез с гиперкинетической дистонией в экстензорах пальцев верхних конечностей, с переразгибанием пальцев рук в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах и отведением V пальцев. В картине дистонического гиперкинеза преобладают миотонический и атетодный компоненты. В нижних конечностях отмечается гипертонус хамстринг-мышц, эквиноварусная установка левой стопы с гипертонусом камбаловидной, икроножной, двуглавой и малоберцовой мышц (оценка по модифицированной шкале Ашворта (MAS) 3 балла); гипертонус длинного сгибателя пальцев стопы, длинного сгибателя большого пальца обеих стоп (оценка по MAS 3 балла). Нарушена опороспособность обеих стоп. Походка изменена по спастико-паретическому типу за счет гипертонуса и дистонии вышеперечисленных мышц. Болевой синдром в мышцах нижних конечностей (болезненные мышечные спазмы) – 6 баллов по ВАШ. Фиксированные контрактуры не выявлены.*

*Оценка по классификационной системе больших моторных функций (GMFCS) – 2 уровень.*

*Ранее ботулинотерапию не получала.*

*Совместно с пациентом и родителями была определена цель лечения: улучшение функции ходьбы (опороспособности стопы) и уменьшение выраженности болевого синдрома.*

*Пациентке осуществлялась инъекция инкоботулотоксина А (Ксеомин) в мышцы лица (жевательные мышцы), сгибатели пальцев кисти, разгибатель кисти верхних конечностей и мышцы, формирующие эквиноварусную деформацию стопы слева и стриарную установку пальцев правой стопы (икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая, длинный сгибатель пальцев стопы, длинный сгибатель большого пальца стоп) в суммарной дозе 600 ЕД (9,45 ЕД/кг).*

*Восстановление препарата осуществляли 0,9%-ным раствором хлорида натрия в объеме 2 мл, при этом в 0,1 мл раствора содержалось 5 ЕД ботулотоксина. Препарат вводили методом внутримышечных инъекций с использо-*

ванием стерильных игл 27G x 3/4 диаметром 0,40 мм, длиной 20 мм.

С целью контроля точности инъекций в мышцы-мишени применялся метод ультразвукового контроля, анатомического ориентирования и пальпации. Введение препарата пациентка перенесла хорошо. Побочных эффектов в ближайший и отдаленный периоды не наблюдалось. Эффективность оценивалась по снижению спастичности по MAS и по шкале Тардье.

После проведения ботулинотерапии на протяжении 4 недель пациентка получала проприоцептивное нейромышечное облегчение, механотерпию (от аппарата Мотомед в режиме антиспазм) и массаж. После 4 недель комплексной реабилитации была достигнута способность стоять и передвигаться с опорой на обе стопы. Кроме того, уменьшилась выраженность и частота болевого синдрома в мышцах нижних конечностей (ВАШ 4 балла), увеличилась скорость ходьбы в тесте на прохождение 10 м (уменьшение 71,8 с до 56,8 с). Выявленность сгибательно-пронаторной установки в левой стопе значительно уменьшилась, что стало особенно заметно при ходьбе. Ребенок при стоянии смог полностью опускаться на пятку, а при ходьбе появилась возможность опоры на полную стопу.

Через 16 недель после инъекции инкоботулотоксина А (Ксеомин) пациентка стояла и ходила, периодически пользуясь частично посторонней помощью.

Для улучшения способности стоять и ходить осуществлено четыре повторных инъекций препаратом инкоботулотоксина А (Ксеомин) в те же мышцы с коррекцией дозы для каждой группы мышц в суммарной дозе 500 ЕД (7,8 ЕД/кг массы тела) с последующей комплексной реабилитацией с использованием методик кинезиотерапии и массажа конечностей.

**Показаниями к ботулинотерапии при ДЦП у пациентов со сформированными двигательными навыками являются спинальная спастичность, спастическая дистония, церебральная спастичность, фокальная спастичность, а также дистонические синдромы**

Промежутки между инъекциями составили, соответственно, 16 недель первые три сеанса, 18 и 20 недель – последующие сеансы. Отмечен значимый, стойкий и длительный эффект в отношении уменьшения спастичности, увеличения объема движений, переносимости двигательных нагрузок.

После пятого сеанса ботулинотерапии пациентка могла передвигаться без помощи, стала заниматься танцами. Клинический осмотр показал снижение спастичности по сравнению с предыдущими исследованиями. Кроме того, констатированы улучшение эмоционального фона, уменьшение выраженности общей слабости и утомляемости. Была продолжена кинезиотерапия в домашних условиях с дистанционным контролем, планируется дальнейшее лечение.



МАЛЕНЬКИЙ ШАГ ДЛЯ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА  
БОЛЬШОЙ ШАГ ДЛЯ ЭТОГО РЕБЕНКА

## КСЕОМИН — БОТУЛОТОКСИН НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ<sup>1,2</sup>

Новое показание: спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при ДЦП у детей от 2 до 18 лет

- Свободный от комплексообразующих белков<sup>1,2</sup>
- Не требует охлаждения при хранении и транспортировке<sup>3</sup>
- Удобный для подбора дозировки детям: флаконы 50 ЕД и 100 ЕД

**Ксеомин**  
Ботулинический токсин типа А  
ДОСТИЖЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЦЕЛИ

Ксеомин. Регистрационное удостоверение № ЛСР-004746/08. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Состав (1 флакон): ботулинический токсин типа А 50 ЕД (или 100 ЕД), сахара 4,7 мг, сывороточный альбумин человека 1,0 мг. Показания к применению: блефароспазм, гидроптическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы, спастичность руки после инсульта, спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стоп при детском церебральном параличе у детей в возрасте от 2 до 18 лет, гиперкинетические складки (мимические морщины) лица. Противопоказания: препарат противопоказан людям с аллергией к компонентам препарата, при нарушениях нервно-мышечной передачи. Препарат не вводит при повышенной температуре и остром инфекционном или неинфекционном заболевании. Способ применения и дозы: препарат могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой, а также опытом обращения с ботулиническим токсином. Дозировку и количество мест инъекций в мышцу врач устанавливает для каждого пациента индивидуально. Побочное действие: в редких случаях возможны побочные реакции в виде ptosis, сухости глаз, дисфагии, мышечной слабости, головной боли, нарушения чувствительности, которые полностью обратимы и имеют временный характер. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГaal», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне. ООО «Мерц Фарма», 123317, Москва, Пресненская наб., 10, блок С «Башня на набережной». Тел: (495) 653 8 555, Факс: (495) 653 8 554. Спастическая эквинусная и эквиноварусная деформация стопы при ДЦП. Полная информация о препарате — в инструкции по медицинскому применению. Реклама.

<sup>1</sup> Bigalke H. In: Jankovic J, et al. Botulinum Toxin — Therapeutic clinical practice and science. Saunders Elsevier, 1<sup>st</sup> ed; 2009.

<sup>2</sup> Frevert J. Drugs R D, 2010; 10(2):67-73.

<sup>3</sup> Ксеомин. Инструкция по применению: gfrls.rosminzdrav.ru.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

Пациент Д., 16 лет. Детский церебральный паралич. Церебральная двойная спастическая гемиплегия с глобальной задержкой, 5-й уровень в соответствии с оценкой по GMFCS.

Жалоб не предъявляет в связи с задержкой психоречевого развития. Ухаживающая мама отмечает трудности ухода, плач, крик и болезненные гримасы во время процедур ухода и при перемене положения.

Масса тела 55 кг.

Неврологический статус. Речевая продукция отсутствует. Отмечается отставание в психическом и речевом развитии. Реагирует на болевые раздражители. Асимметрия скелета лица. Самостоятельно не передвигается (в инвалидном кресле), не стоит. Тетрапарез. Значительное повышение мышечного тонуса в мышцах рук (по MAS: большие грудные мышцы – 2 балла, плечевая мышца, круглый пронатор, мышца, приводящая I палец кисти, – 2 балла) и ног (подвздошно-поясничная мышца – 2 балла, тонкая мышца – 2 балла, полусухожильная и полуперепончатые мышцы – 3 балла, икроножные мышцы – 1 балл) с обеих сторон. Определяются сгибательная установка в локтевом суставе и пронаторная установка предплечья с двух сторон, сгибательная установка в бедренном и коленном суставах, приведение бедер и их внутренняя ротация, эквинусная установка стоп. Трицепс-тест: при согнутом колене – 50°, при разогнутом колене – 70°. Сухожильные рефлексы оживлены, зоны вызывания рефлексов расширены, клonusы обеих стоп.

Трудности при разведении нижних конечностей из-за выраженного повышения тонуса медиальной группы мышц обоих бедер, хамстринг-синдром. Частые болезненные мышечные спазмы. Боль нарушает сон.

Ранее ботулинотерапию не получал.

Совместно с родителями сформулирована цель лечения: облегчение ухода за больным, уменьшение выраженности боли, вертикализация пациента с целью предупреждения трофических расстройств и вторичных соматических осложнений.

**С конца XX века с целью коррекции локальной спастичности при ДЦП успешно используются препараты онаботулотоксина А (Ботокс) и абоботулотоксина А (Диспорт). С 2017 г. расширились официальные показания для инкоботулотоксина А (Ксеомина) в отношении реабилитации пациентов с ДЦП**

Пациенту осуществлялась инъекция инкоботулотоксина А (Ксеомин) в мышцы-сгибатели предплечий, сгибатели пальцев кисти, приводящей группы мышц бедер, мышцы голени (икроножная, камбаловидная, приводящие мышцы бедра, длинный сгибатель пальцев кисти, плечевая мышца, круглый пронатор, бицепс) в суммарной дозе 500 Е (9,1 ЕД/кг массы тела). Контроль точности инъекций в мышцы-мишени проводился методом ультразвукового контроля, анатомического ориентирования и пальпации.

Введение препарата перенес хорошо. Побочных эффектов в ближайший и отдаленный периоды не наблюдалось. Эффективность оценивалась по снижению спастичности по MAS и по шкале Тардые.

Пациенту составлен комплекс лечебной физкультуры, осуществляемый на дому с дистанционным контролем.

**Для определения дозы препарата БТА оценка каждого пациента с ДЦП должна рассматриваться с учетом целей лечения, выраженности спастичности, возраста, размеров мышц и степени функциональных нарушений**

Через 1 месяц после инъекции и кинезиотерапии достигнута промежуточная цель: уменьшилась выраженность спастичности верхних конечностей (2 балла по MAS для мышц-сгибателей предплечья). Выраженность сгибательно-пронаторной установки в руке уменьшилась. Также в меньшей степени стали выражены сгибательные установки в коленном и тазобедренном суставах. Облегчился гигиенический уход локтевой ямки, кисти, паховой области. Родственники отмечали уменьшение выраженности боли, частоты и интенсивности мышечных спазмов в нижних конечностях. Улучшился ночной сон и эмоциональный фон, стал более спокойным.

Через 4 и 9 месяцев проведены повторные инъекции БТА (Ксеомин) в те же мышцы с коррекцией доз для каждой мышцы (использовали 10 мышц), суммарная доза составила 10,4 ЕД/кг.

При контрольных осмотрах было выявлено снижение спастичности в инъецированных мышцах в среднем на 1 балл. Через 17 мес. (4 курса терапии БТА) наблюдения появилась возможность вертикализировать пациента в пределах постели, расширилась возможность кинезиотерапии, стабилизировался эмоциональный фон.

Однократно наблюдалось появление микрогематомы в месте инъекций. Значимых побочных эффектов не зафиксировано. Планируется продолжение лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексные реабилитационные мероприятия при ДЦП необходимо проводить длительно, непрерывно, преемственно и индивидуально модифицировать программы в зависимости от меняющихся целей, связанных с взрослением ребенка и динамикой патоморфоза клинической картины заболевания. Изменение двигательного паттерна, ассоциированное с возрастом, требует разработки реабилитационных методик, учитывающих новые реабилитационные цели, которые отличаются от таковых в раннем детском возрасте. Ботулинотерапия, являясь эффективным и безопасным методом терапии, имеет высокую значимость как важнейшая составляющая комплексной реабилитационной программы при ДЦП. Однако протокол проведения процедуры должен быть модифицирован с учетом преобладающего варианта нарушения мышечного

тонуса и его значимости для активного и пассивного функционирования пациента. Для определения дозы препарата БТА оценка каждого пациента с ДЦП должна рассматриваться с учетом целей лечения, выраженности спастичности, возраста, размеров мышц и степени функциональных нарушений. Точность инъекций препаратов БТА у пациентов с ДЦП целесообразно контролировать либо по пальпаторно-анатомическим ориентирам, либо методом ультразвукового контроля или их сочетанием.

Представленные клинические случаи применения инкоботулоксина А (Ксеомин) демонстрируют значимый, стойкий, длительный эффект в отношении уменьшения спастичности, улучшения активной и пассивной функций у пациентов подросткового возраста с ДЦП. Применение препарата в суммарной дозе от 7,8 до 9,1

ЕД/кг массы тела было эффективно и безопасно у представленных пациентов подросткового возраста с ДЦП.

Сочетанное использование методов функциональной терапии, ботулинотерапии, ортопедической коррекции, непрерывность реабилитации с учетом имеющихся коморбидных нарушений являются основой высокой эффективности комплексной помощи пациентам с ДЦП. Динамическое наблюдение за пациентом и своевременная коррекция двигательного дефекта позволят сохранить и развить приобретенные в детском возрасте навыки и умения и тем самым повысить возможности социальной адаптации пациентов.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева В.И., Куренков А.Л., Змановская В.А., Батышева Т.Т., Семенова К.А., Жеребцова В.А., Владыкина Л.Н., Попков Д.А. Детский церебральный паралич. В кн.: Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. Гузевой В.И. М.: ООО «МК», 2016./ Guzeva VI, Kurenkov AL, Zmanikovaya VA, Batysheva TT, Semenova KA, Zherebtsova VA, Vladykina LN, Popkov DA. Infantile cerebral palsy. In: Federal Guideline for Pediatric Neurology. Edited by Guzevo VI. М.: МК LLC, 2016.
2. Антипенко Е.А., Шульгин А.В., Густов А.В. Детский церебральный паралич у взрослых. *Медицинский альманах*, 2016, 5(45): 173-175. / Antipenko EA, Shulyndin AV, Gustov AV. Cerebral palsy in adults. *Meditsinsky Almanakh*, 2016, 5 (45): 173-175.
3. Шульгин А.В., Антипенко Е.А. Детский церебральный паралич у взрослых. *Неврологический вестник*, 2017, 3: 64-70. / Shulyndin AV, Antipenko EA. Cerebral palsy in adults. *Neurologicheskoy Vestnik*, 2017, 3: 64-70.
4. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами. Метод. рекомендации №15 под ред. Батышевой Т.Т., М., 2011: 35. / Treatment of spasticity in children with cerebral palsy. Method. Guidelines No. 15 Edited by Batysheva TT, Moscow, 2011: 35
5. Тонконоженко Н.Л., Клиточенко Г.В., Кривоножкина П.С., Малюжинская Н.В. Детский церебральный паралич: клинические рекомендации по лечению и прогнозу. *Лекарственный вестник*, 2015, 57, 9: 26-30. Tonkonozhenko NL, Klitochenko GV, Krivonozhnikina PS, Maluzhinskaya NV. Infantile cerebral palsy: clinical guidelines for treatment and prognosis. *Lekarstvenny Vestnik*, 2015, 57, 9: 26-30.
6. Лобов М.А., Белоусова Е.Д., Шаховская Н.И., Малиновская О.Н. Ботокс® в лечении детского церебрального паралича. *Альманах клинической медицины*, 2001, 4: 202-207. Lobov MA, Belousova ED, Shakhovskaya NI, Malinovskaya ON. Botox® in the treatment of infantile cerebral palsy. *Almanac of Clinical Medicine*, 2001, 4: 202-207.
7. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Каримова Х.М., Мамедьяров А.М., Артеменко А.Р., Петрова С.А. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича. *Нервно-мышечные болезни*, 2014, 3: 28-40. Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, Kuzenkova LM, Karimova Kh.M., Mamedyarov AM, Artemenko AR, Petrova SA. The use of type a botulinum toxin (Botox) in the treatment of infantile cerebral palsy. *Nervno-Myshechnye Bolezni*, 2014, 3: 28-40.
8. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Артеменко А.Р., Фальковский И.В. Опыт применения препарата ботулинического токсина типа А (Onabotulinumtoxin A) в лечении пациентов с детским церебральным параличом. *Медицинский совет*, 2017, 15: 37-43. / Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, Kuzenkova LM, Artemenko AR, Falkovskiy IV. Experience in using type a botulinum toxin (Onabotulinumtoxin A) in the treatment of patients with infantile cerebral palsy. *Meditsinsky Sovet*, 2017, 15: 37-43.
9. Placzek R, Siebold D, Funk J. Development of Treatment Concepts for the Use of Botulinum Toxin A in Children with Cerebral Palsy. *Toxins [Internet]*. MDPI AG, 2010 Aug 27, 2(9): 2258-71. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins2092258>.
10. Sprinz A, Dercks M, Weglage J, Nagel A. Treatment of cerebral palsy: Use of botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (Xeomin®) in childhood. *Neuropediatrics [Internet]*. Georg ThiemeVerlag KG, 2008 Dec, 39(05). Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215841>.
11. Sprinz A, Nagel A. Multimodal treatment of Cerebral Palsy (CP) including physical therapy, Botulinumtoxin and Lokomat-Training: A case report. *Neuropediatrics [Internet]*. Georg ThiemeVerlag KG, 2008 Dec, 39(05). Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215842>.
12. Berweck S, Schröder S, Huß K, Borggraefe I, Heinen F. Safety of botulinum toxin treatment in children with cerebral palsy in correlation to GMFCS level. *Neuropediatrics [Internet]*. Georg ThiemeVerlag KG, 2008 Dec, 39(05). Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215840>.
13. Hesse S, Mach H, Fröhlich S, Behrend S, Werner C, Melzer I. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *ClinRehabil*, 2012, 26(3): 237-245. <https://doi.org/10.1177/0269215511421355>.
14. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016, 86(19): 1818-1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>.
15. Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, Molteni F, Satkunam L, Moraleda S, Sekand T, McGuire J, Scheschonka A, Flatau-Baqué B, Simon O, Rochford ET, Dressler D, Simpson DM, TOWER study investigators. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology*, 2017, 88(14): 1321-1328. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003789>
16. Carraro E, Trevisi E, Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A (Xeomin) in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(4): 532-537. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.008>.
17. Hijazi S, Arcas M. Effectiveness and safety assessment of incobotulinumtoxinA (Xeomin) injections in the lower-limb muscles of young, low-weight children with cerebral palsy. *Toxicon*, 2016, 123: 39.
18. Leon-Valenzuela A, Sanchez Palacios J, del PinoAlgarrada R. Clinical practice with incobotulinumtoxinA (Xeomin) in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy. *Toxicon*, 2016, 123: 53.
19. Delgado M, Hirtz D, Aisen M et al. Practice Parameter: Pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, 2010, 74(4): 336-34.

Е.В. ПОПОВА<sup>1,2</sup>, В.В. БРЮХОВ<sup>3</sup>, А.Н. БОЙКО<sup>1,2</sup>, М.В. КРОТЕНКОВА<sup>3</sup><sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы»<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО РЕМИТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С СУБОПТИМАЛЬНЫМ ОТВЕТОМ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В данной статье представлен клинический случай субоптимального ответа на терапию рассеянного склероза и алгоритм ведения с учетом имеющихся критериев эффективности.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, диметилфумарат, субоптимальный ответ.

E.V. POPOVA<sup>1,2</sup>, V.V. BRYUKHOV<sup>3</sup>, A.N. BOYKO<sup>1,2</sup>, M.V. KROTENKOVA<sup>3</sup><sup>1</sup> Interregional Department of Multiple Sclerosis at Moscow Clinical Hospital №24, Moscow, Russia<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia<sup>3</sup> Research Center of Neurology, Moscow, Russia

THE ALGORITHM OF TREATMENT OF THE PATIENT WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS WITH SUBOPTIMAL RESPONSE: THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

This article presents a clinical case of suboptimal response to multiple sclerosis therapy and an algorithm for treatment, taking into account the existing performance criteria.

**Keywords:** multiple sclerosis, dimethylfumarate, suboptimal response.

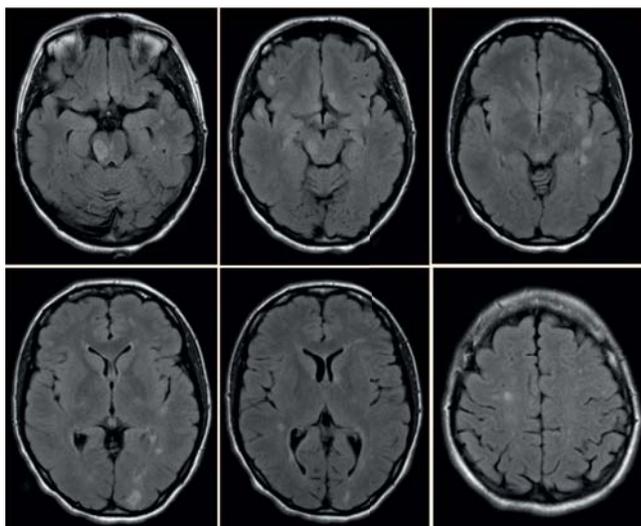
Одной из самых частых причин инвалидизации лиц молодого, трудоспособного возраста в настоящее время является рассеянный склероз (РС), при котором происходит поражение центральной нервной системы (ЦНС). Течение РС весьма вариабельно. Так, например, с 1996 г. и до недавнего времени выделяли рецидивирующе-ремитирующий РС с полным и не полным восстановлением после обострений и прогрессирующий РС (вторично-прогрессирующий РС, первично-прогрессирующий РС и прогрессирующе-ремитирующий РС) [1]. В 2013 г. D. Lublin с соавт. предложил модифицировать классификацию течения РС. Согласно новой фенотипической классификации выделяют клинически изолированный синдром с признаками и без признаков активности, рецидивирующе-ремитирующий РС с признаками активности и без таковых, а также прогрессирующий РС. Непосредственно прогрессирующий РС подразделяют на первично-прогрессирующий и вторично-прогрессирующий, которые могут протекать по 4 разным сценариям: активный с прогрессированием, активный без прогрессирования, не активный с прогрессированием и не активный без прогрессирования. Учитывая разработку и внедрение новых активных формул лекарственных препаратов, пересмотр общепринятой ранее классификации является актуальным. Основываясь на степени выраженности активности

ремитирующего РС (PPC), ряд зарубежных коллег выделяют в 24% случаев агрессивное течение [2], которое может отмечаться как с самого начала заболевания, так и с течением времени после постановки диагноза.

**Согласно новой фенотипической классификации выделяют клинически изолированный синдром с признаками и без признаков активности, рецидивирующе-ремитирующий РС с признаками активности и без таковых, а также прогрессирующий РС**

Безусловно, выделение групп пациентов с разной степенью активности и скоростью нарастания неврологического дефицита является очень важным как на этапе назначения первого препарата, изменяющего течение РС (ПИТРС), так и в период мониторинга эффективности применяемой терапии. В связи с этим разрабатываются и внедряются критерии для назначения индукционной терапии. Также уделяется пристальное внимание и критериям субоптимального ответа на терапию ПИТРС первой линии, согласно которым пациенту не назначают препараты второй линии, а переключают на другой ПИТРС в той же группе первой линии. При регистрации субоптимального ответа на применяемую терапию пер-

**Рисунок 1.** МРТ головного мозга от 14.06.2013 года в режиме T2FLAIR



В субкортикальном и глубоко белом веществе обоих полушарий большого мозга, правой ножке мозга, варолиевом мосту выявляются множественные очаги демиелинизации. Контрастное вещество не вводилось

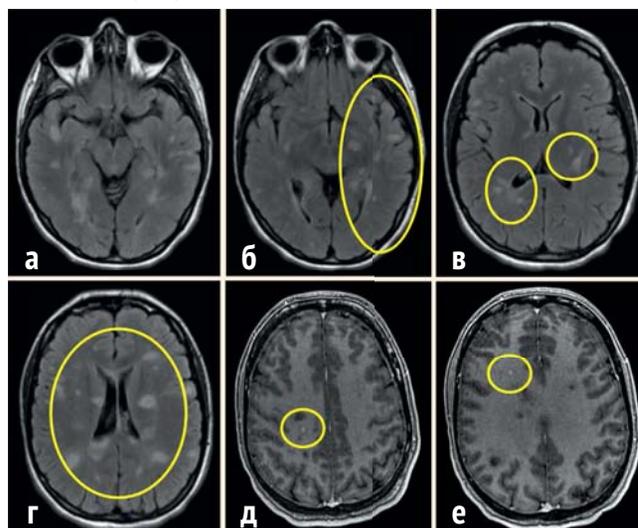
вой линии возникает вопрос: на какой другой препарат переводить пациента?

В данной публикации представляем возможный алгоритм ведения больной РС с зарегистрированным субоптимальным ответом на терапию ПИТРС первой линии. Пациентка наблюдается на базе межклубного отделения РС клинической больницы №24 Москвы (Университетская клиника РНИМУ им. Н.И. Пирогова) и в отделении лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Пациентка С. 1990 года рождения в 2011 г. на фоне полного соматического здоровья отметила появление двоения с самостоятельным регрессом симптоматики в течение двух недель, за медицинской помощью не обращалась. В начале июня 2013 г. отметила развитие повторного эпизода двоения, в связи с чем впервые проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, при которой были выявлены множественные очаги демиелинизации супра- и субтенториальной локализации (контрастное вещество не вводилось) (рис. 1). Согласно критериям МакДональда 2010 г. [3] был поставлен диагноз «ремитирующий РС» и в связи с обострением проведена гормональная пульс-терапия с последующим назначением клинико-МРТ-наблюдения для уточнения степени активности заболевания и определения дальнейшей тактики ведения. В августе 2013 г. повторно проводится МРТ головного мозга и выявляется отрицательная динамика в виде появления новых очагов в большом количестве, часть из которых накапливает контраст (рис. 2), но неврологических данных за обострение нет. Для определения масштаба вовлечения ЦНС проводится МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга – визуализируется очаг демиелинизации на уровне С5 позвонка, который

контрастный препарат не накапливает (рис. 3). Пациентке рекомендуется начать терапию ПИТРС, от которой она временно воздерживается, и в дальнейшем продолжается клинико-МРТ-мониторинг активности заболевания. В октябре 2013 г. на фоне стабильности неврологического статуса по данным МРТ головного мозга отмечается отрицательная динамика в виде появления новых очагов, часть из которых накапливает контрастный препарат (рис. 4). После повторного выявления радиологической активности с февраля 2014 г. пациентка начинает терапию препаратом глатирамера ацетат 20 мг подкожно ежедневно (к назначению препаратов бета-интерферона имеются противопоказания в виде нали-

**Рисунок 2.** МРТ головного мозга от 13.08.2013 года в режимах T2FLAIR (а-г) и T1 после введения контрастного вещества (д-е)



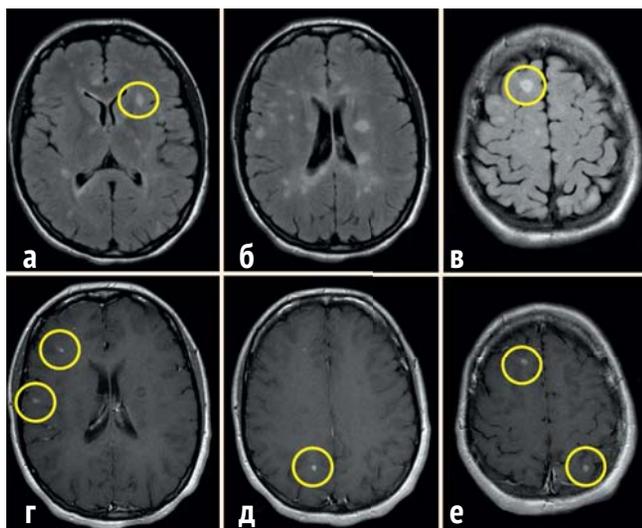
По сравнению с МРТ головного мозга от 14.06.2013 года наблюдается отрицательная динамика в виде появления большого количества новых очагов, часть из которых накапливает контрастное вещество

**Рисунок 3.** МРТ шейного (а, б) и грудного (в, г) отделов спинного мозга от 13.08.2013 года в режимах T2 (а, в) и T2STIR (б, г)



Отмечается очаг демиелинизации в спинном мозге на уровне С5 позвонка. Остальные отделы спинного мозга без очаговой патологии

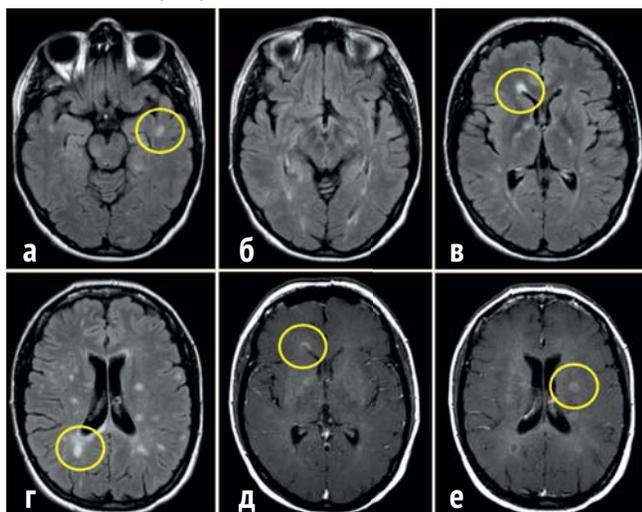
**Рисунок 4.** МРТ головного мозга от 27.10.2013 года в режимах T2FLAIR (а-в) и T1 после введения контрастного вещества (г-е)



По сравнению с МРТ головного мозга от 13.08.2013 года наблюдается отрицательная динамика в виде появления новых очагов, часть из которых накапливает контрастное вещество

чия в анамнезе фебрильных судорог в детстве). Спустя 3 мес. после начала терапии неврологических данных за обострение не наблюдается и проводится повторно плановая МРТ головного мозга, по данным которой вновь фиксируется отрицательная динамика в виде появления новых очагов, часть из которых также накапливает контрастное вещество. Учитывая то, что применяемый препарат глатирамера ацетат, согласно данным регистраци-

**Рисунок 5.** МРТ головного мозга от 08.08.2016 года в режимах T2FLAIR (а-г) и T1 после введения контрастного вещества (д-е)

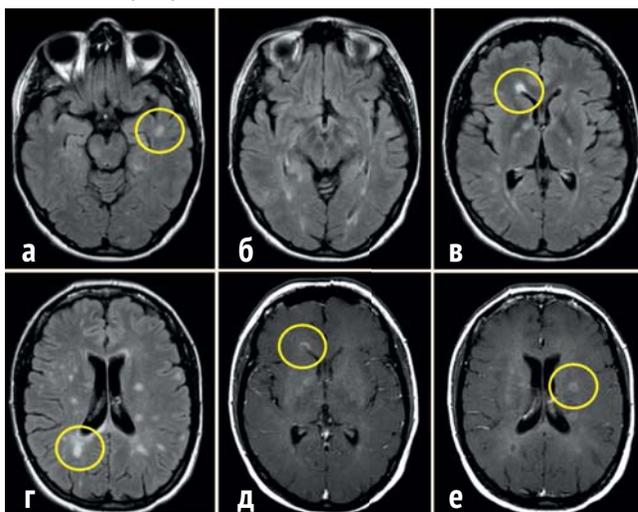


По сравнению с предыдущими МРТ головного мозга наблюдается отрицательная динамика в виде появления новых очагов, часть из которых накапливает контрастное вещество

онных исследований, развивает иммуномодулирующую активность через 8–9 мес. от начала терапии, выявленная радиологическая активность через 3 мес. после начала терапии не могла являться причиной смены препарата. Пациентка продолжила лечение, и снова был рекомендован клинко-МРТ-мониторинг. С 2014 по 2016 г. обострений у пациентки не наблюдалось, но и МРТ-мониторинг также не проводился по причине невыполнения врачебных рекомендаций пациенткой. В августе 2016 г. на фоне полного клинического благополучия проводится повторная МРТ головного мозга и выявляется отрицательная динамика в виде радиологической активности (рис. 5). В связи с регистрацией субоптимального ответа на терапию препаратом глатирамера ацетат и отсутствием критериев для применения индукционной терапии пациентке с октября 2016 г. назначается терапия препаратом диметилфумарат (ДМФ) с мониторингом лабораторных показателей согласно клиническим рекомендациям [4] и клинко-МРТ-активности заболевания. ДМФ был зарегистрирован в Российской Федерации в октябре 2015 г. на основании данных клинических исследований, которые продемонстрировали оптимальное соотношение эффективности, переносимости и безопасности (DEFINE, CONFIRM) [5]. Препарат имеет иммуномодулирующее и антиоксидантное действие, а также оказывает плейотропный эффект. Эффективность препарата регистрируется уже через 8 недель непрерывного приема. Пациентке в январе 2017 г. проведена МРТ головного мозга, и впервые за весь период наблюдения не было выявлено радиологической активности заболевания (рис. 6).

Для оценки эффективности применяемой терапии зарубежными коллегами и российскими экспертами

**Рисунок 6.** МРТ головного мозга от 14.01.2017 в режимах T2FLAIR (а-г) и T1 после введения контрастного вещества (д-е)



По сравнению с МРТ головного мозга от 08.08.2016 года появления новых очагов демиелинизации не выявлено. После введения контрастного вещества патологического накопления последнего не получено

постоянно разрабатываются и внедряются специализированные шкалы. Так, например, в 2009 г. была предложена шкала RИО, которая в последующем, в 2013 г., была модифицирована [6]. Группой канадских ученых в 2013 г. также были предложены критерии, целью которых является оптимизировать алгоритм ведения больных РС на терапии ПИТРС [7]. Российские критерии, разработанные экспертной группой РОКИРС, были опубликованы в 2015 г. (рис. 7) [8]. В основе всех предлагаемых критериев лежит оценка трех показателей (обострения – частота и тяжесть, прогрессирование инвалидизации (скорость нарастания) и радиологическая активность) с последующими рекомендациями по дальнейшей тактике ведения.

**Согласно проведенным исследованиям было выявлено, что ДМФ обладает большей эффективностью при назначении «наивным» пациентам сразу после постановки диагноза, а также после уже неуспешного применения другого ПИТРС**

При регистрации отсутствия эффекта от применяемой терапии и наличия критериев для начала ее индукции пациента переводят на ПИТРС второй линии, эффективность от которых достаточно высокая, но существует большая настороженность в плане их безопасности. Однако большое количество пациентов не имеют критериев для перевода на вторую линию в тех случаях, когда отмечается субоптимальный ответ. Согласно проведенным исследованиям было выявлено, что ДМФ обладает большей эффективностью при назначении «наивным» пациентам сразу после постановки диагноза, а также после уже неуспешного применения другого ПИТРС [9]. Препарат ДМФ показал высокую эффективность и при

**Рисунок 7. Критерии субоптимального ответа (РОКИРС-2015) [8]**

Обострения	Прогрессирование инвалидности	МРТ
1 среднее/тяжелое обострение	Нет	> 1 новых Gd+-очагов и/или > 2 новых/увеличенных T2-очагов
1 легкое обострение	+1 балл по EDSS за 6 мес. или на +2 балла по EDSS за 12 мес.	Нет негативных изменений или только нарастание атрофии
2 средних обострения	Нет	Нет негативных изменений
Повторное обследование через 6 мес., при сохранении изменений – перевод на ПИТРС 2-й линии; отмена ИФН-бета при выявлении НАТ к ИФН		

переводе после выявления субоптимального ответа на инъекционные ПИТРС первой линии (глатирамера ацетат, высокодозные интерфероны) [10]. На основании этого можно сделать заключение, что ДМФ является препаратом с высокой эффективностью и безопасностью как для лечения пациентов с впервые диагностированным РС, так и для перевода при субоптимальном ответе с инъекционных ПИТРС первой линии.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Lublin FD et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis, The 2013 revisions. *Neurology*, 2014 Jul 15; 83(3): 278–286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
- Freedman M, Rush C Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2016, 22: 761–784. doi: 10.1212/con.0000000000000331.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*, 69(2): 292–302. doi:10.1002/ana.22366.
- Алифинова В.М., Бойко А.Н., Власов Я.В. [и др.]. Клинические рекомендации по применению препарата диметилфумарат при ремиттирующе-рецидивирующем рассеянном склерозе. *Журн. неврол и психиатр*, 2017, 1: 97–102. doi: 10/17116/jnevro20171171197-102./ Alifirova VM, Boyko AN, Vlasov YaV, et al. Clinical guidelines for use of dimethyl fumarate in remitting-relapsing multiple sclerosis. *Zhurn. Nevrol i Psikhiatr*, 2017, 1: 97–102. doi: 10/17116 / jnevro20171171197-102
- Moharreggh-Khiabani D, Linker R, Gold R, Stangel M. Fumaric Acid and its Esters: An Emerging Treatment for Multiple Sclerosis. *Current Neuropharmacology*, 2009, 7(1): 60–64. doi:10.2174/157015909787602788.
- Sormani MP, Rio J, Tintore M, Signori A, Li D, Cornelisse P. Scoring treatment response in patients with relapsing multiplesclerosis. *Mult Scler*, 2013, 19: 605–612. doi:10.1177/1352458512460605.
- Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J NeurolSci*, 2013, 40: 307–323. doi: 10.1017/S0317167100014244.
- Критерии неэффективности терапии и отмены ПИТРС первой линии и замены на препараты второй линии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Приложение*, 2015, 115(8): 44–44. doi: 10.17116/jnevro20151158244./ Criteria for ineffectiveness of therapy and cancellation of multiple sclerosis disease modifying drugs of the first line and replacement them for second-line therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Im. S.S. Korsakova. Prilozheniye*, 2015, 115 (8): 44–44. doi: 10.17116 / jnevro20151158244.
- Inc. M. Longer-term follow-up of the efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in newly diagnosed patients with RRMS: an integrated analysis of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Onlinelibraryectrims-congresseu*. 2016. Available at: <http://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2015/31st/115560/>. Accessed April 24, 2016.
- Viglietta V, Miller D, Bar-Or A et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2014, 2(2): 103–118. doi:10.1002/acn3.148.

# ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ ВРАЧОМ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА –

## КУРС НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Ведение больного остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике – актуальная задача. В статье представлены данные рекомендаций последних лет по указанной проблеме, как международных, так и национальных. В качестве базисной терапии коморбидного больного остеоартритом в настоящее время рассматриваются антиартрозные препараты замедленного действия, главным образом хондроитина сульфат и глюкозамин, а также их комбинация. Эффективность и безопасность комбинации была показана исследованиями последних лет. В статье представлен алгоритм ведения коморбидного больного остеоартритом врачом первичного звена с учетом сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** остеоартрит, коморбидность, рекомендации, хондроитина сульфат, глюкозамин.

M.S. SVETLOVA, Petrozavodsk State University

THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS BY A PRIMARY CARE PHYSICIAN: FOCUS ON EFFICACY AND SAFETY

The management of patients with osteoarthritis and comorbidity in the general medical practice is an urgent task. The article presents the recommendations of recent years on this problem, both international and national ones. The basic therapy for comorbid patients with osteoarthritis includes slow-acting anti-arthritis drugs, mainly chondroitin sulfate and glucosamine, as well as their combination. The efficacy and safety of the combination has been proved by studies in recent years. The article presents an algorithm for managing comorbid patients with osteoarthritis by a primary care physician, taking into account concomitant diseases.

**Keywords:** osteoarthritis, comorbidity, guidelines, chondroitin sulfate, glucosamine.

Остеоартрит (ОА) – хроническое дегенеративное прогрессирующее заболевание суставов, протекающее с воспалительным компонентом. Тактика ведения пациентов с ОА врачом первичного звена до настоящего времени представляется сложной, актуальной задачей. Сложность и нередко низкая эффективность лечения больных данной группы обусловлена гетерогенностью ОА, а также разнообразием фенотипов больных, что диктует необходимость дифференцированного подхода к терапии. ОА – заболевание, ассоциированное с возрастом, характеризующееся высокой коморбидностью. Наличие хронического болевого синдрома при ОА и необходимость приема небезопасных препаратов для уменьшения его выраженности ведет к дестабилизации коморбидных заболеваний, которые, в свою очередь, нередко ускоряют прогрессирование ОА. В этой связи ведение больного должно быть не только направлено на снижение выраженности симптомов ОА и темпов его прогрессирования, но и учитывать сопутствующую патологию. Именно эти задачи были поставлены и во многом решены международными и национальными рекомендациями последних лет по ведению больного ОА.

Первая попытка разработки дифференцированного подхода к вышеизложенной проблеме была предпринята в рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) в 2014 г. [1]. Безусловно, определенный прорыв заключался в выделении рекомендациями различных фенотипов ОА (в зависимости от локализации процесса, числа вовлеченных суставов, выра-

женности и характера болевого синдрома), а также в выделении групп пациентов с ОА с коморбидностью и без нее (под коморбидностью понималось наличие сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), заболеваний почек, анамнеза желудочно-кишечных кровотечений, депрессии, ожирения). Во главу угла были положены немедикаментозные методы терапии (снижение массы тела, упражнения, образовательные программы для всех больных ОА). Те или иные медикаментозные интервенции предлагались в зависимости от фенотипа пациента (табл. 1). Однако в рекомендациях OARSI не была представлена последовательность веде-

**Таблица 1. Рекомендации по ведению больных ОА (OARSI, 2014)**

ОА коленных суставов без коморбидности	ОА коленных суставов с коморбидностью	Генерализованный ОА без коморбидности	Генерализованный ОА без коморбидности
Биомеханика В/суставно ГКС НПВС селективные НПВС неселективные Капсаицин Трость Локальные НПВС Дулоксетин Парацетамол	Биомеханика В/суставно ГКС Трость Локальные НПВС	Биомеханика В/суставно ГКС НПВС селективные НПВС неселективные Локальные НПВС Дулоксетин Парацетамол	Биомеханика В/суставно ГКС НПВС селективные Дулоксетин Бальнеотерапия

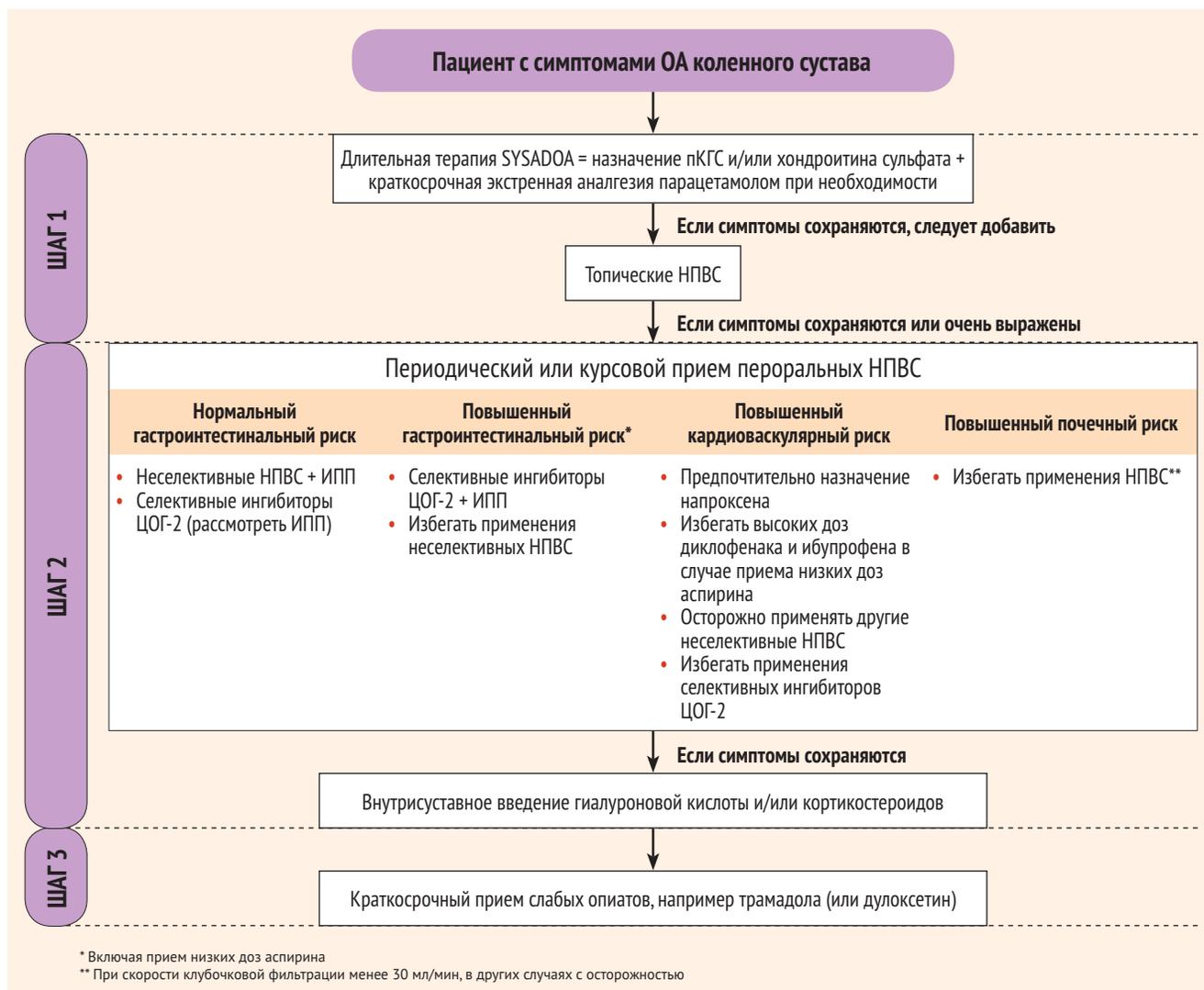
ния больного (назначение тех или иных методов терапии), а также безопасная тактика лечения в зависимости от конкретного коморбидного состояния.

На эти вопросы во многом были получены ответы в рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) 2014 г. и обновленных 2016 г. (рис. 1). В рекомендациях ESCEO представлено пошаговое ведение коморбидного больного ОА, последовательное подключение интервенций в зависимости от эффективности лечения. Немедикаментозные виды терапии (снижение массы тела, лечебная физкультура, физиопроцедуры, плавание, образовательные программы и др.) – это то, с чего необходимо всегда начинать лечение пациента с ОА. Из медикаментозных методов рекомендована базисная терапия препаратами замедленного действия (главным образом глюкозамин (ГА), хондроитина сульфат (ХС) и их комбинации). С них следует начинать и проводить терапию длительно с присоединением по требованию парацетамола. На этом же первом этапе

лечения следует применять местные средства (гели, мази, кремы). В случае недостаточной эффективности с целью уменьшения выраженности боли на втором этапе лечения рекомендовано назначение препаратов из группы НПВС внутрь. Безусловным плюсом рекомендаций является индивидуальный подход к назначению небезопасных НПВС с учетом коморбидного фона больного (рис. 1). Лишь при неэффективности уже озвученных методов терапии следует прибегнуть к внутрисуставному введению глюкокортикостероидов (ГКС) (при синовите), препаратов гиалуроновой кислоты, подключить прегабалины и/или антидепрессанты, оказывающие влияние на нейропатический компонент боли при ОА. Хирургическое лечение (эндопротезирование суставов), а также назначение опиоидных анальгетиков при его противопоказании – заключительные этапы ведения больного ОА [2, 3].

Как уже было сказано ранее, рекомендации (ESCEO 2016 г.) во многом конкретизировали подходы к лечению коморбидного пациента с ОА. Именно они были положены

**Рисунок 1. Обновленный алгоритм фармакологического лечения ОА коленного сустава, рекомендованный ESCEO (2016)**



в основу национальных клинических рекомендаций «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей и врачебной практике» 2015 и 2016 гг. [4].

Рекомендации создавались на основании мнений 100 экспертов (врачей различных специальностей) о наиболее эффективных и безопасных интервенциях при ОА в тех случаях, когда заболевание протекает без коморбидности, с коморбидностью, представленной СД или ССЗ. Экспертами оценивались следующие модули: общая стратегия ведения, немедикаментозные виды терапии, инициальная терапия боли, НПВС, антиартрозные препараты замедленного действия, местная терапия боли, лечение нейропатического и психогенного компонента боли при ОА. Эффективность и значимость той или иной интервенции оценивались в баллах. На основе проведенного анализа мнения экспертов был сформулирован алгоритм терапевтических интервенций при ОА с коморбидностью.

Как и в рекомендациях ESCEO, в национальных рекомендациях рассмотрены тактические вопросы назначения антиартрозных препаратов замедленного действия, которые обладают не только симптоматическим эффектом, но и, возможно, патогенетическим (противовоспалительным). В настоящее время препараты данной группы рассматриваются как базисные противовоспалительные препараты в комплексной терапии ОА и должны назначаться в качестве препаратов первой линии, наряду с местными формами НПВС и лидокаина, а также в сочетании с немедикаментозными методами. По мнению экспертов, наиболее эффективной лекарственной формой среди медленнодействующих антиартрозных препаратов является комбинация ХС и ГА (табл. 2).

Эффективность комбинации ХС и ГА в лечении ОА была продемонстрирована в ряде крупных исследований. Так, влияние комбинации ХС и ГА на выраженность боли в коленных суставах при ОА в сравнении с НПВС оценили М. Hochberg и соавт. Данные многоцентрового рандомизированного исследования были представлены на конгрессе OARSI в апреле 2014 г. в Париже. В исследовании приняли участие 42 европейских центра в Испании,

Франции, Польше, Германии, рандомизированы 606 пациентов с симптомным ОА, с сильной болью в коленных суставах. 1-я группа больных получала комбинацию ХС и ГА гидрохлорида (ГАГ) (1200 мг ХС и 1500 мг ГАГ три раза в сутки), 2-я – 200 мг целекоксиба в сутки. За пациентами обеих групп наблюдали на протяжении 6 месяцев, оценивали выраженность боли в коленных суставах с помощью индекса WOMAC. Через 4 месяца был несколько более эффективным целекоксиб, однако через 6 месяцев лечения различия в значениях индекса WOMAC отсутствовали в группах больных, получавших комбинацию ГАГ/ХС или целекоксиб. Авторы сделали вывод о равноценной эффективности при ОА коленных суставов вышеупомянутых лекарственных препаратов [5].

**Рекомендации (ESCEO 2016 г.) во многом конкретизировали подходы к лечению коморбидного пациента с ОА. Именно они были положены в основу национальных клинических рекомендаций «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей и врачебной практике» 2015 и 2016 гг.**

М. Fransen и соавт. в 2014 г. представили данные двухлетнего двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором больные ОА коленного сустава были разделены на четыре группы, получавшие, соответственно, плацебо, либо только ХС, либо только ГА, либо комбинацию ХС и ГА. Группа сравнения получала плацебо. Авторы оценили не только влияние лечения на симптомы ОА, но и болезнь-модифицирующий эффект различных видов терапии (оценивали темпы сужения рентгенсуставной щели). В результате было показано, что комбинация ХС и ГА обладала наиболее выраженными обезболивающими свойствами, и только она достоверно замедлила темпы сужения рентгенсуставной щели через 2 года наблюдения [6].

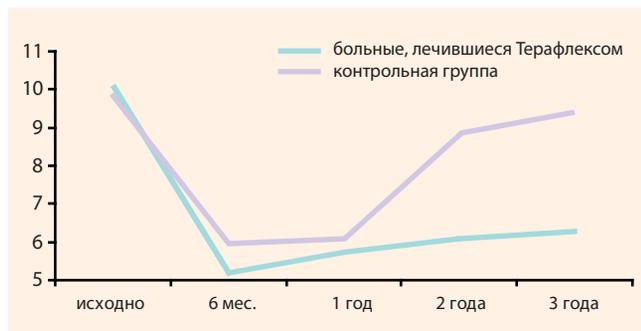
Среди препаратов, представляющих собой комбинацию ХС и ГА, наиболее изучен Терафлекс. Препарат содержит в своем составе сбалансированные дозы ГАГ и ХС (ХС 400 мг и ГА 500 мг), обеспечивающие, согласно схеме применения, оптимальное суточное поступление обоих веществ. Именно эти дозы ГА и ХС назначались пациентам в ранее названных крупных исследованиях [5]. Препарат имеет высокий профиль безопасности, что важно для больного с сопутствующей патологией.

В нашем собственном исследовании мы сравнили эффективность, а также влияние на рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов препарата Терафлекс (ГАГ в сочетании с ХС) и диклофенака. В исследование вошли 244 больных в возрасте  $67,7 \pm 5,7$  года, преобладали женщины. Терафлекс принимали 104 пациента по три капсулы в сутки в течение месяца, а затем по две капсулы в сутки на протяжении 5 месяцев. Далее Терафлекс принимался больными по схеме: 2 месяца по 2 капсулы в сутки с перерывом 1 месяц, потом еще на протяжении 2,5 лет. Общая длительность приема

**Таблица 2. Базисные противовоспалительные препараты в комплексной терапии ОА (клинический результат)**

Препарат	ОА без коморбидности	ОА в сочетании с ССЗ	ОА в сочетании с СД 2 типа
ХС	1,3	1,5	0,9
ГА	1,4	1,4	1,2
ХС + ГА	2,2	2,5	2,6
Неомыляемые соединения авокадо и сои	1,6	1,5	2,2
Диациреин	1,7	1,6	1,8
Гиалуронаты	1,9	1,9	2,2

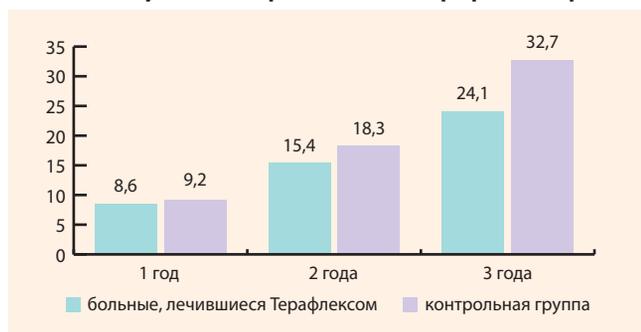
**Рисунок 2.** Динамика функционального индекса Лекена в группе больных, лечившихся Терафлексом, и в контроле,  $p < 0,05$  (через 2 и 3 года наблюдения)



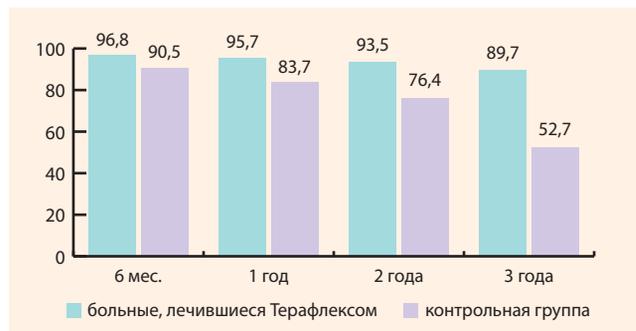
Терафлекса составила 3 года. Диклофенак назначался группе сравнения (140 больных) курсами в дозе 100 мг/сут при усилении болей в суставах. В динамике нами оценивалась выраженность боли в суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и индекс Лекена. Через 3 месяца наблюдения положительную динамику боли по ВАШ и индекса Лекена мы отметили в обеих группах, более выраженную в группе диклофенака ( $p = 0,08$  для боли по ВАШ,  $p = 0,09$  для индекса Лекена), однако через 6 месяцев лечения выше названные показатели были достоверно лучше в группе Терафлекса ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,03$ ). Терафлекс был более эффективным и через 2 и 3 года лечения (рис. 2). Таким образом, было показано, что влияние на выраженность боли в суставах длительного приема Терафлекса не только сопоставимо, но и значительно курсового приема НПВС.

Положительные результаты лечения были достигнуты на фоне лечения Терафлекса через 6 месяцев наблюдения у 96,8% пациентов, через 1 год – у 95,7%, через 2 года – у 93,5%, через 3 года – у 89,7% больных (в сравнении с контрольной группой различия достоверны через 2 и 3 года наблюдения,  $p < 0,05$ ) (рис. 3). На фоне лечения Терафлекса значительно снизилась потребность пациентов в НПВС, которая достоверно отличалась от исходной во все сроки наблюдения за больными. После 6 месяцев лечения 22% пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВС, через 1 год – 26,4%,

**Рисунок 4.** Рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов на фоне лечения Терафлексом,  $p < 0,05$



**Рисунок 3.** Процент положительных результатов на фоне лечения Терафлексом и в контроле в различные сроки наблюдения



через 2 года – 27,5%, через 3 года – 27,7% совсем не принимали небезопасные НПВС.

Терапия Терафлексом оказала сдерживающее влияние на темпы рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов (через 3 года лечения прогрессирование на  $\geq 1$  стадию констатировано у 24,1% пациентов, лечившихся Терафлексом, и у 32,7% пациентов контрольной группы;  $p < 0,05$ ) (рис. 4) [7, 8].

Интересные данные в последние годы были получены не только о влиянии комбинации ХС и ГА на симптомы и течение ОА при отсутствии с их стороны неблагоприятного влияния на органы, но и о их дополнительных благоприятных воздействиях на патологические процессы в суставе при ОА и в организме человека в целом.

При ОА провоспалительные цитокины способствуют образованию новых капилляров – ангиогенезу. При ангиогенезе в очагах хронического воспаления эндотелиоциты активно делятся. Пролиферирующий эндотелий намного более проницаем для плазмы, чем зрелый. Это может вызвать более активный выход плазмы в ткани в условиях воспаления. Исследования последних лет показали, что ХС препятствует ангиогенезу – важнейшему фактору развития ОА. ХС предотвращает регулирующую ИЛ-1, отрицательную регуляцию ингибитора развития сосудов и тромбоспондина-1, белка, ингибирующего ангиогенез [9].

Не так давно появились данные о влиянии комбинации ГА и ХС на процессы воспаления и окислительный стресс в организме человека в целом. Авторами исследований было показано, что при длительном применении ХС и ГА достоверно снижается смертность от колоректального рака, рака легких [10], отмечается снижение смертности в целом [11]. ХС в комбинации с ГА за счет подавления активности провоспалительных цитокинов, простагландина E2 и циклооксигеназы-2 снижает активность системного воспаления, окислительного стресса (блокада мутаций на генном уровне, выработки С-реактивного протеина, интерлейкина-6, простагландина E-М и других маркеров окислительного стресса), уменьшает риск развития неопроцессов в организме человека [12]. Вышепредставленные данные о влиянии ХС и ГА на организм человека в целом особенно важны для коморбидного больного пожилого возраста.

**Таблица 3. Интермиттирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВС в зависимости от коморбидности**

Нормальный ЖКТ-риск	Повышенный ЖКТ-риск	Повышенный ССЗ-риск	Повышенный почечный риск
Неселективные НПВС с ИПП*	Избегать неселективных НПВС	Предпочтителен напроксен	Избегать НПВС
ЦОГ-2-селективные НПВС по требованию ИПП	ЦОГ-2-селективные НПВС с ИПП	Избегать высоких доз диклофенака и ибупрофена (особенно в сочетании с низкими дозами аспирина)	
		Осторожно с другими неселективными НПВС	
		Избегать ЦОГ-2-селективных НПВС	

\*ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Итак, базисная терапия ОА коморбидного больного, согласно Национальным рекомендациям, должна быть представлена антиартрозными препаратами замедленного действия (главным образом комбинацией ХС и ГА). По требованию возможен прием парацетамола (1,0–4,0 г/сут), а также применение локальных средств, содержащих НПВС, капсаицин, местные формы лидокаина. Из средств для локального применения в комплексной терапии ОА может быть использован Терафлекс Хондрокрем Форте, обладающий противовоспалительным и обезболивающим свойствами. Крем содержит мелоксикам, хондроитин, в качестве вспомогательных веществ – пропиленгликоль и димексид. Пропиленгликоль является мощным растворителем для лекарственных средств, димексид обладает противовоспалительным и местным анальгезирующим действием, легко проникает через любые биологические мембраны. Таким образом, дополнительные компоненты препарата Терафлекс Хондрокрем Форте повышают проницаемость основных лекарственных средств, усиливая их положительное влияние на воспаление и боль. В случае неэф-

фективности назначенного лечения рекомендуется подключение НПВС для приема внутрь с учетом коморбидности, а также внутрисуставные введения ГКС (при синовите), препаратов гиалуроновой кислоты, прегабалинов, антидепрессантов, влияющих на нейропатический компонент боли при ОА.

Очень важно, что в национальных рекомендациях подробно рассмотрены аспекты образа жизни больного (физические нагрузки, снижение массы тела при ожирении), тактика назначения НПВС с учетом коморбидности (табл. 3), подробно освещены подходы к ведению пациентов после эндопротезирования суставов.

Таким образом, в настоящее время мы имеем четкий алгоритм ведения больного с ОА и коморбидностью в общей врачебной практике, позволяющий не только уменьшить симптомы заболевания, но и избежать ухудшения течения сопутствующей патологии.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 363–388.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, Branko J, Brandy ML et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014: 2–11.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*, 2016 Feb, 45(4 Suppl): S3-S11.
- Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. М., 2016./ Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in the general medical practice. Clinical guidelines. Moscow, 2016
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 2014, 20: S7-S56.
- Fransen M. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*, 2013, 20: 3954. Published Online First 6 January 2014.
- Светлова М.С. Остеоартроз коленного сустава: диагностика и структурно-модифицирующая терапия Терафлексом. *PMЖ*, 2011, 19(19): 1959-1964. /Svetlova MS. Knee osteoarthritis: diagnosis and structural-modifying therapy with teraflex. *RMI*, 2011, 19 (19): 1959-1964.
- Светлова М.С. Использование препарата Терафлекс для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов. *Consilium Medicum. Ревматология*, 2010, 2(12): 136-140. /Svetlova MS. Use of Teraflex for the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Consilium Medicum. Revmatologiya*, 2010, 2 (12): 136-140.
- Lambert C. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14: R58.
- Salta JA. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2009, 18: 1419-1428.
- Navarro SL. *PLoS One*, 2015, 26: 45-49.
- Bell GA. *Eur Epidemiol*, 2012, 27: 593-603.

# ТЕРАФЛЕКС®

ЛИДЕР ПРОДАЖ\*

№1  
В ЛЕЧЕНИИ  
СУСТАВОВ



Исследования показали положительный терапевтический эффект в 97% случаев<sup>1</sup>

## ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС

- Хондропротективное действие и уменьшение боли с первых дней терапии<sup>2</sup>
- Увеличение приверженности пациентов терапии<sup>3</sup>



**Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:**

- глюкозамина сульфат - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг
- ибупрофен - 200 мг



2 капсулы 3 раза в сутки\*

## ТЕРАФЛЕКС®

- Комбинация доказанно эффективных суточных доз глюкозамина и хондроитина<sup>1</sup>
- Замедление прогрессирования остеоартроза<sup>3</sup>
- Сокращение приема НПВС



**Терафлекс® 1 капсула содержит:**

- глюкозамина сульфат - 500 мг
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг



1 капсула 2-3 раза в сутки\*\*

## ТЕРАФЛЕКС® ХОНДРОКРЕМ ФОРТЕ

Единственная топическая комбинация<sup>4</sup> мелоксикама и хондроитина, усиливающих действие друг друга

**Состав Терафлекс® Хондрокрем Форте:**

- 5% Хондроитина сульфат
- 1%<sup>5</sup> Мелоксикам
- 10% Димексид<sup>6</sup>
- 10% Пропиленгликоль<sup>6</sup>

**Крем для наружного применения:**

- Обезболивающее действие
- Противовоспалительное действие
- Уменьшение скованности
- Увеличение объема движений



2-3 раза в сутки

\* По данным ООО «Ай Эм Эс Хэлс», полученных на базе «Результативный аудит ГЛС и БАД в РФ», Терафлекс является лидером продаж в денежном выражении в аптечных и розничных ценах по суммарному объему продаж препаратов из группы О2С2С «Препараты для суставов, системные (в капсулах/таблетках)», О2Е2С «Препараты при мышечной боли, системные (в капсулах/таблетках)» и О2Е1О «Препараты при мышечной боли для наружного применения (мази/кремы)» (классификация ОТС) за периоды сентябрь 2015 – август 2016 года и сентябрь 2016 – август 2017 года.

<sup>1</sup> Доля пациентов с положительным эффектом при 0-III стадии гонартроза после применения препарата в течение 6 месяцев, у которых комбинация глюкозамина 1500мг/сутки и хондроитина 1200мг/сутки эффективно уменьшала боль и другие симптомы заболевания, данные Светлова М.С., Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза // Современная ревматология. - 2010. - №2. - с.47-53. <sup>2</sup> Терафлекс Адванс способствует достоверному снижению болевого синдрома у больных, страдающих ОА, уже на 10 день терапии. Поворознок В.В., Григорьева Н.В., Грищенко Г.Н., Орли Т. В., Дворочки Н.И. и др. Эффективность препарата Терафлекс адванс: результаты нового мультицентрового исследования. Газета «Новости медицины и фармации» 20 (348) 2010. \* Зюкова Е.В. Глюкозамин и хондроитин сульфат в терапии остеоартроза // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. - 2013. - №2. - с.36-42. <sup>3</sup> Инструкция по применению препарата Терафлекс Адванс от 04.07.2016 <sup>4</sup> Инструкция по применению препарата Терафлекс от 05.04.2017. <sup>5</sup> В составе бренда Терафлекс. <sup>6</sup> В пересчете на 100% сухое вещество. <sup>7</sup> Вспомогательные вещества.

Терафлекс® Адванс, Капсулы, МНН или группировочное название: глюкозамин + ибупрофен + хондроитина сульфат. Показания к применению: остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды, заливая небольшим количеством воды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недели. Дальнейшее применение следует согласовывать с врачом. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; болезнь Крона, язвенный колит). Полное или неполное сращивание бронхиальной астмы, рецидивирующий полипоз носа и околоносовых пазух. Подтвержденная гиперкалиемия, Гемодилиз и другие нарушения свертываемости крови, геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Период после проведения ортокардионального шунтирования. Беременность, период лактации. Возраст до 18 лет. С осторожностью: пожилой возраст, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, гастрит, энтерит, колит, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания. Побочное действие: тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции; эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Особые указания: во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек. В период лечения не рекомендуется прием алкоголя. Необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Рег. номер: ЛС-002678, инструкция по применению от 04.07.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению, АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Терафлекс®, Капсулы, МНН или группировочное название: глюкозамин + хондроитина сульфат. Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз III стадии, остеохондроз. Способ применения и дозы: первые три недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, заливая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 месяцев. При необходимости возможно проведение повторных курсов лечения. Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, сердечная или почечная недостаточность, бронхиальная астма, повышенная чувствительность к мипропранололу. Побочное действие: возможна нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Особые указания: уменьшает действие полисинтетических пенициллинов и кламифенкола, при одновременном приеме с варфарином следует контролировать свертываемость крови; при появлении нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта дозу препарата следует уменьшить в 2 раза, а при отсутствии улучшения – отменить препарат. Рег. номер: П N015287/01, инструкция по применению от 05.04.2017. Полную информацию смотрите в инструкции по применению, АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Терафлекс® Хондрокрем Форте, Крем для наружного применения, МНН или группировочное название: мелоксикам + хондроитина сульфат. Показания к применению: рекомендуется к применению в составе комплексной терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата: остеоартроз, остеохондроз позвоночника; иных заболеваний суставов, сопровождающихся болевым синдромом. Способ применения и дозы: слегка втирают полосу крема длиной от 1 до 5 см, кратность применения – 2-3 раза в сутки. Необходимое количество препарата зависит от размера болезненной зоны. Длительность лечения зависит от показаний и отмеченного эффекта. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата и к другим нестероидным противовоспалительным средствам, нарушение целостности кожных покровов в местах предполагаемого нанесения, детский возраст до 12 лет. Побочное действие: возможны аллергические реакции со стороны кожи (зуд, покраснение, кожная сыпь). Особые указания: следует наносить только на неповрежденную кожу, избегая попадания на открытые раны. Рег. номер: ЛП-000276, инструкция по применению от 05.04.2017. Полную информацию смотрите в инструкции по применению, АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2, Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Л.Н. ДЕНИСОВ<sup>1</sup>, Е.С. ЦВЕТКОВА<sup>1</sup>, Э.Н. ОТТЕВА<sup>2</sup>, А.Н. ДУБИКОВ<sup>3</sup>, С.П. ЯКУПОВА<sup>4</sup>, О.Н. ИВАНОВА<sup>5</sup>, Н.И. КОРШУНОВ<sup>6</sup>, А.Р. ВАЙСБЕРГ<sup>7</sup>, Р.А. АБЫШЕВ<sup>8</sup>, А.В. ТАРТЫНОВ<sup>9</sup>, Е.Л. НАСОНОВ<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва; <sup>2</sup> Краевая клиническая больница №1, Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск; <sup>3</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток; <sup>4</sup> Казанский государственный медицинский университет Минздрава России; <sup>5</sup> Воронежская областная клиническая больница №1; <sup>6</sup> Ярославская государственная медицинская академия; <sup>7</sup> Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России; <sup>8</sup> Городская поликлиника №100 Невского района Санкт-Петербурга; <sup>9</sup> Региональный медико-диагностический центр, Новосибирск; <sup>10</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АМТОЛМЕТИНА ГУАЦИЛА

## В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА И АССОЦИИРОВАННОЙ ДИСПЕПСИИ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – «АГАТА»

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность амтолметин гуацила (АМГ) у пациентов с остеоартрозом коленных суставов (ОАКС) и ассоциированной диспепсией в реальной клинической практике.

**Методы.** В наблюдательное исследование были включены 220 пациентов с ОАКС с выраженным болевым синдромом в КС  $\geq 40$  мм по ВАШ и диспепсией. АМГ назначался в дозе 600 мг дважды в день в течение 28 дней.

Пациенты имели три визита: до начала лечения, на  $14 \pm 3$  дня (2-й визит), на  $28 \pm 3$  дня (заключительный визит) для оценки динамики боли (по ВАШ), скованности и функциональной активности по индексу WOMAC, общей оценки состояния здоровья (по ВАШ) и количественной оценки диспепсии (индекс SODA)

**Результаты.** Из 219 пациентов около 72,5% отметили снижение болей с 65 до 27 мм к концу исследования. Статистически достоверно уменьшились все показатели трех шкал индекса WOMAC ( $p < 0,001$ ). Также наблюдалось достоверное снижение неболевых и болевых признаков диспепсии и нарастание показателя «удовлетворенность лечением» ( $p < 0,001$ ). Переносимость АМГ была лучше, чем у принимаемых до того НПВП. **Заключение.** АМГ оказался эффективным препаратом с хорошей переносимостью и положительным влиянием на ассоциированную диспепсию.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленных суставов, амтолметин гуацил, диспепсия.

L.N. DENISOV<sup>1</sup>, E.S. TSVETKOVA<sup>1</sup>, E.N. OTTEVA<sup>2</sup>, A.N. DUBIKOV<sup>3</sup>, S.P. YAKUPOVA<sup>4</sup>, O.N. IVANOVA<sup>5</sup>, N.I. KORSHUNOV<sup>6</sup>, A.P. VAISBERG<sup>7</sup>, R.A. ABYSHEV<sup>8</sup>, A.V. TARTYNOV<sup>9</sup>, E.L. NASONOV<sup>1,10</sup>

<sup>1</sup> V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital No.1, Institute for Advanced Postgraduate Training of Public Health Workers, Khabarovsk

<sup>3</sup> Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Vladivostok

<sup>4</sup> Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

<sup>5</sup> Voronezh Region Clinical Hospital No.1

<sup>6</sup> Yaroslavl State Medical Academy

<sup>7</sup> Nizhny Novgorod Medical University of the Ministry of Health of Russia

<sup>8</sup> City Polyclinic No.100 in Nevsky District of St. Petersburg

<sup>9</sup> Regional Medical Diagnostic Center, Novosibirsk

<sup>10</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

## EFFICACY AND SAFETY OF AMTOLMETIN GUACIL IN THE THERAPY OF OSTEOARTHRITIS AND ASSOCIATED DYSPEPSIA IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE: AGATHA

**Objective.** To assess the efficacy and safety of amtolmetin guacil (AMG) in patients with knee joint osteoarthritis (KJOA) and associated dyspepsia in real clinical practice.

**Methods.** 220 patients with KJOA with severe pain syndrome in KJ  $\geq 40$  mm in VAS and dyspepsia were included in the observation study. AMG was administered at a dose of 600 mg twice daily for 28 days.

Patients had three visits: before starting treatment, on Day  $14 \pm 3$  (visit 2), on Day  $28 \pm 3$  (final visit) to assess the pain dynamics (according to VAS), stiffness and functional activity according to WOMAC index, general health assessment (according to VAS) and a quantitative assessment of dyspepsia (SODA index).

**Results.** Of 219 patients, about 72.5% reported pain reduction from 65 to 27 mm at the end of the study. All indicators of three scales of the WOMAC index decreased statistically significant ( $p < 0,001$ ). There was also a significant decrease of non-pain and pain signs of dyspepsia and an increase in the "treatment satisfaction" index ( $p < 0,001$ ). The patients showed better tolerability of AMG than that of previously taken NSAIDs. **Conclusion.** AMG proved to be an effective drug with good tolerability and positive effect on associated dyspepsia.

**Keywords:** knee joint osteoarthritis, amtolmetine guacil, dyspepsia.

**О**стеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1]. Среди российского населения ОА коленных суставов (ОАКС) и/или тазобедренных суставов выявляются у 13% населения: 75% пациентов, приходящих на прием к ревматологу в амбулаторной практике, страдают ОА [2, 3].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются препаратами первой линии в терапии ОА с целью уменьшения боли и активности болезни [4, 5]. Однако негативное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и сердечно-сосудистую систему (ССС) является главной причиной, которая снижает их терапевтическую роль [6].

***Нестероидные противовоспалительные препараты остаются препаратами первой линии в терапии ОА с целью уменьшения боли и активности болезни***

Среди нежелательных реакций (НР) особое клиническое и фармакоэкономическое значение имеют симптомы диспепсии (боль в животе, вздутие в эпигастральной области, изжога, тошнота и др.), которые встречаются в 10–12 раз чаще, чем тяжелые осложнения, обусловленные язвенно-некротическим поражением слизистой ЖКТ [7, 8]. Важно отметить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) чаще вызывают развитие диспепсии, чем неселективные НПВП, назначаемые в комбинации с ингибиторами протонной помпы [9]. Поэтому производители новых лекарственных препаратов из этой группы фокусировались на создании новых НПВП, которые обладали бы клинической эффективностью, но с наименьшими серьезными НР.

Амтолметин гуацил (АМГ, Найзилат) является одним из таких необычных НПВП с хорошим противовоспалительным и анальгезирующим эффектом, с хорошей желудочно-кишечной переносимостью. АМГ получен путем добавления к молекуле толметина аминокислоты ванилина, что привело к существенному изменению его фармакологических свойств. АМГ относится к числу неселективных НПВП с соотношением селективности к ЦОГ-2/ЦОГ-1, равным 4,4 [10, 11]. Полагают, что этот благоприятный эффект АМГ связан с наличием в структуре молекулы остатков ванилина, которые оказывают стимулирующий эффект на рецепторы капсаицина и образование пептида, связанного, в свою очередь, с геном кальцитонина, что способствует образованию оксида азота, обладающего «гастропротективной» активностью [12].

Имеются данные о том, что АМГ обладает сходной эффективностью с неселективными в отношении ЦОГ НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2, но лучшей переносимостью со стороны органов ЖКТ [13, 14].

Поэтому целью данного открытого наблюдательного исследования «АГАТА» (Амтолметин Гуацил у пациентов с остеоартрозом коленных суставов) явилась оценка эффективности и переносимости АМГ у пациентов с ОАКС и признаками диспепсии по сравнению с предшествующей терапией НПВП на специально подобранной выборке пациентов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 220 пациентов в возрасте 30–65 лет, страдающих ОА с клинически значимыми болями в КС  $\geq 40$  мм по ВАШ, получающих НПВП и имеющих симптомы диспепсии.

Пациенты с признаками почечной и печеночной недостаточности, а также с систолическим артериальным давлением  $\geq 140$  ммHg и давлением  $\geq 90$  ммHg были исключены из исследования.

Эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам:

**Первичная конечная точка.** Оценить количество пациентов, у которых отмечалось снижение выраженности болей по шкале ВАШ  $\geq 40\%$  на 3-м визите по сравнению с 1-м визитом.

**Вторичные конечные точки:**

1. Снижение индекса WOMAC (боли, скованности, функциональной способности суставов)  $>20\%$  по сравнению с визитом 1.
2. Оценка общего состояния (шкала ВАШ).
3. Оценка общей эффективности терапии пациентами (шкала ВАШ).
4. Оценка общей эффективности терапии врачом (шкала ВАШ).
5. Наличие и выраженность диспепсии (опросник SODA).
6. Частота и выраженность других НР.

Клиническая характеристика больных ОА представлена в *таблице 1*.

***Важно отметить, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) чаще вызывают развитие диспепсии, чем неселективные НПВП, назначаемые в комбинации с ингибиторами протонной помпы***

В исследуемой группе преобладали женщины среднего возраста с давностью болезни около 7 лет, длительностью обострения  $6,8 \pm 5,9$  нед. в «целевом» КС, избыточной массой тела (средний ИМТ –  $31,5$  кг/м<sup>2</sup>): Среди сопутствующих болезней артериальная гипертензия встречалась у 42% пациентов, хронический гастрит – у 38 (17,3%), сахарный диабет – у 13 (5,9%), а в целом коморбидные состояния диагностированы у 156 пациентов (70%). Согласно протоколу, количество визитов было три: 1-й визит – на начальной стадии, 2-й – на  $14 \pm 3$  дня и 3-й – на  $28 \pm 3$  дня. Длительность исследования составила для каждого пациента 28 дней. Терапия сопутствующих заболеваний в период исследования была стабильной.

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных**

Показатель	п, %
Пол:	
Мужчин	37 (17)
Женщин	182 (83)
Возраст, годы, М ± d	55,2 ± 6,9
Инвалидность	26 (12)
Длительность заболевания (годы), М ± d	7 ± 5
Курение	44 (20,7)
Масса тела, кг/м <sup>2</sup> , М ± d	85 ± 16
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , М ± d	31 ± 5,3
Боль в КС:	
правом	119 (55)
левом	96 (45)
Длительность текущего обострения (нед.), М ± d	6,8 ± 5,9
Боль в других суставах:	
Мелкие суставы кистей	53 (24,8)
Тазобедренные суставы	67 (31)
Другие суставы	29 (14,3)
Коморбидные заболевания:	
Артериальная гипертензия	91 (41,4)
Хронические гастриты	38 (17,3)
Сахарный диабет	13 (5,9)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	14 (6,4)
Общее количество сопутствующих болезней	156 (70)

Перед включением в исследование пациенты получали различные НПВП: диклофенак – 92 (41,8%), мелоксикам – 78 (35,5%), нимесулид – 70 (31,8%), ацеклофенак – 35 (15,9%), кетопрофен – 31 (14,9%), ибупрофен – 13 (5,9%). Замена НПВП на АМГ происходила без периода отмыывания.

Так как исследование носило описательный характер, то при обработке полученных данных не планировалась проверка статистических гипотез, объем выборки для данного исследования был задан директивно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Эффективность.** Анализ первичной эффективности АМГ (Найзилат) показал более выраженную анальгетическую эффективность, подтвержденную уменьшением боли ( $\geq 40\%$ ), у 72,5% пациентов. Интенсивность боли (по шкале ВАШ) снизилась с 65 мм на первом визите до 27 мм на последнем ( $p < 0,001$ ). Причем значительное уменьшение было отмечено уже через 14 дней приема АМГ. Наличие выраженного анальгетического эффекта АМГ также подтверждено снижением интенсивности боли по мнению пациентов, которые оценивали ее ежедневно по ВАШ (из дневника пациента). Отмечено статистически значимое уменьшение боли, скованности, функциональных ограничений и суммарного показателя по индексу WOMAC (табл. 2).

**Целью данного открытого наблюдательного исследования «АГАТА» (Амтолметин Гуацил у пациентов с остеоАртрозом коленных суставов) явилась оценка эффективности и переносимости АМГ у пациентов с ОАКС и признаками диспепсии по сравнению с предшествующей терапией НПВП на специально подобранной выборке пациентов**

Оценка общей эффективности терапии по ВАШ врачом показала статистически достоверное повышение: с 52 мм до лечения, ко 2-му визиту – до 60 мм, к 3-му – до 72 мм ( $p < 0,001$ ).

Эффективность терапии, по мнению больного, составила ко 2-му визиту 60 мм, к 3-му – 78 мм ( $p < 0,001$ ), а по оценке врача, 62 и 77,5 мм ( $p < 0,001$ ) соответственно (рис.).

**Переносимость.** Переносимость АМГ (Найзилат) оценивалась по индексу SODA (табл. 3). Установлено досто-

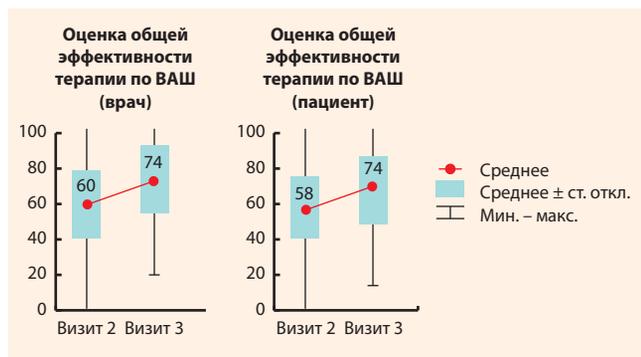
**Таблица 2. Динамика клинических параметров по ВАШ, мм, Ме (25-й, 75-й перцентили)**

Показатели	До лечения	Через 14 ± 3 дня	Через 28 ± 3 дня
Боль, WOMAC	242 [171; 303]	170 [110; 240]	96,5 [62; 177]
Скованность, WOMAC	102,5 [69,5; 129,5]	77,5 [46; 111]	49 [30; 83,5]
Суммарный индекс, WOMAC	1 199 [841; 1495]	865 [583; 1202]	549,5 [336,5; 891,5]
Интенсивность боли в «целевом» суставе	64 [52; 75]	40 [30; 52]	22,5 [10; 39]

**Таблица 3. Динамика показателей опросника SODA (баллы), Ме [25-й, 75-й перцентили]**

Параметры	До лечения	14-й день	28-й день
Интенсивность боли	23,4 [20; 27]	21 [18; 23]	16 [12; 22]
Неболевые признаки	16,5 [14; 18]	15 [12; 17]	13 [10; 15]
Удовлетворенность лечением	11 [10; 13]	12 [11; 14]	14 [12; 17]

## Рисунок. Оценка общей эффективности терапии по ВАШ врачом и пациентом



верное уменьшение неболевых и болевых признаков диспепсии: от 16,5 до 13 для неболевых признаков и с 24 до 16 для болевых признаков и нарастание показателя удовлетворенности лечением с 11 до 14. Полученные данные были статистически достоверными ( $p < 0,001$ ). Снижение общей оценки диспепсии наблюдалось от 87 до 63 (табл. 3).

После 14 дней приема переносимость АМГ 26% пациентов оценили как «отличную», 57% – как «хорошую», 13% – как «удовлетворительную» и только 3% – как «плохую». При этом после завершения исследования оценка переносимости лечения АМГ была только положительной: «отличная» – 33%, «хорошая» – 56% и «удовлетворительная» – 11% пациентов. В целом больные переносили АМГ лучше, чем НПВП, которые они получали в прошлом.

### **Наши данные свидетельствуют о хорошей субъективной (опросник SODA) переносимости терапии у пациентов с ОА и диспепсией после замены стандартных НПВП на АМГ**

Нежелательные реакции (НР) отмечены у 7,7% пациентов. Степень тяжести НР в 18% случаев была «средней» и в 82% случаев – «легкой». Не отмечено патологических изменений уровней гемоглобина, трансаминаз, числа лейкоцитов и артериального давления. Серьезных НР не выявлено. По мнению врачей, «вероятная» связь НР с приемом АМГ имела место у 76,4%, «возможная» – у 11,8% и «определенная» – у 11,8% пациентов. Досрочно прекратили терапию 11 больных, причем НР послужили причиной отмены АМГ только в 1,4% случаев. По завершении исследования подавляющее большинство (90%) больных выразили желание продолжать лечение АМГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Создание нового класса НПВП, обладающих способностью к локальному освобождению NO и оказывающих анальгетическое и противовоспалительное действие, при этом не вызывая поражения ЖКТ, обусловленного НПВП-индуцированной супрессией синтеза

**Найзилат**  
АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ®  
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке

Dr.Reddy's

## ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ\* НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



- Выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие<sup>1</sup>
- Гастропротективный эффект<sup>1</sup>
- Оказывает влияние на таламические центры болевой чувствительности<sup>1</sup>
- Безопасен для пациентов с артериальной гипертензией<sup>2</sup>
- Может применяться длительно до 6 месяцев<sup>1</sup>



\* По состоянию на сентябрь 2016 г. из сведений в [gfs.rosminzdrav.ru](http://gfs.rosminzdrav.ru). Найзилат – первый и единственный НПВП с двойным механизмом защиты желудка.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Найзилат.
2. Гайдук И.З., Ребров А.П., Хондарян Э.В., Апаркина А.В. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амолметин гуасила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования КОРОНА. Фарматека. 2016; (7): 53–58

ООО «Др. Редди'с Лабторис», 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: [inforus@drreddys.ru](mailto:inforus@drreddys.ru)  
С полной инструкцией по применению препарата Найзилат Вы можете ознакомиться на сайте [www.drreddys.ru](http://www.drreddys.ru)  
Реклама. Для медицинских и фармацевтических работников.

простагландинов, представляет несомненный интерес и определенные перспективы [15, 16]. Среди НР, связанных с НПВП, особое внимание привлекает диспепсия, наиболее частое патологическое состояние, которое встречается у 25% населения земного шара [17].

**Поскольку на фоне лечения НПВП диспепсия встречается значительно чаще, чем язвенно-некротическое поражение ЖКТ, полагают, что с фармакоэкономической точки зрения ее профилактика имеет существенное значение, как и предотвращение тяжелых осложнений со стороны ЖКТ**

Поскольку на фоне лечения НПВП диспепсия встречается значительно чаще, чем язвенно-некротическое поражение ЖКТ, полагают, что с фармакоэкономической точки зрения ее профилактика имеет существенное значение, как и предотвращение тяжелых осложнений со стороны ЖКТ. Следует обратить внимание, что

используемый в нашем исследовании опросник SODA рекомендован для оценки выраженности диспепсии у пациентов, принимающих НПВП.

Полученные нами данные подтвердили высокую эффективность и очень хорошую переносимость АМГ (Найзилат) у пациентов с ОАКС, у которых проведение эффективной анальгетической терапии затруднено из-за диспепсии.

Примечательно, что тяжелые НР, приводящие к отмене препарата, на фоне лечения АМГ развивались достоверно реже ( $p < 0,05$ ). Более того, наши данные свидетельствуют о хорошей субъективной (опросник SODA) переносимости терапии у пациентов с ОА и диспепсией после замены стандартных НПВП на АМГ. Это может иметь важное значение в отношении правильного выбора НПВП и повышения приверженности лечению.

В целом полученные результаты свидетельствуют о хороших перспективах применения АМГ при ОА.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Vincent TL, Weinsans H, Carr A. Osteoarthritis. *Lancet*, 2015, 386: 376-387. doi: 10.1016/S0149-6736(14)60802-3.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология* 2007, 4: 4-10. doi: 10.14412/1995-4484-2007-4-9/ Erdes ShF, Folomeeva OM. Rheumatic diseases and disability of adult population of the Russian Federation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2007, 4: 4-10. doi: 10.14412 / 1995-4484-2007-4-9
- Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяции взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*, 2008, 46(4): 4-13. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529./ Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes ShF. The prevalence of rheumatic diseases in the adult population of Russia and the United States. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2008, 46 (4): 4-13. doi: 10.14412 / 1995-4484-2008-529.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64: 465-74. doi: 10.1002/acr.21596.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Scarpinato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH for International NSAIS Consensus Group. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis -- an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Medicine*, 2015, 13: 55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
- Rabeneck L, Wristers K, Goldstein JL. Reliability, validity, and responsiveness of severity of dyspepsia assessment (SODA) in a randomized clinical trial of a COX-2-specific inhibitor and traditional NSAID therapy. *The Amer J Gastroenterol*, 2002, 97: 32-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05419.x.
- Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, et al. Meta-analysis of dyspepsia and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 2003, 49: 508-18. doi:10.1002/art.11192.
- Spiegel BMR, Farid M, Gralnek IM, Dulai GS, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with coxib versus NSAID+PPI combination therapy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 2006, 119(5): 448.e27-36.
- Jajić Z, Malaise M, Nekam K, et al. Gastrointestinal safety of amolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2005, 23: 809-818.
- Lazzaroni M, Anderloni A, Bianchi Porro G. The effects on gastroduodenal mucosa of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, amolmetin-guacyl, versus piroxicam in healthy volunteers: a short-term, double blind, endoscopically controlled study. *Euro J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13: 833-39. doi: 10.1097/00042737-200107000-00012.
- Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS et al. Amolmetin: a reaprasal of NSAID with gastroprotection. *Arthritis*, 2016, Article ID: 7103705. doi:10.1155/2016/7103705.Epub 2016 Mar 22.
- Koc E, Ku cu kgu zel SG. Medicinal chemistry and anti-inflammatory activity of nitric oxide-releasing NSAID drugs. *MedChemistry*, 2009, 9: 611-9. doi: 10.2174/138955709788167556.
- Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Оттева Э.Н. и др. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметин гуацил у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54: 654-9./Tsvetkova ES, Denisov LN, Otteva EN. Open multicenter observational study of the efficacy, tolerability and safety of the nonsteroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacyl in patients with knee joint osteoarthritis and dyspepsia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, 2016, 54: 654-9.
- Nasonov EL, Denisov LN, Tsvetkova ES et al. Efficacy and safety of amtolmetin guacyl in the management of knee osteoarthritis and associated dyspepsia in routine clinic setting: AGATA study. *Orthopedic @ Muscular System: Current Research*, 2017, 6(2): 33-8.
- Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategy. *Brit J Pharmacol*, 2012, 165: 67-74. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01500.x.
- Enck P, Dubois D, Marquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol*, 1999, 231(Suppl): 48-54. doi: 10.1080/003655299750025264.



# IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

**11 октября 2018 | Москва**

**Организаторы:** Сеть диагностических центров «МРТ24»  
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»  
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко  
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»  
При поддержке Объединения врачей-эпилептологов и пациентов

## В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

**КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ,  
БУДЕТ ВЫДАН СЕРТИФИКАТ!**

 + 7 495 540 540 3 (доб. 272)  
+7 916 785 93 86

 [doc@mrt24.ru](mailto:doc@mrt24.ru)  
 [www.neurology-msk.ru](http://www.neurology-msk.ru)

# ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ

## ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Остеопороз и его осложнения (низкоэнергетические переломы) являются одной из значимых проблем в здравоохранении многих развитых стран. Социально-экономические затраты, направленные на профилактику и лечение данного заболевания, увеличиваются с каждым годом в связи с ростом продолжительности жизни населения. В России для лечения остеопороза применяются практически все препараты с противопереломным действием, которые используются в мире. Однако частота переломов в популяции снижается недостаточно, что связано не столько с неэффективностью лечения, сколько с низкой приверженностью ему. В статье представлены данные наблюдательного исследования 154 пациентов (4 мужчины и 150 женщин, средний возраст  $65 \pm 7$  лет), перенесших остеопоротические переломы четырех основных локализаций. Прием патогенетических препаратов начали лишь 36% опрошенных лиц. Достоверно чаще лечение получали больные с ревматическими заболеваниями, которые наблюдались у ревматолога. При анализе причин отсутствия патогенетической терапии остеопороза оказалось, что в 36% случаев не было рекомендаций травматолога, а также терапевта или врача общей практики, наблюдавших пациентов после перелома. Риск повторных переломов по FRAX® не был оценен ни у одного пациента, а направление на денситометрическое обследование получили лишь 12% человек. Консультация в специализированном Центре остеопороза позволила увеличить долю лиц, начавших принимать противоостеопоротическую терапию, почти в два раза.

**Ключевые слова:** остеопороз, приверженность лечению, бисфосфонаты, алендронат.

O.V. DOBROVOLSKAYA, N.V. DEMIN, A.Yu. FEKLISTOV, N.V. TOROPTSOVA

Federal Agency for Research Organizations of Russia, V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, FGBNU, Moscow

## TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WHO HAD LOW-ENERGY FRACTURES: CHALLENGES OF DIAGNOSIS AND COMMITMENT TO PATHOGENETIC TREATMENT

Osteoporosis and its complications (low-energy fractures) are one of the significant health problems in many developed countries. Socio-economic costs aimed at the prevention and treatment of this disease are increasing every year due to the increased life expectancy of the population. Almost all drugs with an anti-fracture effect for the treatment of osteoporosis, which are used in the world, are used in Russia. However, the incidence of fractures in the population is reduced insufficiently, which is due to not so much ineffective treatment as to low adherence to it. The article presents data of the observational study of 154 patients (4 men and 150 women, mean age  $65 \pm 7$  years), who had osteoporotic fractures of four main localizations. Only 36% of the questioned persons started taking pathogenetic drugs. Patients with rheumatic diseases, which were followed up by a rheumatologist, received treatment statistically more often. When analysing the reasons for the absence of pathogenetic therapy for osteoporosis, it turned out that no recommendations of a traumatologist, a therapist or general practitioner, who followed up patients after a fracture, were provided in 36% of cases. Not a single patient had their repeated fracture risk estimated using FRAX probabilities, and only 12% of people were referred to densitometric examination. After consultation in a specialized osteoporosis center, the proportion of people who started taking anti-osteoporotic therapy increased almost 2 times.

**Keywords:** osteoporosis, adherence to treatment, bisphosphonates, alendronate.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает остеопороз (ОП) второй после сердечно-сосудистых заболеваний важнейшей проблемой здоровья [1]. Так, частота переломов бедра у пожилых людей вследствие ОП и затраты на их лечение сопоставимы с таковыми при остром инфаркте миокарда и инсультах [2–4]. Очень часто ОП остается недиагностированным, вследствие чего многие лица, нуждающиеся в лечении, его не получают. Это может быть связано с тем, что диагностика ОП основывается на определении минеральной плотности костей (МПК) с помощью аксиальной двуэнергетической

абсорбциометрии, в то время как в настоящее время признано, что наличие в анамнезе низкоэнергетического перелома, полученного при падении с высоты собственного роста или спонтанного, является показанием для назначения противоостеопоротического лечения с целью профилактики последующих переломов. По нашим данным, низкая приверженность лечению часто связана с отсутствием рекомендаций травматолога, который является врачом первого контакта после произошедшего перелома [5].

Препаратами первого выбора во всем мире являются пероральные бисфосфонаты (БФ), а все остальные лекар-

ства для лечения ОП должны назначаться только пациентам, у которых есть противопоказания к их назначению, непереносимость или выявленная в ходе лечения неэффективность. В этих случаях рекомендуются парентеральные БФ или деносумаб, а у лиц с тяжелым остеопорозом должен рассматриваться вопрос о применении анаболического препарата – терипаратида. Лечение ОП должно проводиться длительно. При этом его продолжительность при применении терипаратида не может превышать 24 месяцев, а после отмены данного препарата следует перевести пациента на антирезорбент для закрепления достигнутого эффекта. Для деносумаба действует стратегия «лечение до достижения цели» («treat-to-target»), однако после прекращения терапии необходимо также назначить пациенту БФ. Для пероральных БФ минимальный курс терапии может составлять 5 лет, а для парентеральных БФ – 3 года, однако лечение пациентов с высоким риском остеопоротических переломов (высокий FRAX® или МПК проксимального отдела бедра в целом или шейки бедра ниже -2,5 СО) должно продолжаться более длительный период [6].

Имеются многочисленные доказательства, полученные в ходе рандомизированных контролируемых клинических исследований, эффективности вышеперечисленных препаратов по предотвращению переломов у пациентов с ОП. Однако в рутинной клинической практике противопереломная эффективность зависит от приверженности пациента лечению. Низкая приверженность пероральным БФ хорошо описана, включая данные по повторным переломам и стоимости госпитального лечения ОП [7–11]. Наши данные, представленные в предыдущих публикациях, продемонстрировали, что приверженность противоостеопоротическому лечению после произошедшего низкоэнергетического перелома в течение 3 лет составляла 20%, а отсутствие его увеличивало риск повторного перелома в 3,22–3,51 раза [12].

**Препаратами первого выбора во всем мире являются пероральные бисфосфонаты, а все остальные лекарства для лечения ОП должны назначаться только пациентам, у которых есть противопоказания к их назначению, непереносимость или выявленная в ходе лечения неэффективность**

**Цель исследования:** изучить частоту и приверженность патогенетической противоостеопоротической терапии у пациентов с ОП, перенесших переломы при минимальном уровне травмы.

**Материал и методы:** в исследование включены 154 человека (4 мужчины и 150 женщин, средний возраст  $65 \pm 7$  лет), имевших в течение предшествующего года низкоэнергетические переломы основных остеопоротических локализаций, в том числе проксимального отдела бедра (ПОБ) – у 27 (18%), дистального отдела предплечья – у 43 (28%), хирургической шейки плеча – у 30 (19%) и позвоночника – у 54 (35%) пациентов, которые были

проконсультированы в Центре остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Из общего числа лиц, вошедших в исследование, 95 (62%) человек не имели ревматических заболеваний (РЗ), 34 (22%) страдали ревматоидным артритом (РА) и 25 (16%) – системной склеродермией (ССД). Характеристика группы представлена в *таблице 1*.

Пациенты были опрошены дважды с интервалом в  $12,3 \pm 1,9$  месяца по специально разработанной для данного исследования анкете, в которую были включены вопросы, позволяющие получить информацию о сопутствующих заболеваниях, общем количестве принимаемых таблетированных препаратов, соблюдении рекомендованного режима противоостеопоротического лечения и сложностях в его проведении. Также выяснялись предпочтения пациентов – пероральный прием или внутривенное введение препаратов для терапии ОП, а также их частота применения.

Приверженность лечению оценивалась по 2 показателям: 1) комплаентность (соблюдение дозы, кратности и

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**

	Без РЗ n = 95	РА n = 34	ССД n = 25
Возраст, лет, $M \pm \sigma$ *	$66 \pm 8$	$66 \pm 7$	$62 \pm 5$
Возраст наступления менопаузы, лет, $M \pm \sigma$	$51 \pm 4$	$49 \pm 3$	$48 \pm 4$
Индекс массы тела, $кг/м^2$ , $M \pm \sigma$	$27 \pm 4$	$26 \pm 5$	$24 \pm 4$
Сопутствующие заболевания, среднее количество у одного человека, $M \pm \sigma$	$3,4 \pm 1,8$	$3,2 \pm 2,2$	$2,4 \pm 2,8$
Препараты, принимаемые per os, среднее количество таблеток, $M \pm \sigma$	$7,4 \pm 4,2$	$8,1 \pm 2,3$	$8,8 \pm 2,7$
Прием ГК, n (%)	0	25 (74%)	23 (92%)
Средняя суточная доза, мг, $M \pm \sigma$ (в преднизолоновом эквиваленте)	-	$5,7 \pm 3,7$	$7,3 \pm 3,1$
Количество больных с ОП по данным денситометрии, n (%)	58 (61%)	21 (62%)	13 (52%)
Количество больных с остеопенией по данным денситометрии, n (%)	34(36%)	12(35%)	8(32%)
<b>Показатели денситометрии</b>			
<i>Область L1-L4 позвонков</i>			
• МПК, $г/см^2$ , $M \pm \sigma$	$0,806 \pm 0,127$	$0,824 \pm 0,140$	$0,862 \pm 0,193$
• Т-критерий, $CO$ **, $M \pm \sigma$	$-2,3 \pm 1,1$	$-2,2 \pm 1,3$	$-1,7 \pm 1,5$
<i>Шейка бедра</i>			
• МПК, $г/см^2$ , $M \pm \sigma$	$0,644 \pm 0,095$	$0,591 \pm 0,104$	$0,631 \pm 0,123$
• Т-критерий, $CO$ , $M \pm \sigma$	$-2,0 \pm 0,83$	$-2,3 \pm 0,9$	$-2,1 \pm 1,0$
<i>Общий показатель ПОБ</i>			
• МПК, $г/см^2$ , $M \pm \sigma$	$0,714 \pm 0,533$	$0,690 \pm 0,131$	$0,742 \pm 0,136$
• Т-критерий, $CO$ , $M \pm \sigma$	$-1,4 \pm 1,0$	$-2,1 \pm 1,1$	$-1,82 \pm 1,1$

\*  $M \pm \sigma$  – средняя  $\pm$  СО; \*\*СО – стандартное отклонение.

режима приема препарата); 2) настойчивость (длительность лечения, которая оценивалась по количеству дней, в течение которых пациент получал терапию). Приверженными считались пациенты, которые приняли не менее 80% рекомендованной дозы препарата.

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена двухэнергетическая рентгеновская денситометрия и определена 10-летняя вероятность остеопоротических переломов по алгоритму FRAX® (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) с оценкой риска нового перелома для назначения противоостеопоротического лечения на основе российского порога терапевтического вмешательства.

Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Для пациентов, принимающих глюкокортикоиды (ГК), при расчете риска основных переломов использовался поправочный коэффициент 1,15 при суточной дозе, равной или превышающей 7,5 мг в преднизолоновом эквиваленте, и коэффициент 1,2 для расчета риска переломов шейки бедра [13].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ для статистического анализа STATISTICA for Windows (версия 10.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анкетирование показало, что терапия патогенетическими противоостеопоротическими препаратами была начата у 56 (36%) человек после произошедшего перелома (табл. 2).

Во всей когорте лечение было начато у 56 (36%) человек в течение первых 3 месяцев после перелома, среди которых 13 (48%) пациентов после перелома шейки бедра и 26 (48%) – после перелома позвонка. После переломов дистального отдела предплечья и хирургической шейки плечевой кости лечение было начато у 9 (21%) и 8 (27%) пациентов соответственно. После переломов предплечья патогенетическая терапия назначалась достоверно реже, чем после переломов шейки бедра ( $p < 0,05$ ) и позвонков ( $p < 0,01$ ).

У 98 (64%) человек патогенетического лечения ОП не проводилось. Однако 39 (25%) пациентов принимали препараты кальция и/или витамина D. Среди лиц, не начавших лечение противоостеопоротическими препаратами, было 69 (72%) человек без РЗ, 19 (56%) – из

группы с РА и 10 (40%) – из группы с ССД. Пациенты с первичным ОП без РЗ получали патогенетическую терапию после перелома достоверно реже, чем пациенты с РЗ ( $p < 0,01$ ).

При анализе причин отсутствия патогенетической терапии ОП оказалось, что у пациентов из группы без РЗ в 36% случаев не было рекомендаций травматолога, а также терапевтов и врачей общей практики, консультировавших и наблюдавших их в первые дни и месяцы после перелома. 20 (21%) человек принимали препараты кальция и/или витамина D в период консолидации перелома. Денситометрическое обследование в этой группе больных было рекомендовано только 11 (12%) пациентам, его прошли лишь 3 (3%) человека, а риск повторных переломов по FRAX® не был оценен ни у одного пациента.

**При анализе причин отсутствия патогенетической терапии ОП оказалось, что у пациентов из группы без РЗ в 36% случаев не было рекомендаций травматолога, а также терапевтов и врачей общей практики, консультировавших и наблюдавших их в первые дни и месяцы после перелома**

В общей группе больных РЗ патогенетическая терапия не была начата врачами первичного звена в 29 (49%) случаях, однако у 19 (32%) пациентов к лечению были добавлены препараты кальция и витамина D, которые врачи-ревматологи рекомендовали для постоянного приема. Препараты патогенетического действия в 39% случаев у больных с РЗ также назначались не травматологами, а врачами, наблюдавшими данного пациента по основному заболеванию.

Проведенное в Центре ОП первичное обследование, включая денситометрическое исследование аксиального скелета, продемонстрировало, что снижение МПК до уровня ОП по критериям ВОЗ имелось у 92 (60%) человек, еще у 54 (35%) пациентов обнаружена остеопения и только у 8 (5%) – нормальные значения МПК.

Анализ результатов денситометрии показал, что в группе пациентов с РЗ достоверно чаще терапия патогенетическими препаратами проводилась у лиц с ОП по сравнению с пациентами, у которых при денситометрии было обнаружено снижение МПК до уровня остеопении (Т-критерий  $> -2,5$  СО и  $\leq -1$  СО): лечение начали 23 (68%) человека с ОП и 7 (35%) пациентов с остеопенией. Пациенты с ОП и без РЗ принимали патогенетические препараты достоверно реже, чем пациенты, страдающие РЗ ( $p < 0,001$ ).

После консультации в Центре остеопороза дополнительно еще 46 (30%) человек начали принимать противоостеопоротические препараты, среди них 26 (17%) без РЗ, 14 (9%) – с РА и 6 (4%) – с ССД (табл. 2).

При анализе ассоциаций между локализацией низкоэнергетических переломов и патогенетической терапией ОП установлено, что при переломах предплечья досто-

**Таблица 2. Наличие патогенетической терапии ОП у пациентов после перенесенных низкоэнергетических переломов**

	Без РЗ n = 95	РА n = 34	ССД n = 25
Лечение начато после перелома, n (%)	26 (27%)	15 (44%)	15 (60%)
Лечение начато после консультации в Центре ОП, n (%)	26 (27%)	14 (41%)	6 (24%)
Всего	52 (55%)	29 (85%)	21 (84%)

верно чаще получали противоостеопоротические препараты пациенты, страдающие РЗ, по сравнению с лицами без РЗ (78 и 44% соответственно,  $p < 0,001$ ). Всего по группе в целом патогенетическое лечение по поводу ОП получали 74% лиц с переломом шейки бедра в анамнезе, 65% – с переломом позвонка, 60 и 58% – с переломом плечевой кости и предплечья соответственно.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, 64 (42%) человека имели более 1 низкоэнергетического перелома в анамнезе, из них 40 (63%) опрошенных получили патогенетическую противоостеопоротическую терапию. Достоверно чаще принимали препараты больные РЗ с повторными переломами в анамнезе (80%) по сравнению с таковыми без РЗ (50%),  $p < 0,05$ .

Более частое патогенетическое лечение ОП у лиц с РЗ, вероятно, может быть связано с тем, что эти пациенты регулярно наблюдались у врачей-ревматологов, которые лучше осведомлены о проблеме ОП и чаще назначают противоостеопоротическое лечение в реальной клинической практике по сравнению с врачами других специальностей.

Всем пациентам на консультации в Центре остеопороза был оценен 10-летний абсолютный риск перелома по алгоритму FRAX<sup>®</sup>, который составил в среднем  $17,3 \pm 3,0\%$  для основных переломов и  $5,4 \pm 3,1\%$  для переломов шейки бедра в группе без РЗ, а в группе с РЗ –  $33,5 \pm 11,8\%$  и  $8,2 \pm 6,8\%$  соответственно. При этом у пациентов с РА и ССД показатели FRAX<sup>®</sup> оказались сопоставимыми: для основных переломов  $35,6 \pm 12,3$  и  $30,6 \pm 10,5$ , а для переломов шейки бедра –  $9,0 \pm 7,1$  и  $7,8 \pm 7,2\%$  соответственно. Достоверно чаще высокий риск имели больные с РЗ в первую очередь за счет таких факторов риска, включенных в алгоритм FRAX<sup>®</sup>, как наличие РА и приема ГК, по сравнению с лицами без РЗ (86 и 41% соответственно). Среди больных с нормальной МПК 5 человек имели высокий риск переломов по FRAX<sup>®</sup>, что является основанием для назначения им антиостеопоротического лечения даже без измерения МПК [6].

При анализе патогенетической терапии, применяемой у пациентов после низкоэнергетических переломов, мы проанализировали спектр используемых препаратов (табл. 3). Оказалось, что внутривенные БФ чаще принимали лица с РЗ по сравнению с пациентами без РЗ ( $p < 0,05$ ), что может быть связано как с более частыми язвенными поражениями на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств, так и с поражениями пищевода в рамках ССД.

При оценке приверженности патогенетической противоостеопоротической терапии оказалось, что при использовании препаратов, принимаемых в таблетированном виде, практически все пациенты независимо от наличия или отсутствия РЗ нарушали режим приема препаратов, в том числе при использовании БФ. Так, в группе лиц без РЗ 5 (21%) человек при повторном опросе через 1 год сообщили о несвоевременном приеме или пропуске очередных доз этих препаратов, но никто из этой группы не прекратил лечения, и все пациенты суммарно приняли более 80% предписанного количества пероральных БФ.

**Таблица 3. Патогенетическая терапия у пациентов с низкоэнергетическими переломами в анамнезе**

Патогенетические противоостеопоротические лекарственные средства	Без РЗ n = 95	РА n = 34	ССД n = 25
БФ per os, n (%)	24 (25%)	11 (32%)	6 (24%)
БФ внутривенно, n (%)	8 (8,5%)	14 (41%)	10 (40%)
Альфакальцидол, n (%)	8 (8,5%)	1 (3%)	0
Интраназальный кальцитонин лосося, n (%)	3 (3%)	1 (3%)	1 (4%)
Стронция ранелат, n (%)	4 (4%)	1 (3%)	0
Деносуаб, n (%)	5 (5%)	1 (3%)	4 (16%)
Без патогенетической терапии, n (%)	43 (45%)	5 (15%)	4 (16%)

В группе пациентов с РА 2 (18%) человека прекратили прием БФ (алендронат) менее чем через 6 месяцев от начала его использования из-за появления у них изжоги. Кроме того, у 2 (33%) человек из группы с ССД отмечались трудности с проглатыванием таблетки, что также послужило причиной отмены алендроната. Эти пациенты были переведены на парентеральное введение препаратов.

Известно, что наиболее значимыми факторами низкой приверженности лечению БФ являются как сами нежелательные реакции при приеме препаратов, так и страх перед их возникновением, отсутствие видимого эффекта от терапии для пациента, неудобство приема или введения, нежелание принимать длительно действующие препараты, забывчивость, а также необходимость приема натошак и пребывания в вертикальном положении. Для перорального приема БФ противопоказанием для назначения является наличие активных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нарушение функции пищевода, а также другие факторы, замедляющие его опорожнение (стриктура, ахалазия). Следует помнить, что пациенты, страдающие ССД, даже при отсутствии эзофагита (как синдрома основного заболевания) испытывают затруднения при проглатывании таблетированных лекарственных форм вследствие гипотонии пищевода, которая имеется, по нашим данным, у 68% таких пациентов и является самым частым синдромом после кожных склеродермических поражений. В проспективном наблюдательном исследовании MUSIC-OS, проходившем в 5 странах Европы и Канаде, около 70% женщин старше 55 лет с ОП сообщили о наличии у них симптомов поражения ЖКТ на фоне противоостеопоротического лечения, что было достоверно больше, чем среди лиц, которые такого лечения не получали ( $p < 0,03$ ). В дальнейшем у пациентов с поражением ЖКТ в анамнезе отмечалось более низкое соблюдение режима приема препаратов и удовлетворенность лечением, чем у пациентов без нарушений со стороны ЖКТ [14].

Приверженность у пациентов с РЗ была выше при использовании лекарственных средств, вводимых парентерально, по сравнению с пероральными препара-

тами. Однако при этом 10 (56%) человек с ревматическими заболеваниями из 18 пациентов, получавших внутривенную терапию золедроновой кислотой, на вопрос о предпочтениях ответили, что выбрали бы пероральные лекарственные формы, так как не всегда есть возможность амбулаторно провести внутривенную инфузию лекарственного препарата. Кроме того, у 5 (28%) пациентов отмечалась гриппоподобная реакция на внутривенное введение данного БФ.

**Биодоступность Биносто сопоставима с таковой у оригинального алендроната. Данная форма алендроната была разработана, чтобы полностью растворить алендронат в растворе с относительно высоким значением pH и высокой способностью нейтрализовать кислотность желудочного сока**

В настоящее время для пациентов с ОП может представлять особый интерес препарат Биносто, зарегистрированный в России в 2016 г., для лечения постменопаузального остеопороза и профилактики переломов у женщин и лечения остеопороза у мужчин. Биносто представляет собой дженерический алендронат, выпускаемый в форме шипучих таблеток для приготовления буферного раствора. Биодоступность Биносто сопоставима с таковой у оригинального алендроната [15]. Данная форма алендроната была разработана, чтобы полностью растворить алендронат в растворе с относительно высоким значением pH и высокой способностью нейтрализовать кислотность желудочного сока. Это позволило минимизировать контакт твердых частиц алендроната со слизистой верхних отделов ЖКТ и снизить высокую кислотность желудка, за счет чего уменьшается повреждающее воздействие на слизистую в случае эзофагеального рефлюкса.

В официальной инструкции к препарату отмечено, что «Биносто может быть назначен пациентам, которые не могут или не хотят глотать таблетки» [16]. По данным разработчиков препарата, в ходе клинических исследований и/или пострегистрационного применения побочные явления со стороны пищевода относились к нечастым или редким. Особую осторожность при решении вопроса

о назначении Биносто следует соблюдать в отношении пациентов с диагностированным пищеводом Баррета. В нашей группе этот синдром был выявлен лишь у двоих пациентов (1,3%).

Как было представлено в характеристике группы пациентов (табл. 1), суммарно 81% из числа лиц, страдающих РЗ, получали ГК. По приведенным производителем данным, в исследовании с участием здоровых добровольцев применение преднизона в суточной дозе 60 мг в течение 5 дней не привело к изменению биодоступности алендроната, что указывает на отсутствие взаимодействия между ними, и, следовательно, совместный прием этих лекарственных средств не приведет к снижению эффективности каждого из них.

Немаловажное значение для приверженности пациентов лечению имеет стоимость применяемых препаратов и их доказанная эффективность. В 2017 г. вышел метаанализ S. G. Albert и S. Reddy [17], в котором представлена оценка экономической эффективности различных препаратов, зарегистрированных для лечения остеопороза в клинической практике, основываясь как на стоимости самого препарата, так и на количестве пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 перелома. Наиболее экономически эффективным препаратом был признан алендронат, особенно его дженерики, а на втором месте – дженерики золедроновой кислоты. В нашей стране также экономически обоснованным является применение алендроната и его дженериков, стоимость лечения которыми не превышает 6–9 тыс. руб. в год. Следующими по стоимости идут золедроновая кислота или ее дженерик (11–17 тыс. руб.) и деносумаб (около 30 тыс. руб.), а наиболее дорогим препаратом – терипаратид (около 300 тыс. руб. в год без учета возможных скидок, предоставляемых аптеками).

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что проблема низкой приверженности лечению противоопоротическими препаратами по-прежнему актуальна. Необходимо искать новые пути для ее повышения, в том числе использовать различные формы лекарственных средств, созданные специально для повышения удобства их приема и уменьшения побочных эффектов.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Rejnster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1): 23–57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
2. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Синицына О.С., Ганерт О.А. и др. Эпидемиология остеопоротических перело-

- мов в Российской Федерации и российская модель FRAX®. *Остеопороз и остеопатии*, 2014, 3: 3–8./ Lesnyak OM, Ershova OB, Belova KYu., Gladkova EN, Sinityna OS, Ganert OA. Epidemiology of osteoporotic fractures in the Russian Federation and the Russian FRAX® model. *Osteoporoz i Osteopatii*, 2014, 3: 3–8.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report

prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 2013, 8: 136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.

4. Бахтиярова СА. Проспективное исследование качества жизни и социально-экономических последствий осложненного остеопороза. Автореф. дисс....канд. мед. наук. М., 2009, 24 с. /Bakhtiyarova SA. Prospective study of the

- quality of life and socio-economic consequences of complicated osteoporosis. Extended abstract of dissertation of PhD in medicine. Moscow, 2009, 24 p.
- Добровольская О.В., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Остеопороз и его осложнения: приверженность лечению и возможности ее повышения. *Современная ревматология*, 2011, 5(3): 30-33. doi: 10.14412/1996-7012-2011-681. / Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Osteoporosis and its complications: adherence to treatment and prospects for its improvement. *Sovremennaya Revmatologiya*, 2011, 5 (3): 30-33. doi: 10.14412 / 1996-7012-2011-681.
  - Баранова И.А., Белая Ж.Е., Гассер Р.В., Гриффит Д.Ф., Дженант Г.К., Дорофейков В.В. и др. Остеопороз: руководство для врачей. М., 2016. 464 с. /Baranova IA, Belaya ZhE., Gasser RV, Griffith DF, Jentant GK, Dorofeykov VV, et al. Osteoporosis: a guide for doctors. Moscow, 2016. 464 p.
  - Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med*, 2009, 122(2 Suppl): S3-S13. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
  - Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc*, 2006 Aug, 81(8): 1013-22. doi: 10.4065/81.8.1013.
  - Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 2008 Oct, 23(10): 1569-75. doi: 10.1359/jbmr.080510.
  - Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E, et al. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2003 Dec, 14(12): 965-8. doi: 10.1007/s00198-003-1502-4.
  - McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas*, 2004 Jul 15, 48(3): 271-87. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.02.005.
  - Торопцова Н.В., Добровольская О.В. Проспективное исследование качества жизни больных остеопорозом после переломов различной локализации. *Справочник врача общей практики*, 2016, 7: 27-37. / Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV. Prospective study of the quality of life of patients with osteoporosis after fractures of different localization. *Spravochnik vracha Obshhey Praktiki*, 2016, 7: 27-37.
  - Баранова И.А., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». *Остеопороз и остеопатии*, 2014, 3: 34-7. Baranova IA, Toroptsova NV, Lesnyak OM. The main provisions of the clinical guidelines for diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women of 18 years and older. *Osteoporoz i Osteopatii*, 2014, 3: 34-7.
  - Modi A, Sen S, Adachi JD, Adami S, Cortet B, Cooper AL, Geusens P, Mellström D, Weaver J, van den Bergh J P, Nguyen AM, Sajjan S, MUSIC-OS Study Group. Gastrointestinal symptoms and association with medication use patterns, adherence, treatment satisfaction, quality of life, and resource use in osteoporosis: baseline results of the MUSIC-OS study. *Osteoporos Int*, 2016, 27: 1227-1238. doi: 10.1007/s00198-015-3388-3.
  - Invernizzi M, Cisaric C, Carda S. The potential impact of new effervescent alendronate formulation on compliance and persistence in osteoporosis treatment. *Aging Clin Exp Res*, 2015, 27: 107-113. doi: 10.1007/s40520-014-0256-5.
  - Министерство здравоохранения Российской Федерации. Инструкция по применению лекарственного препарата «Биносто»./ Ministry of Health of the Russian Federation. Patient Information Leaflet for Binosto [http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449&t=c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b0d7033eaac](http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cb40ac2-8e10-49af-a761-0b86a19f5449&t=c056dcb6-a659-45ca-ba25-4b0d7033eaac).
  - Albert SG, Reddy S. Clinical Evaluation of Cost Efficacy of Drugs for Treatment of Osteoporosis. A Meta-analysis. *Endocr Pract*, 2017, 23(7): 841-856. doi: 10.4158/EP161678.RA.



**Иновации  
в лечении  
ОСТЕОПОРОЗА**

**Биносто**  
Алендроновая кислота 70 мг  
В форме шипучей таблетки

**ПЕРВЫЙ и ЕДИНСТВЕННЫЙ  
шипучий буферный раствор для лечения остеопороза,  
зарегистрированный в мире**

Производитель:  
Свисско Сервисез АГ, Банхофштрассе 14, 4334 Сиссельн, Швейцария.  
**Polypharm**  
ООО «Полифарм», Российская Федерация,  
117461, г. Москва, ул. Каховка, д.16, строение 1, офис 68, телефон: +7 (926) 626-72-44

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.  
ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

РЕКЛАМА  
РУ: ЛП-003886

**NATIVA**  
ООО «Натива», Россия, 143402, Московская обл.,  
Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13,  
тел: +7 (495) 644-00-59, +7 (495) 502-16-43,  
e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ПО СНИЖЕНИЮ УРОВНЯ УРАТОВ

## ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Распространенность гиперурикемии и подагры возрастает, но до сих пор не проведена оценка сравнительной эффективности и безопасности различных методов их лечения. Целью сетевого метаанализа было сравнение эффективности и безопасности различных методов лечения гиперурикемии. Систематическому анализу были подвергнуты 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 7246 пациентов в период до января 2016 г., в которых сравнивали эффективность различных препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты (МК) (аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглотиказа и пробенецид) при гиперурикемии. Эффективность и безопасность лекарственных средств (как исходы данного анализа) оценивались по достижению целевого уровня МК в сыворотке и возникновению нежелательных явлений (НЯ), независимо от их наличия. Эффективность (ее показатели, выраженные как отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ)) и безопасность лекарственных средств оценивались по совокупным вероятностям градации. Результаты показывают, что фебуксостат, бензбромарон, пробенецид, пеглотиказа и аллопуринол были очень эффективными в лечении гиперурикемии по сравнению с плацебо. Фебуксостат обладал большей эффективностью и безопасностью по сравнению с другими препаратами. Кроме того, фебуксостат 120 мг при приеме 1 р/сут был более эффективным при снижении уровня уратов (ОШ: 0,17, 95% ДИ: 0,12–0,24) и безопаснее (ОР: 0,72, 95% ДИ: 0,56–0,91), чем аллопуринол.

### COMPARATIVE EFFICACY AND SAFETY OF URATE-LOWERING THERAPY FOR THE TREATMENT OF HYPERURICEMIA

The prevalence of hyperuricemia and gout is increasing, but comparative efficacy and safety of various treatment methods have not yet been evaluated. The network meta-analysis was aimed at comparing the efficacy and safety of various treatments for hyperuricemia. The systemic review included 15 randomized controlled trials (RCTs) involving 7246 patients during the period until January 2016 aimed at comparing the efficacy of various drugs that lower the level of uric acid (UA) (allopurinol, benzbromarone, febuxostat, pegloticase and probenecid) in hyperuricemia. The efficacy and safety of drugs (as the outcomes of this analysis) were evaluated after reaching the target level of UA in the serum and the occurrence of adverse events (AEs) regardless of their presence. Efficacy (its values expressed as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs)), and drug safety were assessed by cumulative gradation probabilities. The results show that febuxostat, benzbromarone, probenecid, pegloticase and allopurinol were very effective for the treatment of hyperuricemia compared with placebo. Febuxostat was more effective and safer than other drugs. In addition, febuxostat 120 mg QD was more effective in lowering urate levels (OR: 0.17, 95% CI: 0.12-0.24) and safer (OR: 0.72, 95% CI: 0.56-0.91) than allopurinol.

Гиперурикемия, определяемая как концентрация уратов в сыворотке, превышающая предел растворимости (приблизительно 6,8 мг/дл), считается общим биохимическим отклонением, которое указывает на перенасыщение внеклеточного жидкости уратами [1]. Исследование Global Burden of Disease (GBD) за 2010 г. показало, что глобальная распространенность подагры составляет 0,08% [2]. Недавние эпидемиологические исследования показали, что число случаев гиперурикемии и подагры продолжает расти на протяжении десятилетий [3]. Ввиду быстрого экономического развития и роста численности населения уровень распространенности подагры заметно повысился в развивающихся странах, таких как Китай [4, 5].

В 2013 г. в индустриально развитых странах количество человек, у которых была диагностирована хроническая подагра, составило 15,3 млн, а количество пациентов, страдающих от подагры, по прогнозам, в 2021 г.

достигнет 17,7 млн [6]. Гиперурикемия возникает либо из-за избыточной выработки МК (10%), либо в результате недостаточной экскреции (90%) [7], что приводит к осаждению кристаллов моноурата натрия на суставных поверхностях и окружающих тканях [8, 9]. Таким образом, повышенный уровень МК в сыворотке крови (sUA) увеличивает риск развития подагры и различных сопутствующих заболеваний [10–15].

Терапия, направленная на снижение уровня МК, широко используется для контроля гиперурикемии и предотвращения развития подагры. В рекомендациях Американского колледжа ревматологии (ACR) (2012) указано, что целью терапии по снижению уровня уратов является достижение уровня sUA <6 мг/дл у всех пациентов с подагрой и <5 мг/дл для пациентов с подагрой при наличии тофусов [16]. Существуют три группы лекарственных средств для лечения гиперурикемии, которые классифицируются на основе механизма их

действия: урикозурические препараты, ингибиторы синтеза МК и энзим уриказы. Из урикозурических препаратов обычно используется пробенецид [16], тогда как бензбромарон был выведен с рынка в большинстве европейских стран с 2003 г. из-за его серьезной гепатотоксичности [17]. Тем не менее, несмотря на свои неблагоприятные эффекты, бензбромарон по-прежнему применяется в нескольких странах Азии, включая Китай [18]. Аллопуринол и фебуксостат как ингибиторы ксантинооксидазы (КО) рекомендуются в качестве препаратов первой линии [16]. Однако, согласно сообщениям, аллопуринол ассоциируется с тяжелыми кожными побочными реакциями [19]. Фактически в организме человека не хватает фермента уриказы, который катализирует окисление МК до аллантаина, следовательно, это приводит к гиперурикемии, если МК накапливается в крови [20]. Пеглотиказа, рекомбинантный полиэтиленгликолевый конъюгат уриказы (ПЭГ-уриказы), была одобрена для лечения рефрактерной хронической подагры в США и Европейском союзе [21].

***В рекомендациях Американского колледжа ревматологии (2012) указано, что целью терапии по снижению уровня уратов является достижение уровня sUA <6 мг/дл у всех пациентов с подагрой и <5 мг/дл для пациентов с подагрой при наличии тофусов***

В 2014 г. международная группа, включавшая 78 ревматологов, обсудила 10 ключевых клинических вопросов, относящихся к диагностике и лечению подагры, и один из этих вопросов касался определения эффективности, стоимости и безопасности уратснижающей терапии (УСТ) (аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пег-уриказы и пробенецид) [22]. В двух предыдущих парных метаанализах изучались доступные индивидуальные исследования и было высказано предположение, что фебуксостат может быть более эффективным для применения в УСТ, чем аллопуринол [23, 24]. Тем не менее традиционный метаанализ только позволяет выявить взаимосвязи между результатами достоверных прямых сравнительных исследований эффективности различных видов лечения [25, 26]. В настоящее время для выявления потенциальных лекарственных препаратов и анализа биологической информации были применены несколько сетевых подходов, например анализ взаимодействия лекарственных средств [27, 28], определение их идентичности [29] и предположение относительно взаимосвязи генома и болезни [30]. Сетевой метаанализ дает возможность оценить относительную эффективность двух методов лечения, когда не проводится их прямое сравнение в рандомизированных исследованиях [31]. В данном случае был проведен сетевой метаанализ для оценки сравнительной эффективности и безопасности препаратов, снижающих уровень уратов, с акцентом на их способность достигать целевого уровня МК в сыворотке крови, и для оценки риска возникновения неблагоприятных событий.

## МЕТОДЫ

**Стратегии поиска и критерии выбора.** Данный систематический обзор проводился в соответствии с инструкцией «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA) для сетевого метаанализа медицинских интервенционных исследований [32]. Поиск по базам данных PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library и ClinicalTrials.gov охватывал период с момента создания (базы) до 16 января 2016 г. В соответствии с принципом PICOS (участники, вмешательства, объекты сравнения, результаты и дизайн исследования) ключевыми словами поиска были: (P) гиперурикемия, подагра, (I) уратснижающая терапия (УСТ), МК, ураты (C/O) аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглотиказа, пробенецид, (S) рандомизированное исследование и РКИ.

Исследования, соответствующие следующим критериям, включались в анализ: (а) пациенты, взрослые (возраст старше 18 лет) с гиперурикемией, хронической подагрой или без нее, (b) вмешательство: установленная УСТ с по меньшей мере одним из пяти препаратов (аллопуринол, бензбромарон, фебуксостат, пеглотиказа или пробенецид), (с) препарат сравнения: плацебо или другой препарат, упомянутый выше, (d) результат оценки эффективности был определен как неспособность при помощи УСТ достичь цели лечения, т. е. уровня sUA <6 мг/дл (или 360 мкмоль/л). Результат оценки безопасности был определен как любые неблагоприятные события в период исследования, включая нарушение функции печени, почечную недостаточность, гиперлипидемию, диарею, расстройства желудочно-кишечного тракта, признаки и симптомы заболевания суставов, и (e) дизайн исследования – РКИ. Критерии исключения были следующими: (а) испытания, сравнивающие разные дозы одного и того же препарата, (b) исследования без назначенного вмешательства / группы сравнения, (с) эксперименты на животных, и (d) исследования на языке, отличном от английского.

Три исследователя (SL, HXY и YNG) независимо друг от друга проверяли все записи в соответствии с критериями включения и исключения и обсуждали все выявленные несоответствия. В текущий анализ были включены квалифицированные РКИ [1, 34–47]. Процесс работы и причины исключения показаны на *рисунке 1*.

***Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивает риск развития подагры и различных сопутствующих заболеваний***

**Сбор данных и оценка качества.** Два исследователя (SL, HY), изучив текст соответствующих исследований, внесли информацию в электронную базу данных. Информация включала в себя дизайн исследования, характеристики пациента, критерии включения/исключения, протоколы лечения и результаты (количество пациентов с успешным лечением и отсутствием побочных эффектов,

которые были доступны как биномиальные показатели (успехи / общее количество)). В случае несогласованности информации дважды проверялась по ссылкам на оригиналы статей.

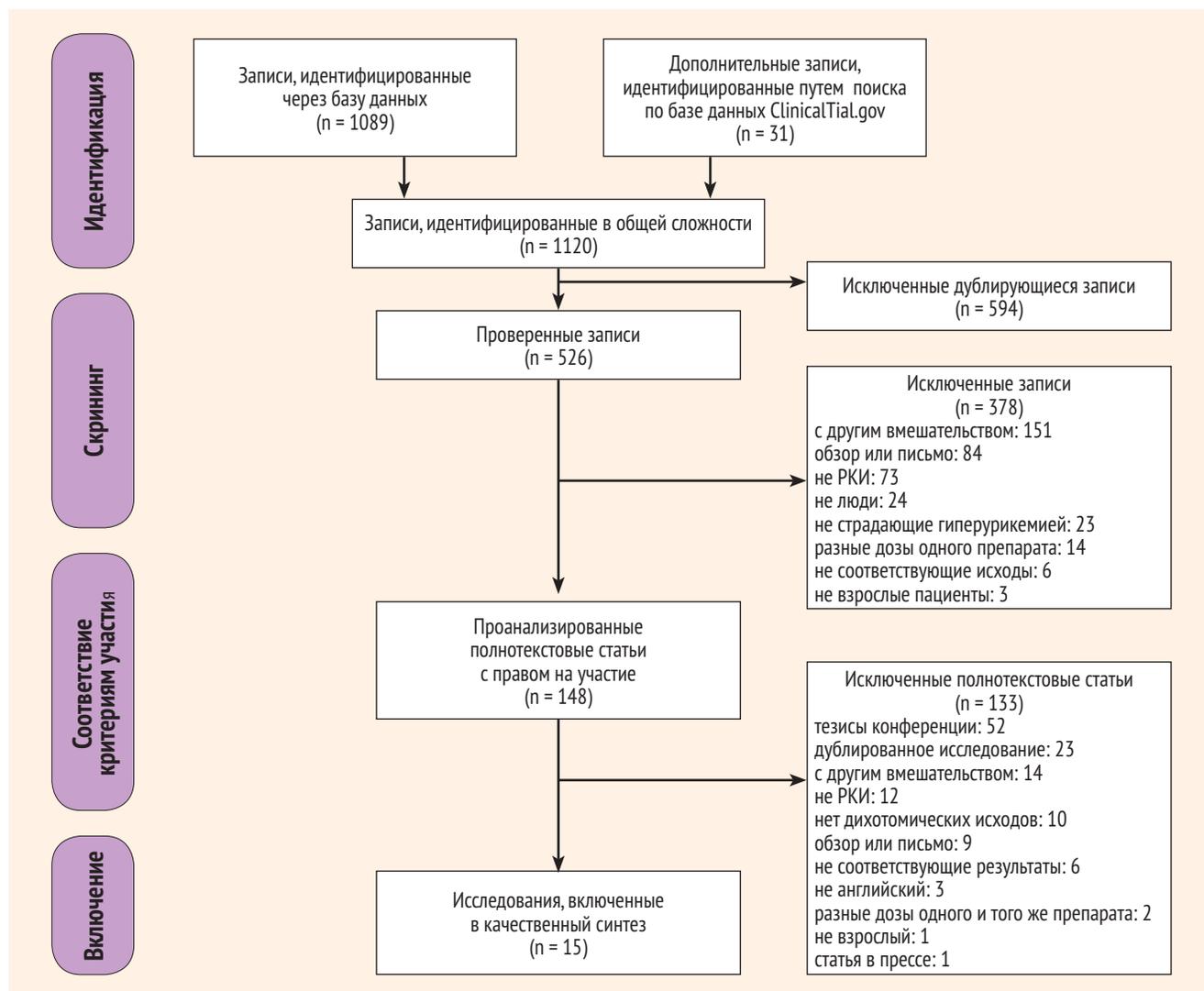
Качество включенных исследований было проанализировано двумя исследователями (SL, YG) независимо друг от друга с использованием инструмента Cochrane Collaboration для оценки риска системной ошибки [48]. График отображает оценку риска системной ошибки как высокий риск, риск неопределенной тяжести и низкий риск (рис. 1). Было установлено, что в пяти исследованиях имеется высокий риск системной ошибки, т. к. метод ослепления не применялся [37, 41–43, 47].

**Синтез и анализ данных.** ОШ и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) были рассчитаны в отношении неспособности достичь целевого уровня лечения при применении препаратов и соответствующих НЯ. Прямой сравнительный метаанализ использовался для получения прямых доказательств (из исследований, непосредственно сравнивающих А с В). Проводился парный метаанализ

с моделями случайного эффекта, а статистическая гетерогенность оценивалась с использованием статистики I [2], в которой описывался процент вариабельности, обусловленной гетерогенностью, а не случайностью [49]. В дополнение к прямым доказательствам также были сделаны выводы по сравнению между двумя группами лечения, такими как А в сравнении с В [50, 51]. С использованием скорректированного метода косвенного сравнения и метода обратной дисперсии были получены оценки эффектов видов лечения без прямых сравнений и комбинированные результаты прямых и косвенных доказательств соответственно. Таким образом, даже если нет известных сравнений для исследуемого препарата, сетевой метаанализ по-прежнему может оценить потенциальный эффект этого препарата на основе существующих прямых сравнительных испытаний. В результате для всех видов лечения можно было бы оценить обобщенную величину эффекта и среднее значение.

При проведении сетевого метаанализа необходимо, чтобы были удовлетворены три допущения: однород-

**Рисунок 1.** Блок-схема поиска и отбора литературы



ность, переходность и согласованность. Эффекты лечения вместе со своими прогнозирующими интервалами (ПИ) исследуются для демонстрации величины неоднородности. График прогнозирующего интервала показан для сравнения между 95% ДИ и 95% прогнозирующими интервалами. Допущение транзитивности (или названного сходства) относится к балансу между относительными эффектами лечения и ковариантами в испытаниях, которые сравнивают различные виды лечения [52]. Несоответствие объясняет разногласия между прямыми и косвенными доказательствами [53]. Как правило, рекомендуется оценивать допущение согласованности с использованием как глобальных, так и местных подходов. Чтобы оценить допущение согласованности во всей сети, авторы предположили наличие несогласованности из любого источника во всей сети на основе теста хи-квадрата. Чтобы оценить наличие несогласованности локально, был применен цикл-специфический подход для определения коэффициента несогласованности (IF, различие между прямой и косвенной оценкой для одного из сравнений в конкретном цикле). Несогласованность приводит к более низкому пределу 95% ДИ, который не достигает нулевой отметки.

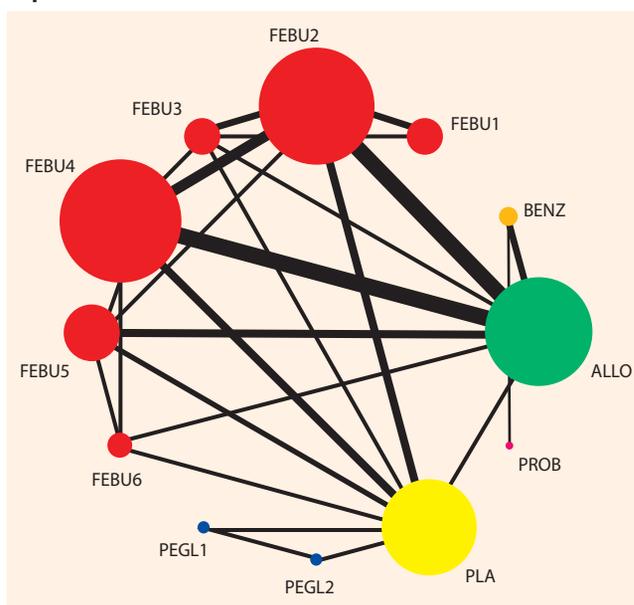
Для классификации процедур, основанных на эффективности и безопасности, было проведено вычисление вероятности площади под кривой совокупного ранжирования (SUCRA). SUCRA может проиллюстрировать конечные результаты каждого вида лечения относительно идеального лечения. Таким образом, чем выше показатель SUCRA, тем эффективнее или безопаснее препарат.

Сетевой метаанализ сети был выполнен с использованием модели с частотным подходом. Для расчета использовалось ПО Stata, версия 13. Метакоманды и сетевые команды были использованы для парного и сетевого метаанализа соответственно. В метаанализе сети нулевые ячейки были скорректированы с помощью команды «Настройка сети» в ПО Stata.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Характеристики подходящих исследований.** В сетевой метаанализ были включены исследования с участием 7246 взрослых испытуемых. Характеристики включенных исследований приведены в *таблице 1*. Самое раннее исследование было проведено в 1999 г., а последнее – в 2016 г. Продолжительность испытаний составляла от 4 до 52 нед. В 7 исследованиях было проведено сравнение аллопуринола и фебуксостата [1, 35–38, 46, 47], в 2 исследованиях – аллопуринола и бензбромарона [41, 43], в 1 исследовании – бензбромарона и пробенецида [42], в 3 исследованиях – фебуксостата и плацебо [34, 39, 40] и в 1 исследовании – пеглотиказы и плацебо [45]. В параллельном исследовании с участием 3 групп использовались аллопуринол, фебуксостат и плацебо [44]. Дозировка фебуксостата варьировала от 20 мг/сут до 240 мг/сут. В целом у всех пациентов, получавших пробную терапию, средний возраст составлял 30 и более лет, а пациенты мужского пола

**Рисунок 2.** Сетевой метаанализ для лечебных объектов сравнения



составляли более 80% испытуемых. На начальном этапе у этих участников исследования концентрации sUA составляли более 8,0 мг/дл.

На *рисунке 2* отображены доступные прямые сравнения объектов исследования, полученные из 14 РКИ. Сравнение с фебуксостатом (20/40/60/80/120/240 мг 1 р/сут) или пеглотиказой (8 мг каждые 2–4 нед.) классифицировали по дозировке.

Размер кругов и толщина линий между ними на *рисунке 2* зависят от размера выборки и количества испытаний соответственно. Отсутствие линий указывает на то, что между двумя методами лечения не проводилось прямых сравнительных исследований. ALLO = аллопуринол, FEBU1 = фебуксостат 20 мг/сут, FEBU2 = фебуксостат 40 мг/сут, FEBU3 = фебуксостат 60 мг/сут, FEBU4 = фебуксостат 80 мг/сут, FEBU5 = фебуксостат 120 мг/сут, FEBU6 = фебуксостат 240 мг/сут, BENZ = бензбромарон, PROB = пробенецид, PEGL1 = пеглотиказа 8 мг каждые 2 нед., PEGL2 = пеглотиказа 8 мг каждые 4 нед., PLA = плацебо.

**Прямые сравнения. Парный метаанализ.** Парный метаанализ показал, что аллопуринол, фебуксостат 20/40/60/80/120/240 мг 1 р/сут и пеглотиказа 8 мг каждые 2–4 нед. были высокоэффективны в достижении цели лечения sUA по сравнению с плацебо (*табл. 2*). Фебуксостат имел более высокую вероятность достижения цели лечения sUA, чем аллопуринол (ОШ аллопуринола против фебуксостата 40 мг 1 р/сут: 1,29, 95% ДИ: 1,05–1,59, ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 80 мг 1 р/сут: 3,62, 95% ДИ: 2,69–4,89, ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 120 мг 1 р/сут: 6,34, 95% ДИ: 4,79–8,40 и ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 240 мг 1 р/сут: 18,31, 95% ДИ: 9,17–36,58). Фебуксостат 40/60/80 мг 1 р/сут показал лучшую эффективность, чем фебуксостат 20 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 20 мг в сравнении с 40 мг 1 р/сут: 7,39,

Таблица 1. Резюме рандомизированных контролируемых исследований

№ исследования	Автор исследования	Год	Продолжительность испытаний (неделя)	Место проведения исследования	Количество пациентов	Вмешательство	Режим приема лекарств	Возраст (x ± s)	Пациенты мужского пола, n (%)	Исходный уровень sUA (мг/дл)
1	Becker (a)	2005	52	US and Canada	257	фебуксостат	80 мг/сут	51.8 ± 11.7	243 (95)	9.80 ± 1.24
					251	фебуксостат	120 мг/сут	52.0 ± 12.1	243 (97)	9.84 ± 1.26
					254	аллопуринол	300 мг/сут	51.6 ± 12.6	243 (96)	9.90 ± 1.23
2	Becker (b)	2005	4	US	37	фебуксостат	40 мг/сут	52.2 ± 14.0	33 (89)	9.24 ± 1.33
					40	фебуксостат	80 мг/сут	55.2 ± 13.1	38 (95)	9.92 ± 1.30
					38	фебуксостат	120 мг/сут	56.2 ± 10.8	33 (87)	9.58 ± 1.11
					38	плацебо	–	52.4 ± 12.6	32 (84)	9.87 ± 1.33
3	Becker	2010	26	US	757	фебуксостат	40 мг/сут	32.9 ± 6.4	722 (95)	9.60 ± 1.15
					756	фебуксостат	80 мг/сут	32.9 ± 6.4	710 (94)	9.60 ± 1.20
					755	аллопуринол	300/200 мг/сут	32.7 ± 6.2	709 (94)	9.50 ± 1.19
4	Huang	2014	24/12	China	172	фебуксостат	40 мг/сут	46.4 ± 10.9	167 (97)	9.89 ± 1.36
					172	фебуксостат	80 мг/сут	47.4 ± 11.2	169 (98)	9.98 ± 1.39
					172	аллопуринол	300 мг/сут	46.2 ± 11.6	168 (98)	9.95 ± 1.35
5	Kamatani (a)	2011	16	Japan	10	фебуксостат	40 мг/сут	56.0 ± 8.2	10 (100)	8.64 ± 0.77
					10	фебуксостат	60 мг/сут	53.3 ± 11.0	9 (90)	8.48 ± 1.15
					20	аллопуринол	300 мг/сут	51.3 ± 12.0	19 (95)	8.34 ± 1.16
6	Kamatani (b)	2011	8	Japan	122	фебуксостат	40 мг/сут	51.6 ± 13.1	119 (98)	8.94 ± 1.06
					122	аллопуринол	200 мг/сут	52.6 ± 14.0	118 (97)	8.92 ± 0.87
7	Kamatani (c)	2011	16	Japan	43	фебуксостат	20 мг/сут	52.1 ± 14.0	41 (95)	8.80 ± 1.01
					31	фебуксостат	40 мг/сут	54.0 ± 11.8	41 (100)	8.85 ± 0.89
					38	фебуксостат	60 мг/сут	51.2 ± 11.9	35 (92)	8.76 ± 0.98
					42	фебуксостат	80 мг/сут	49.9 ± 12.8	40 (95)	8.76 ± 1.05
					38	плацебо	–	56.1 ± 13.3	37 (97)	8.84 ± 1.02

Таблица 1 (окончание)

8	Kamatani (d)	2011	8	Japan	102	35	фебуксостат	20 мг/сут	50.9 ± 14.0	35 (100)	8.83 ± 0.63
							фебуксостат	40 мг/сут	43.3 ± 13.6	34 (100)	8.84 ± 0.82
							плацебо	–	48.2 ± 13.4	33 (100)	8.95 ± 0.99
9	Perez-Ruiz	1999	36	Europe	36	19	аллопуринол	100–300 мг/сут	67.3 ± 9.59	NA	8.96 ± 1.84
						17	бензбромарон	100–200 мг/сут	60.9 ± 12.8	NA	9.35 ± 1.96
10	Reinders (a)	2009	8	Europe	62	27	бензбромарон	200 мг/сут	55.0 ± 16.0	27 (100)	9.17 ± 1.50
						35	пробенецид	2 г/сут	58.0 ± 12.0	33 (94)	9.00 ± 1.17
11	Reinders (b)	2009	16–8	Europe	65	36	аллопуринол	300–600 мг/сут	58.6 ± 12.3	29 (81)	9.00 ± 1.50
						29	бензбромарон	100–200 мг/сут	59.6 ± 11.3	24 (83)	8.50 ± 1.33
12	Schumacher	2008	28	US	1072	267	фебуксостат	80 мг/сут	51.0 ± 12.0	251 (94)	9.85 ± 1.26
						269	фебуксостат	120 мг/сут	51.0 ± 12.0	255 (95)	
						134	фебуксостат	240 мг/сут	54.0 ± 13.0	126 (94)	
						268	аллопуринол	300 мг/сут	52.0 ± 12.0	249 (93)	
						134	плацебо	–	52.0 ± 12.0	123 (92)	
13	Sundy	2011	24	US, Canada and Mexico	225	90	пеглотиказа	8 мг каждые 2 нед.	56.3 ± 15.5	68 (80)	9.65 ± 1.65
						89	пеглотиказа	8 мг каждые 4 нед.	54.5 ± 13.3	69 (82)	9.99 ± 1.78
						46	плацебо	–	55.4 ± 12.2	36 (84)	9.61 ± 1.59
14	Xu	2015	24	China	504	168	фебуксостат	40 мг/сут	45.5 ± 11.9	158 (99)	9.35 ± 1.22
						168	фебуксостат	80 мг/сут	48.2 ± 12.0	146 (92)	9.42 ± 1.26
						168	аллопуринол	300 мг/сут	46.6 ± 10.7	149 (94)	9.57 ± 1.30
15	Yu	2016	12	Taiwan, China	109	54	фебуксостат	80 мг/сут	46.0 ± 11.0	53 (98.1)	83.3% <sup>‡</sup>
						55	аллопуринол	300 мг/сут	45.2 ± 12.0	53 (96.4)	80.0% <sup>‡</sup>

NA = недоступно. Доля пациентов с уровнем уратов в сыворотке ≥ 9 мг/дл в начале исследования составляла 83,3% в группе фебуксостата и 80,0% в группе аллопуринола

Таблица 2. Эффективность и безопасность различных лекарств в соответствии с попарными оценками

Вмешательство	Отношение шансов парного метаанализа (и 95% ДИ)	Количество участников	Количество исследований	Количество явлений	Гетерогенность I <sup>2</sup> (изменение ОШ, связанное с гетерогенностью)
<b>Эффективность</b>					
<b>АЛЛОПУРИНОЛ В СРАВН. С</b>					
бензбромарон	2,28 (0,21, 24,64)	92	2	29	73,7%
фебуксостат 40 мг 1 р/сут	1,29 (1,05, 1,59)	2442	5	1364	14,2%
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	8,13 (0,39, 167,90)	24	1	5	NA
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	3,62 (2,69, 4,89)	3287	6	100	69,3%
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	6,34 (4,79, 8,40)	1012	2	420	0,0%
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	18,31 (9,17, 36,58)	389	1	171	NA
Плацебо	0,01 (0,00, 0,09)	390	1	287	NA
<b>БЕНЗБРОМАРОН В СРАВН. С</b>					
пробенецид	0,63 (0,05, 7,39)	55	1	3	NA
<b>ФЕБУКСОСТАТ 20 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 40 мг 1 р/сут	7,39 (3,29, 16,63)	153	2	52	0,0%
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	5,75 (1,99, 16,63)	79	1	29	NA
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	8,28 (2,73, 25,15)	84	1	28	NA
Плацебо	0,03 (0,00, 0,14)	149	2	112	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 40 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	1,16 (0,38, 3,58)	94	2	14	0,0%
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	2,28 (1,92, 2,70)	2328	5	1073	0,0%
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	12,63 (2,60, 61,38)	68	1	17	NA
Плацебо	0,00 (0,00, 0,02)	215	3	130	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 60 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,44 (0,40, 5,19)	77	1	11	NA
Плацебо	0,01 (0,00, 0,05)	74	1	43	NA
<b>ФЕБУКСОСТАТ 80 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	1,48 (1,05, 2,08)	1080	3	250	18,6%
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	4,44 (2,20, 8,96)	379	1	80	NA
Плацебо	0,00 (0,00, 0,01)	531	3	282	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 120 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	3,11 (1,53, 6,32)	371	1	66	NA
Плацебо	0,00 (0,00, 0,01)	461	2	219	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 240 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
Плацебо	0,00 (0,00, 0,01)	253	1	136	NA
<b>ПЕГЛОТИКАЗА 8 МГ 1 РАЗ В 2 НЕДЕЛИ ПРОТИВ</b>					
пеглотиказа 8 мг 1 раз в 4 нед.	1,39 (0,75, 2,60)	169	1	104	NA
Плацебо	0,02 (0,00, 0,36)	127	1	98	NA
пеглотиказа 8 мг 1 раз в 4 нед.					
Плацебо	0,02 (0,00, 0,26)	128	1	92	NA

Таблица 2 (окончание)

Безопасность					
<b>АЛЛОПУРИНОЛ В СРАВН. С</b>					
бензбромарон	0,29 (0,05, 1,62)	55	1	7	NA
фебуксостат 40 мг 1 р/сут	0,99 (0,84, 1,16)	2436	4	1345	0,0%
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,17 (0,99, 1,38)	3345	6	2024	12,3%
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	1,56 (1,17, 2,08)	1040	2	787	0,0%
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	1,08 (0,67, 1,73)	402	1	298	NA
Плацебо	1,12 (0,70, 1,79)	402	1	297	NA
<b>БЕНЗБРОМАРОН В СРАВН. С</b>					
пробенецид	0,42 (0,12, 1,41)	55	1	17	NA
<b>ФЕБУКСОСТАТ 20 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 40 мг 1 р/сут	1,27 (0,64, 2,51)	153	2	102	0,0%
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	0,84 (0,33, 2,14)	79	1	51	NA
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,08 (0,45, 2,61)	84	1	52	NA
Плацебо	1,10 (0,54, 2,22)	149	2	102	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 40 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 60 мг 1 р/сут	0,78 (0,31, 1,99)	77	1	49	NA
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,09 (0,93, 1,29)	2352	5	1241	0,0%
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	1,18 (0,48, 2,91)	75	1	39	NA
Плацебо	0,96 (0,56, 1,68)	221	3	135	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 60 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 80 мг 1 р/сут	1,28 (0,50, 3,26)	77	1	49	NA
Плацебо	1,45 (0,56, 3,75)	74	1	46	NA
<b>ФЕБУКСОСТАТ 80 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 120 мг 1 р/сут	1,14 (0,87, 1,48)	1121	3	800	0,0%
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	0,77 (0,49, 1,22)	401	1	279	NA
Плацебо	0,93 (0,64, 1,35)	558	3	367	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 120 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
фебуксостат 240 мг 1 р/сут	0,78 (0,49, 1,24)	403	1	281	NA
плацебо	0,85 (0,56, 1,27)	479	3	318	0,0%
<b>ФЕБУКСОСТАТ 240 МГ 1 Р/СУТ В СРАВН. С</b>					
Плацебо	1,04 (0,61, 1,78)	268	1	195	NA
<b>ПЕГЛОТИКАЗА 8 МГ 1 РАЗ В 2 НЕДЕЛИ В СРАВН. С</b>					
пеглотиказа 8 мг 1 раз в 4 нед.	11,55 (0,63, 212,19)	169	1	164	NA
Плацебо	10,18 (0,48, 216,91)	127	1	125	NA
пеглотиказа 8 мг 1 раз в 4 нед.					
Плацебо	0,78 (0,15, 4,20)	128	1	121	NA

NA = недоступно

95% ДИ: 3,29–16,63, ОШ фебуксостата 20 мг в сравнении с 60 мг 1 р/сут: 5,79, 95% ДИ: 1,99–16,63, и ОШ фебуксостата 20 мг в сравнении с 80 мг 1 р/сут: 8,28, 95% ДИ: 2,73–25,15). Фебуксостат 80/120 мг 1 р/сут показал лучшую эффективность, чем фебуксостат 40 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 40 мг в сравнении с 80 мг 1 р/сут: 2,28, 95% ДИ: 1,92–2,70, и OR фебуксостата 40 мг против 120 мг 1 р/сут: 12,63, 95% ДИ: 2,60–61,38).

**Гиперурикемия связана с метаболическим синдромом, включающим гипертензию, дислипидемию, ожирение и диабет, а также с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы**

Фебуксостат 120/240 мг 1 р/сут показал лучшую эффективность, чем фебуксостат 80 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 80 мг в сравнении с 120 мг 1 р/сут: 1,48, 95% ДИ: 1,05–2,08, ОШ фебуксостата 80 мг в сравнении с 240 мг 1 р/сут: 4,44, 95% ДИ: 2,20–8,96). Фебуксостат 240 мг 1 р/сут показал лучшую эффективность, чем фебуксостат 120 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 120 мг в сравнении с 240 мг 1 р/сут: 3,11, 95% ДИ: 1,53–6,32). Что касается безопасности, то аллопуринол, скорее всего, вызывал побочные эффекты чаще, чем фебуксостат 120 мг 1 р/сут (ОШ аллопуринола против фебуксостата 120 мг 1 р/сут: 1,56, 95% ДИ: 1,17–2,08). Не было выявлено статистически значимых различий среди других методов, определенных прямым сравнением.

**Гетерогенность.** Существенная гетерогенность наблюдалась при сравнении бензбромарона ( $I^2 = 73,7\%$ ) или фебуксостата 80 мг 1 р/сут ( $I^2 = 69,3\%$ ) с аллопуринолом по эффективности. Тем не менее не было доказательств, свидетельствующих о гетерогенности других объединенных результатов прямых сравнений либо эффективности, либо безопасности.

**Сетевая оценка и ранжирование.** Сравнения сетевой терапии. Объединенные ОШ и 95% ДИ для эффективности и безопасности различных режимов терапии из сетевого метаанализа показаны на рисунке 3. Фебуксостат, бензбромарон, пробенецид, пеглотиказа и аллопуринол были высокоэффективными по сравнению с плацебо при достижении цели лечения. Фебуксостат был в большей степени эффективным, чем аллопуринол, при достижении цели лечения гиперурикемии (ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 40 мг 1 р/сут: 1,52, 95% ДИ: 1,5–1,99, или аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 80 мг 1 р/сут: 3,54, 95% ДИ: 2,80–4,47, ОШ аллопуринола против фебуксостата 120 мг 1 р/сут: 5,95, 95% ДИ: 4,15–8,52, и OR аллопуринола против фебуксостата 240 мг 1 р/сут: 17,41, 95% ДИ: 8,22–36,89) за исключением фебуксостата 20 мг 1 р/сут (ОШ аллопуринола в сравнении с фебуксостатом 20 мг 1 р/сут: 0,27, 95% ДИ: 0,13–0,59). Было установлено, что у бензбромарона эффективность была более высокой, чем у фебуксостата 20 мг 1 р/сут (ОШ бензбромарона в сравнении с фебуксостатом 20 мг 1 р/сут: 0,20, 95% ДИ: 0,06–0,73), но хуже, чем при приеме фебуксостата 120/240 мг 1 р/сут (ОШ бензбромарона в сравнении с фебуксостатом

**Комментарий к.м.н. М.С. Елисеева, лаборатория микрокристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва**



Ни в коей мере не пытаюсь оспорить выводы, сделанные авторами статьи, и тем более данные исследований, лежащие в ее основе, приведу одну из любимых цитат академика

Е.Л. Насонова, принадлежащую английскому писателю и политику Б. Дизраэли: «Существуют три вида лжи: ложь, наглая ложь и статистика». В не меньшей мере это относится и к метаанализам, уровень доказательности которых, казалось бы, должен быть наивысшим. В качестве примера можно привести статистические «качели», появившиеся в начале первого десятилетия нашего века, при оценке эффективности медленнодействующих препаратов (так называемых хондропротекторов) в терапии остеоартрита как в сравнении с

плацебо, так и между собой. Парадокс, но одна из наиболее широко применяемых групп препаратов была отнесена в нашей стране к препаратам с недоказанной эффективностью (вполне обоснованно, по крайней мере на момент признания их таковыми в 2007 г.). И действительно, противоречия в выводах метаанализов при изучении эффективности терапии остеоартрита объяснимы: это связано с низким качеством многих исследований, хорошим эффектом плацебо, сложностью объективной оценки эффективности.

В случае с подагрой можно говорить о глобальном отличии: снижение сыровоточного уровня МК ниже целевого уровня приводит к полному контролю над заболеванием в большинстве случаев, и появление в последние 50 лет различных по механизму уратснижающего действия препаратов позволяет сравнивать их реальную, не абстрактную, не сомнительную эффективность. Потому результаты сравнения эффективности изучаемых препаратов с плацебо были ожидаемо однозначны: все они (фебуксостат, аллопуринол, бензбромарон, пробенецид и пеглотиказа) были эффективнее плацебо в отношении гиперурикемии. То есть можно говорить о возможности добиться цели лечения – достижения оптимальных значений уровня МК в сыворотке при применении любого из

перечисленных препаратов. Каких-либо замечаний к методике выбора отдельных исследований для включения в метаанализ нет, тем более что это был первый сетевой метаанализ, оценивавший все наиболее широко используемые уратснижающие препараты одновременно. Выводы же могут быть обсуждены дополнительно.

Итак, 7 из 15 исследований, включенных в метаанализ, сравнивали между собой аллопуринол и фебуксостат. Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов, оба средства относятся к первой линии терапии. В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги аллопуринол применяют у пациентов с нормальной почечной функцией, в противном случае приоритет отдается фебуксостату. Это вполне закономерно, т. к. ингибирование ими ксантиноксидазы, помимо прямого уратснижающего действия, может способствовать улучшению эндотелиальной функции, замедлению прогрессии хронической болезни почек, снижению сердечно-сосудистого риска. Оба препарата как в Европе, так и в США применяются примерно с одинаковой частотой, суммарно это более 90% пациентов, получающих лекарственную терапию уратснижающими препаратами. Результаты анализа как нельзя более объективно отражают реальную клиниче-

**Рисунок 3. Отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95%-ными доверительными интервалами (95% ДИ) для эффективности и безопасности лекарственных средств в соответствии с сетевыми оценками**

Информация о применении препаратов представлена в порядке их ранжирования по эффективности. Данные, отображенные светло-зеленым цветом, соответствуют эффективности, а лечение по столбцу сравнивают с лечением по строке. При оценке эффективности ОШ менее 1 – наиболее рекомендуемое лечение в столбце. Данные, отображенные бежевым цветом, являются результатами оценки безопасности, когда лечение по строке сравнивается с лечением по столбцу. При оценке безопасности ОШ менее 1 – наиболее рекомендуемое лечение в строке. Результаты со значительными различиями выделены жирным шрифтом. ALLO – аллопуринол, FEBU1 – фебуксостат 20 мг/сут, FEBU2 – фебуксостат 40 мг/сут, FEBU3 – фебуксостат 60 мг/сут, FEBU4 – фебуксостат 80 мг/сут, FEBU5 – фебуксостат 120 мг/сут, FEBU6 – фебуксостат 240 мг/сут, BENZ – бензбромарон, PROB – пробенецид, PEG1 – пеглотиказа 8 мг каждые 2 нед., PEG2 – пеглотиказа 8 мг каждые 4 нед., PLA – плацебо.

ALLO	3,50 (0,62, 19,88)	1,10 (0,61, 2,00)	0,98 (0,84, 1,14)	1,25 (0,57, 2,76)	0,87 (0,76, 1,01)	<b>0,72</b> <b>(0,56, 0,91)</b>	0,98 (0,64, 1,50)	9,44 (0,44, 204,71)	0,82 (0,17, 3,95)	<b>8,40</b> <b>(1,00, 70,21)</b>	0,93 (0,67, 1,29)
1,36 (0,49, 3,81)	BENZ	0,31 (0,05, 1,97)	0,28 (0,05, 1,60)	0,36 (0,05, 2,41)	0,25 (0,04, 1,42)	0,20 (0,04, 1,18)	0,28 (0,05, 1,68)	2,70 (0,08, 92,36)	0,23 (0,02, 2,44)	2,40 (0,71, 8,14)	0,27 (0,05, 1,55)
<b>0,27</b> <b>(0,13, 0,59)</b>	<b>0,20</b> <b>(0,06, 0,73)</b>	FEBU1	0,89 (0,49, 1,61)	1,14 (0,48, 2,72)	0,79 (0,44, 1,43)	0,65 (0,35, 1,22)	0,90 (0,44, 1,53)	8,59 (0,38, 194,34)	0,74 (0,14, 3,90)	7,64 (0,84, 69,35)	0,84 (0,46, 1,55)
<b>1,52</b> <b>(1,15, 1,99)</b>	1,11 (0,39, 3,21)	<b>5,52</b> <b>(2,62, 11,64)</b>	FEBU2	1,28 (0,58, 2,80)	0,89 (0,76, 1,04)	<b>0,73</b> <b>(0,56, 0,95)</b>	1,00 (0,65, 1,55)	9,63 (0,44, 208,90)	0,83 (0,17, 4,04)	<b>8,56</b> <b>(1,02, 72,01)</b>	0,95 (0,68, 1,32)
2,01 (0,71, 5,69)	1,47 (0,34, 6,35)	<b>7,32</b> <b>(2,54, 21,06)</b>	1,32 (0,48, 3,69)	FEBU3	0,70 (0,32, 1,53)	0,57 (0,25, 1,29)	0,79 (0,33, 1,90)	7,54 (0,32, 178,26)	0,65 (0,11, 3,71)	6,71 (0,70, 64,67)	0,74 (0,33, 1,66)
<b>3,54</b> <b>(2,80, 4,47)</b>	2,60 (0,91, 7,43)	<b>12,88</b> <b>(6,01, 27,60)</b>	<b>2,33</b> <b>(1,79, 3,03)</b>	1,76 (0,63, 4,94)	FEBU4	0,82 (0,65, 1,04)	1,13 (0,74, 1,72)	10,82 (0,50, 234,50)	0,94 (0,19, 4,53)	<b>9,62</b> <b>(1,15, 80,86)</b>	1,06 (0,77, 1,47)
<b>5,95</b> <b>(4,15, 8,52)</b>	<b>4,37</b> <b>(1,47, 12,93)</b>	<b>21,66</b> <b>(9,49, 49,42)</b>	<b>3,92</b> <b>(2,62, 5,88)</b>	<b>2,96</b> <b>(1,01, 8,72)</b>	<b>1,68</b> <b>(1,18, 2,40)</b>	FEBU5	1,37 (0,89, 2,13)	13,17 (0,61, 286,35)	1,14 (0,23, 5,54)	<b>11,71</b> <b>(1,38, 99,29)</b>	1,29 (0,91, 1,84)
<b>17,41</b> <b>(8,22, 36,89)</b>	<b>12,78</b> <b>(3,58, 45,60)</b>	<b>63,40</b> <b>(22,00, 182,68)</b>	<b>11,48</b> <b>(5,27, 25,01)</b>	<b>8,67</b> <b>(2,44, 30,78)</b>	<b>4,92</b> <b>(2,32, 10,43)</b>	<b>2,93</b> <b>(1,35, 6,33)</b>	FEBU6	9,58 (0,43, 212,28)	0,83 (0,16, 4,18)	8,53 (0,98, 74,34)	0,94 (0,58, 1,53)
0,45 (0,02, 9,85)	0,33 (0,01, 8,54)	1,63 (0,07, 37,18)	0,30 (0,01, 6,49)	0,22 (0,01, 5,53)	0,13 (0,01, 2,78)	0,08 (0,00, 1,67)	0,03 (0,00, 0,61)	PEG1	0,09 (0,00, 1,59)	0,89 (0,02, 37,39)	0,10 (0,00, 2,09)
0,62 (0,03, 13,63)	0,46 (0,02, 11,51)	2,26 (0,10, 51,45)	0,41 (0,02, 8,97)	0,31 (0,01, 7,66)	0,18 (0,01, 3,85)	0,10 (0,00, 2,31)	0,04 (0,00, 0,85)	1,39 (0,67, 2,87)	PEG2	10,27 (0,73, 144,59)	1,13 (0,24, 5,30)
0,86 (0,06, 12,72)	0,63 (0,05, 7,62)	3,13 (0,19, 51,56)	0,57 (0,04, 8,49)	0,43 (0,02, 7,67)	0,24 (0,02, 3,63)	0,14 (0,01, 2,19)	0,05 (0,00, 0,81)	1,92 (0,03, 115,82)	1,38 (0,02, 83,32)	PROB	<b>0,11</b> <b>(0,01, 0,95)</b>
<b>0,01</b> <b>(0,00, 0,03)</b>	<b>0,01</b> <b>(0,00, 0,03)</b>	<b>0,04</b> <b>(0,01, 0,13)</b>	<b>0,01</b> <b>(0,00, 0,02)</b>	<b>0,00</b> <b>(0,00, 0,02)</b>	<b>0,00</b> <b>(0,00, 0,01)</b>	<b>0,00</b> <b>(0,00, 0,01)</b>	<b>0,00</b> <b>(0,00, 0,00)</b>	<b>0,02</b> <b>(0,00, 0,37)</b>	<b>0,02</b> <b>(0,00, 0,27)</b>	<b>0,01</b> <b>(0,00, 0,22)</b>	PLA

скую практику: почти в половине случаев для достижения целевого уровня МК достаточно применения аллопуринола, а при его неэффективности двум из трех пациентов достаточно терапии фебуксостатом. К недостаткам анализа следует отнести то, что основой сравнения были суточные дозы фебуксостата, а для аллопуринола они не обсуждались, хотя оба препарата имеют доказанный дозозависимый эффект, что также подтверждено результатами обсуждаемой работы (в отношении фебуксостата). При этом если суточные дозы первого варьировали от 20 мг/сут до 240 мг/сут (последняя в 2 раза превышает максимально допустимую суточную), то в случае аллопуринола лишь в одном исследовании пациенты принимали до 600 мг/сут препарата (при этом он сравнивался с бензбромароном, не с фебуксостатом), а в остальных 9 максимальная доза составила лишь 300 мг/сут. Таким образом, вывод о преимуществе фебуксостата правомерен лишь применительно к низким дозам аллопуринола. Если говорить о низких дозах препаратов, то 40 мг/сут фебуксостата сопоставимы по эффективности приблизительно с 300 мг/сут аллопуринола, что касается высоких доз препаратов, то данные об их сравнительной эффективности отсутствуют. Если исходить из данных не включенных в анализ исследований, пред-

ставляющих результаты применения аллопуринола в высоких дозах, то можно предположить, что его эффективность в отношении достижения целевого уровня МК в сыворотке может немного уступать таковой максимальных доз фебуксостата. Парадоксальными представляются результаты оценки безопасности указанных препаратов, демонстрирующие большую безопасность высоких доз фебуксостата в сравнении с низкими. Также труднообъяснимыми представляются полученные данные о схожей частоте нежелательных явлений у пациентов, принимающих низкие и средние дозы фебуксостата (20–80 мг/сут), с частотой побочных эффектов при приеме аллопуринола (при большей частоте у аллопуринола, чем у фебуксостата в высокой суточной дозе (120 мг/сут)). Большинство исследований показывают, что безопасность препаратов сопоставима, однако нет данных рандомизированных исследований по сравнению частоты нежелательных явлений при приеме фебуксостата и высоких доз аллопуринола. При этом вероятность тяжелых токсико-аллергических реакций при применении аллопуринола выше, чем у фебуксостата, и хотя они не зависят от суточной дозы аллопуринола, риск выше при высоких стартовых дозах препарата и при почечной недостаточности.

Урикозурики (пробенецид и бензбромарон) в Российской Федерации не зарегистрированы, и представленные авторами статьи данные подтверждают целесообразность использования их в качестве препаратов второй линии терапии по причине большей частоты нежелательных явлений в сравнении с ингибиторами ксантинооксидазы и меньшей эффективности (пробенецид). Их использование ограничено и в тех странах, где они зарегистрированы, наиболее часто их применяют совместно с ингибиторами ксантинооксидазы при недостаточной эффективности последних. Опыт применения в нашей стране препаратов пеглотиказы отсутствует. Там, где пеглотиказа доступна, ее используют в случае неэффективности других методов терапии в силу плохой переносимости и дороговизны. Таким образом, можно утверждать, что применение зарегистрированных в Российской Федерации двух эффективных и безопасных ингибиторов ксантинооксидазы (фебуксостата и аллопуринола) при дифференцированном подходе к их назначению может быть достаточной мерой в подавляющем большинстве случаев подагры, и это основной вывод, который следует сделать на основании данных этого метаанализа.

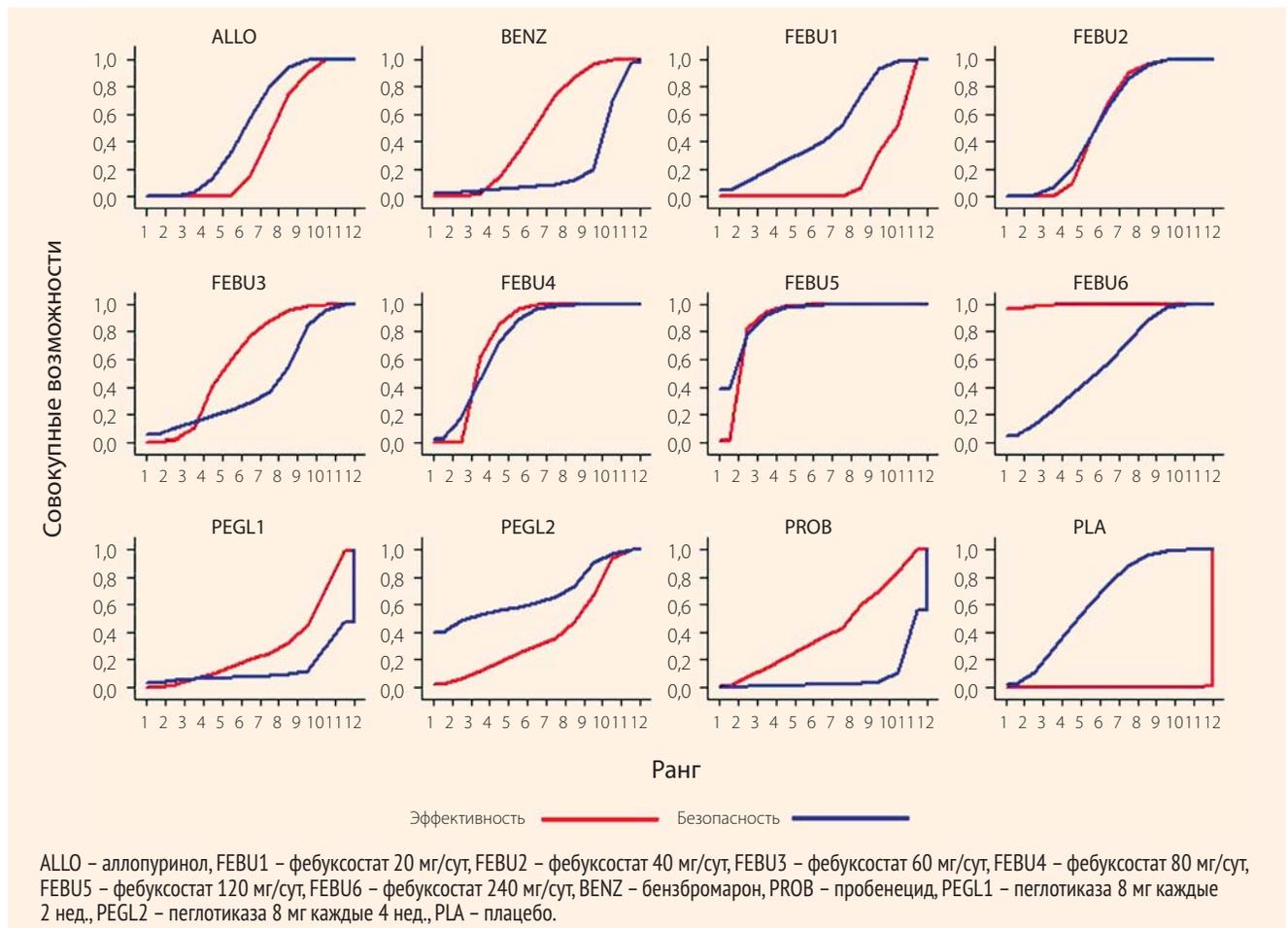
120 мг 1 р/сут: 4,37, 95% ДИ: 1,47–12,93, и ОШ бензбромарона в сравнении с фебуксостатом 240 мг 1 р/сут: 12,78, 95% ДИ: 3,58–45,60). Эффективность фебуксостата повышалась с увеличением дозировок. Что касается безопасности, то частота НЯ была менее выражена при использовании фебуксостата 120 мг 1 р/сут, чем аллопуринола или фебуксостата 40 мг 1 р/сут (ОШ фебуксостата 120 мг 1 р/сут в сравнении с аллопуринолом: 0,72, 95% ДИ: 0,56–0,91, и ОШ фебуксостата 120 мг 1 р/сут в сравнении с фебуксостатом 40 мг 1 р/сут: 0,73, 95% ДИ: 0,56–0,95). Пробенецид имел больше случаев НЯ, чем аллопуринол, фебуксостат 40/120/240 мг 1 р/сут или плацебо (ОШ пробенецида в сравнении с аллопуринолом: 8,40, 95% ДИ: 1,00–70,21, ОШ пробенецида против фебуксостата 40 мг 1 р/сут: 8,56, 95% ДИ: 1,02–72,01, ОШ пробенецида в сравнении с фебуксостатом 80 мг 1 р/сут: 9,62, 95% ДИ: 1,15–80,86, ОШ пробенецида в сравнении с фебуксостатом 120 мг 1 р/сут: 11,71, 95% ДИ: 1,38–99,29, и ОШ плацебо в сравнении с пробенецидом: 0,11, 95% ДИ: 0,01–0,95). Другие результаты сравнения не были статистически значимыми.

**Гетерогенность и несогласованность.** 95% ПИ и 95% ДИ каждого попарного сравнения показаны на рисунке 3. Не было явных доказательств, указывающих на несоот-

ветствие между прямыми и непрямыми значениями эффективности в результатах традиционного парного метаанализа и сетевого метаанализа (табл. 1). В частности, не было обнаружено несогласованности ни в эффективности ( $P = 0,054$ ), ни в безопасности ( $P = 0,819$ ) по критерию хи-квадрата. Цикл-специфический подход не продемонстрировал статистически значимой несогласованности.

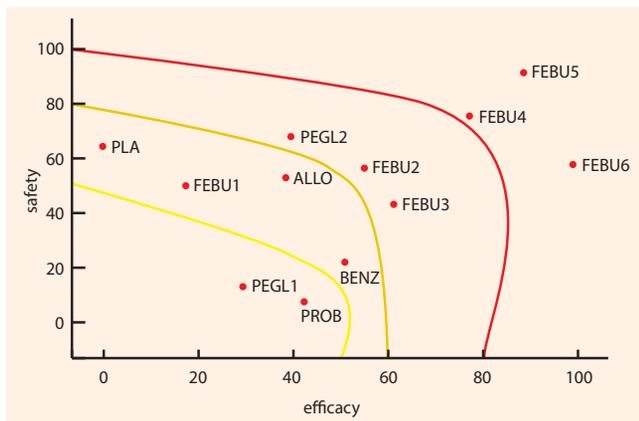
**Ранжирование.** На рисунке 4 показаны совокупные графики ранжирования каждого вида лечения в отношении эффективности и безопасности. Фебуксостат 80/120 мг 1 р/сут обеспечивал отличную эффективность и безопасность при большой площади под обеими кривыми. Подробная информация о процентах SUCRA и рассчитанных рангах доступна в таблице 2. С точки зрения эффективности показатель SUCRA для фебуксостата 240/120/80/60/40 мг 1 р/сут, бензбромарона, пробенецида, пеглотиказы 8 мг 1 р/4 нед., аллопуринола, пеглотиказы 8 мг 1 р/2 нед., фебуксостата 20 мг 1 р/сут и плацебо составил 99,5%, 88,7%, 76,7%, 61,6%, 55,0%, 50,5%, 42,4%, 39,7%, 38,6%, 29,7%, 17,5% и 0,1% соответственно. Что касается безопасности, то кумулятивные вероятности лечения составили 91,5%, 74,9%, 67,5%, 64,2%, 57,8%, 56,1%, 52,8%, 50,0%, 42,9%, 21,6%, 13,0% и

**Рисунок 4.** Кумулятивный рейтинг эффективности и безопасности препаратов для снижения уровня уратов в крови



### Рисунок 5. Кластерная ранжирующая диаграмма по эффективности и безопасности препаратов, снижающих уровень уратов

ALLO – аллопуринол, FEBU1 – фебуксостат 20 мг/сут, FEBU2 – фебуксостат 40 мг/сут, FEBU3 – фебуксостат 60 мг/сут, FEBU4 – фебуксостат 80 мг/сут, FEBU5 – фебуксостат 120 мг/сут, FEBU6 – фебуксостат 240 мг/сут, BENZ – бензбромарон, PROB – пробенецид, PEGL1 – пеглотиказа 8 мг каждые 2 нед., PEGL2 – пеглотиказа 8 мг каждые 4 нед., PLA – плацебо.



7,8% для фебуксостата 120/80 мг 1 р/сут, пеглотиказы 8 мг 1 р/4 нед., плацебо, фебуксостата 240/40 мг 1 р/сут, аллопуринола, фебуксостата 20/60 мг 1 р/сут, бензбромарона, пеглотиказы 8 мг 1 р/2 нед. и пробенецида соответственно.

Значения SUCRA использовались при отображении кластерного графика ранжирования этих обработок в двух измерениях, где ось x – эффективность, ось y – безопасность (рис. 5). Фебуксостат превосходил другие препараты как по эффективности, так и по безопасности, особенно фебуксостат 120 мг 1 р/сут. Аллопуринол занимал среднюю позицию в рейтинге преимуществ и вреда от приема. По сравнению с пеглотиказой 8 мг 1 р/2 нед., прием пеглотиказы 8 мг 1 р/4 нед. показал лучшие эффективность и безопасность. Бензбромарон и пробенецид, вероятно, имели аналогичный рейтинг с общей умеренной пользой. Однако пробенецид оказался наихудшим препаратом с точки зрения безопасности.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Используя подход сетевого метаанализа, авторы обнаружили, что фебуксостат, особенно в дозе 120 мг 1 р/сут, имеет тенденцию быть более эффективным и безопасным по сравнению с другими препаратами, снижающими уровень уратов. Не было выявлено доказательств того, что НЯ превышают пользу любой из пяти категорий УСТ, за исключением пробенецида.

Пробенецид начали использовать в качестве урикозурического препарата в 1951 г., и он обычно применяется у пациентов, которые не переносят ингибиторы КО или не могут достичь целевого уровня МК в сыворотке крови при их приеме [15, 16]. Аллопуринол, аналог

пурина, широко использовался в качестве гипоурикемического препарата с 1960-х гг. и был одобрен Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) в 1965 г. Тем не менее пациенты, принимающие аллопуринол, имеют высокий риск развития серьезных синдромов гиперчувствительности, таких как синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые могут иметь сильную связь с аллелем HLA-B\*5801, генетическим изменением, которое чаще наблюдается у пациентов азиатской расы [19, 54]. Бензбромарон начали применять в качестве урикозурического препарата в 1970-х гг. Он был зарегистрирован во многих странах Европы, Азии и Южной Америки, прежде чем был выведен с европейского рынка в 2003 г. из-за серьезной гепатотоксичности [17]. Фебуксостат, непуринный избирательный ингибитор ксантиноксидазы, был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (EMA) в 2008 г. и FDA в 2009 г. С учетом того, что фебуксостат намного дороже аллопуринола [15], он используется, когда аллопуринол противопоказан или не переносится [55]. Пеглотиказа, новый препарат против гиперурикемии, был выведен на рынок в 2010 г. FDA, и только один отчет, включающий два плацебо-контролируемых РКИ, был зарегистрирован в 2011 г. [45]. Следует отметить, что необходимо контролировать иммуногенные реакции на пеглотиказу, поскольку она является рекомбинантной свиной уриказой.

### Аллопуринол и фебуксостат как ингибиторы ксантиноксидазы рекомендуются в качестве препаратов первой линии

В нескольких метаанализах РКИ была сделана попытка рассмотреть сравнительные эффекты препаратов, снижающих уровень уратов. Систематический обзор Кокрейна сравнивал фебуксостат с аллопуринолом с точки зрения снижения уровня уратов (относительный риск (ОР) фебуксостата 80 мг в сравнении с аллопуринолом: 1,5, 95% ДИ: 1,2–1,8 и ОР фебуксостата 120 мг по сравнению с аллопуринолом: 2,6, 95% ДИ: 2,0–3,3), в котором результат был измерен методами оценки, отличными от используемых авторами статьи. Что касается возникновения НЯ, то при сравнении фебуксостата 80 мг и 120 мг отмечался более низкий уровень по сравнению с таковым при применении аллопуринола – ОР: 0,93, 95% ДИ: 0,87–0,99 и ОР: 0,90, 95% ДИ: 0,84–0,96 соответственно [56]. Кроме того, предшествующий метаанализ, включающий в себя 5 исследований, сравнивал фебуксостат с аллопуринолом с точки зрения эффективности достижения терапевтической цели (ОР: 1,56, 95% ДИ: 1,22–2,00, результат его эффективности по доле пациентов, достигших терапевтической цели по снижению уровня МК в сыворотке) и риск неблагоприятных событий (ОР: 0,94, 95% ДИ: 0,90–0,99) [24]. Данное исследование с использованием более продвинутого подхода показало, что фебуксостат имеет преимущество перед аллопурино-

лом в эффективности снижения уровня уратов и безопасности. Согласно руководящим принципам ACR и Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR), ингибиторы КО, такие как аллопуринол и фебуксостат, рекомендуются в качестве средств первоочередной терапии для снижения уровня уратов в крови до использования урикозурических агентов и уриказы [16, 57]. Поэтому также стоит обсудить эффективность и безопасность урикозурических препаратов и уриказы.

Согласно нашему ранжированию эффективности, бензбромарон был вторым после фебуксостата в достижении целевого уровня уратов. Бензбромарон отлично справился со стимулированием экскреции МК, но его прием сопровождался опасными для жизни НЯ. С учетом гепатотоксичности бензбромарона был рекомендован регулярный контроль функции печени [57]. Количество клинических испытаний с бензбромароном и пробенецидом ограничено, что частично связано с выводом с рынка, разработкой новых лекарств, региональными/этническими различиями, стоимостью. Препараты на основе уриказы могут метаболизировать МК до аллантина, что снижает риск отложения кристаллов в тканях. Кроме того, краткосрочные исследования показали эффективность снижения уровня уратов. Тем не менее данное исследование не выявило каких-либо значительных различий в сравнении пеглотиказы с другими лекарственными препаратами.

Представленное исследование имеет значение для клинической практики. Распространенность подагры и гиперурикемии возросла как в развитых, так и в развивающихся странах, по-видимому, из-за изменения образа жизни [3, 10]. Гиперурикемия связана с метаболическим синдромом, включающим гипертонию, дислипидемию, ожирение и диабет [10–12], а также с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы [13–15]. Все больше и больше пациентов нуждаются в снижении уровня уратов. Необходимо знать сравнительную эффективность и безопасность уратснижающих препаратов, представленных на рынке. В данном исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности этих лекарств с использованием данных из отдельных РКИ, и эти результаты могут быть использованы клиницистами при принятии решений о применении того или иного препарата.

***Данный сетевой статистический метод позволяет объединить результаты отдельных исследований и предоставить необходимую для принятия клинических решений информацию***

Следует отметить преимущества данного исследования. Был разработан сетевой метаанализ, стандартизированный по принципу PRISMA, чтобы свести к минимуму ошибки и обеспечить достоверность данных из всех соответствующих исследований, которые были выявлены. Представленный сетевой метаанализ являлся первым, в

котором сравнивались эффекты различных видов терапии по снижению уровня уратов с явным ранжированием эффективности и безопасности. Данный сетевой статистический метод позволяет объединить результаты отдельных исследований и предоставить необходимую для принятия клинических решений информацию.

***По способности достигать целевых показателей sUA и безопасности фебуксостат занимает первое место среди препаратов, снижающих уровень МК***

Проанализировав все исследования по видам УСТ, авторы пришли к выводу, что фебуксостат обладает лучшим уратснижающим эффектом по сравнению с другими препаратами.

Имеются некоторые ограничения для данного исследования. Во-первых, количество включенных в анализ исследований невелико: с одной стороны, некоторые препараты, например бензбромарон, использовались только в определенных странах и районах, с другой – были исключены исследования не на английском языке. Во-вторых, некоторые оценочные результаты сетевого метаанализа основывались на непрямых сравнениях. Однако результаты прямых сравнений соответствовали непрямому и комбинированному сравнению. Никаких очевидных доказательств несогласованности не было найдено. В-третьих, лекарственные средства со специфическими показаниями и некоторые новые вещества, находящиеся в разработке, не рассматривались. С применением сетевых подходов можно представить дальнейшие прогнозы по целевым взаимодействиям лекарственных средств / геном и обеспечить лучшее их толкование для лиц, принимающих решения.

## Выводы

В заключение следует отметить, что данный систематический обзор и сетевой метаанализ дают четкие доказательства эффективности и безопасности УСТ. По способности достигать целевых показателей sUA и безопасности фебуксостат занимает первое место среди препаратов, снижающих уровень МК. Бензбромарон и пробенецид обладали умеренным терапевтическим действием, но вызывали серьезные побочные эффекты. Проведя всесторонний анализ, авторы поддержали рекомендации по применению ингибиторов КО, таких как фебуксостат и аллопуринол. Пеглотиказа и новые препараты уриказы нуждаются в дальнейшем исследовании с проведением РКИ и метаанализов.



**По материалам статьи *Comparative efficacy and safety of urate-lowering therapy for the treatment of hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis. Shu Li, Hongxi Yang, Yanan Guo, Fengjiang Wei, Xilin Yang, Daqing Li, Mingzhen Li, Weili Xu, Weidong Li, Li Sun, Ying Gao & Yaogang Wang***

## ЛИТЕРАТУРА

- Becker MA et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450–2461.
- Smith E et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 1470–1476.
- Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40: 155–175.
- Conen D et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health*, 2004, 4(9).
- Qiu L et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *BMC Public Health*, 2013, 13(664).
- AstraZeneca announces top-line results from the Phase III programme of lesinurad in combination with xanthine oxidase inhibitors in gout patients. Available at: <https://www.astrazeneca.com/our-company/media-centre/press-releases/2014/astrazeneca-lesinurad-xanthine-oxidase-results-gout-patients-13082014.html> (Accessed: 15th February 2016) (2014).
- Pittman JR, Bross MH. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Physician*, 1999, 59: 1799–1806, 1810.
- Lin KC, Lin HY, Chou P. Te interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*, 2000, 27: 1501–1505.
- Retrospective analysis of a large cohort. *Clin Rheumatol*, 2014, 33: 549–553.
- Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care*, 11: S435–S442, quiz S465–438.
- Neogi T. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*, 2011, 364: 443–452.
- Roddy E, Mallen CD, Doherty M. Gout. *BMJ*, 2013, 347.
- Johnson R J, Kivlighn S D, Kim Y G, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33: 225–234.
- Edwards NL. Te role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*, 2008, 75 Suppl 5: 13–16.
- Stamp LK, Chapman PT. Urate-lowering therapy: current options and future prospects for elderly patients with gout. *Drugs Aging*, 2014, 31: 777–786.
- Khanna D et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 1431–1446.
- Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, Brouwers JR. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of “absence of evidence is evidence of absence”? *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22: 651.
- Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*, 2008, 31: 643–665.
- Ramasamy SN et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf*, 2013, 36: 953–980.
- Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey C T. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*, 1992, 34: 78–84.
- Diaz-Torne C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27: 164–169.
- Sivera F et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 328–335.
- Ye P et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ter*, 2013, 35: 180–189.
- Faruque LI et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43: 367–375.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. Te results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50: 683–691.
- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*, 2005, 331: 897–900.
- Chen X, Liu MX, Yan GY. Drug-target interaction prediction by random walk on the heterogeneous network. *Mol Biosyst*, 2012, 8: 1970–1978.
- Chen X et al. Drug-target interaction prediction: databases, web servers and computational models. *Brief Bioinform*, 2016, 17: 696–712.
- Chen X et al. NLLSS: Predicting Synergistic Drug Combinations Based on Semi-supervised Learning. *PLoS Comput Biol*, 2016, 12: e1004975.
- Wang E et al. Predictive genomics: a cancer hallmark network framework for predicting tumor clinical phenotypes using genome sequencing data. *Semin Cancer Biol*, 2015, 30: 4–12.
- Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*, 2002, 21: 2313–2324.
- Hutton B et al. Te PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *PRISMA Extension for Network Meta-analysis*. *Ann Intern Med*, 2015, 162: 777–784.
- O'Connor D, Green S, Higgins JP. In Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: *Cochrane Book Series* (eds Higgins, J. P. & Green, S.), 2008, Ch. 5: 81–94 (John Wiley & Sons, Ltd).
- Becker MA et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*, 2005, 52: 916–923.
- Becker MA et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R63.
- Huang X et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17: 679–686.
- Kamatani N et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17: 44–49.
- Kamatani N et al. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17: 15–18.
- Kamatani N et al. Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in Japan: late phase 2 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17: 35–43.
- Kamatani N et al. Placebo-controlled, double-blind study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17: 19–26.
- Perez-Ruiz F et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol*, 1999, 5: 49–55.
- Reinders MK et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 51–56.
- Reinders MK et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300–600 mg/day versus benzbromarone 100–200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 892–897.
- Schumacher HR et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, 2008, 59: 1540–1548.
- Sundy JS et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2011, 306: 711–720.
- Xu S et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18: 669–678.
- Yu KH et al. Safety and efficacy of oral febuxostat for treatment of HLA-B\*5801-negative gout: a randomized, open-label, multicenter, allopurinol-controlled study. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45: 304–311.
- Higgins JP, Altman DG. In Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: *Cochrane Book Series* (eds Higgins, J. P. & Green, S.), 2008, Ch. 8: 187–241 (John Wiley & Sons, Ltd).
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 2003, 327: 557–560.
- Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and loanrnic summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 163–171.
- Li T, Puhon MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med*, 2011, 9: 79.
- Jansen JP et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*, 2011, 14: 417–428.
- Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med*, 2013, 11: 159.
- Ko TM et al. Use of HLA-B\*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ*, 2015, 351: h4848.
- Beard SM, von Scheele BG, Nuki G, Pearson IV. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. *Eur J Health Econ*, 2014, 15: 453–463.
- Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11: 202–203.
- Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 1312–1324.

# ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ

## ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В настоящее время ВИЧ-инфекция по-прежнему остается одной из ведущих проблем глобального общественного здравоохранения. Клинические признаки ВИЧ-инфекции крайне разнообразны и ассоциируются со многими, в т. ч. ревматическими, заболеваниями. В настоящем обзоре рассматривается проблема поражения костно-суставной системы при ВИЧ-инфекции. Представлена подробная клиническая характеристика отдельных нозологических форм (ВИЧ-ассоциированный артрит, реактивный артрит, псориатический артрит и др.), рассмотрены вопросы их дифференциальной диагностики. Проанализированы современные подходы к лечению воспалительных заболеваний суставов при ВИЧ-инфекции, включая генно-инженерные биологические препараты.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, ревматические заболевания, реактивный артрит, псориатический артрит, ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты.

D.V. BUKHANOVA, B.S. BELOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, FBGNU B.A. Moscow

### JOINT DAMAGE IN HIV POSITIVE PATIENTS

Nowadays, HIV infection remains one of the major threats to global public health. The clinical signs of HIV infection are extremely diverse and associated with many, including rheumatic diseases. This review examines the issue of osteoarticular disorders in HIV positive patients. The article presents a detailed clinical description of individual nosological forms (HIV-associated arthritis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, etc.) and considers the issues of differential diagnosis of these diseases. Modern approaches to the treatment of inflammatory joint diseases in HIV infection, including genetic engineering biological preparations are analysed.

**Keywords:** HIV infection, rheumatic diseases, reactive arthritis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, genetically engineered biologic drugs.

**В**ирус иммунодефицита человека (ВИЧ) был впервые описан в 1981 г. Спустя несколько лет пандемия ВИЧ захватила весь мир и стала одной из ведущих проблем глобального общественного здравоохранения. В последние годы появилась тенденция к снижению в некоторых регионах мира динамики ВИЧ-инфицирования в связи с появлением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), соблюдением специфических мер предосторожности, распространением доступной информации среди населения. Тем не менее, согласно статистике ВОЗ на 2016 г., количество людей, живущих с ВИЧ, составляло 36,7 млн, при этом зарегистрировано 1,8 млн новых случаев инфицирования. От причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерло 1,0 млн человек [1]. В Российской Федерации с 2005 г. регистрируется рост количества новых случаев ВИЧ-инфицирования, при этом эпидемиологическая ситуация, к большому сожалению, продолжает ухудшаться. По состоянию на 31 декабря 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ составило 1 220 659 человек (по предварительным данным), из них умерло 276 660 пациентов [2].

Клиническая картина ВИЧ-инфекции крайне разнообразна и может включать в себя симптоматику, присущую иным нозологическим формам. Изучение ревматологических аспектов в рамках данной инфекции началось в 1987 г. с описания 4 случаев реактивного артрита (РеА) у ВИЧ-инфицированных больных [3]. Не теряет

своей актуальности и проблема оппортунистических инфекций, возникающих преимущественно на поздних стадиях болезни, которые также могут быть причиной поражения опорно-двигательного аппарата. С началом эпохи ВААРТ появились новые вопросы, связанные с ревматическими осложнениями указанного метода лечения, а также состояниями, возникающими в рамках синдрома иммунной реконституции. Кроме этого, врачи сталкиваются с серьезной проблемой выбора иммуносупрессивных препаратов для лечения ревматических заболеваний (РЗ) в условиях ВИЧ-индуцированных иммунных расстройств.

Настоящий обзор посвящен проблеме поражения костно-суставной системы при ВИЧ-инфекции.

Артралгия наблюдается наиболее часто при сероконверсии ВИЧ. Ранее артралгия отмечалась у 34% ВИЧ-инфицированных [4], в настоящее время частота ее составляет 5%, что может быть связано с активным применением антиретровирусных препаратов [5]. Предполагают, что артралгия может быть обусловлена наличием циркулирующих иммунных комплексов, имеющих важное патогенетическое значение при ВИЧ-инфекции в организме человека. В качестве альтернативной причины рассматривают транзиторную костную ишемию. Артралгии чаще всего носят интермиттирующий характер, преимущественно локализируются в коленных, локтевых и плечевых суставах, артрит развивается редко. Как правило, эффективны ненаркотические анальгетики.

Острая ВИЧ-ассоциированная артралгия (Painful articular syndrome) развивается в 3,3–10% случаев преимущественно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [6]. Она характеризуется интенсивной, «истощающей» суставной болью, продолжающейся до 24 ч и купирующейся самостоятельно. Характерная особенность этого состояния – отсутствие клинических признаков воспаления при очень выраженном болевом синдроме. Чаще поражаются коленные суставы, реже – плечевые и локтевые. Рентгенологические изменения неспецифичны, по некоторым данным, иногда наблюдается остеопения. Роль ВААРТ в развитии этого синдрома остается неясной по причине малого количества исследований. Лечение симптоматическое. Тайскими учеными показана эффективность индометацина у этих пациентов [7].

Артрит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, представляет собой неэрозивный олигоартрит, который обычно протекает без поражения слизистых оболочек и кожных покровов, а также энтезитов, имеет тенденцию к самоограничению, продолжается до 6 недель, не связан с HLA B27 или другим известным генетическим маркером. Поражаются коленные (84%), голеностопные (59%), лучезапястные (41%), локтевые (29%), пястнофаланговые и межфаланговые (25%), плюснефаланговые (23%) суставы. Обычно рентгенологические изменения неспецифичны и варьируют от незначительного околосуставного остеопороза до деструкции сустава [8]. У большинства больных при биопсии синовиальной оболочки обнаруживают неспецифический хронический синовит с инфильтрацией мононуклеарными клетками, плазмócитами, утолщением сосудистого эндотелия, фиброзом, депозитами иммуноглобулинов и дегенеративными изменениями. В синовиальной жидкости количество лейкоцитов не более 2 тыс., при посевах рост флоры не выявляется. По данным некоторых исследований, в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке были обнаружены ВИЧ-ДНК и p24-антиген, что может указывать на вирусное происхождение артрита [9]. ВИЧ-ассоциированный артрит – диагноз исключения, в связи с чем необходимо тщательное его разграничение с артритами иного генеза, особенно при наличии псориазiformной сыпи и различных серологических маркеров, характерных для того или иного ревматического заболевания.

По данным различных исследований, РеА у ВИЧ-инфицированных больных встречается с частотой от 0,2 до 11% [10, 11]. Следует отметить, что в Южной Африке резко возросла частота РеА, недифференцированного спондилоартрита и псориатического артрита (ПсА) при распространении ВИЧ, несмотря на отсутствие корреляции с HLA B27, редким в негроидной расе. Однако в исследованиях, проведенных в Испании, встречаемость РеА при ВИЧ-инфекции практически неотличима от средней в популяции, тогда как частота септического артрита и пиомиозита возрастает [12, 13]. Для объяснения такого разброса данных некоторые исследователи опираются на социальные особенности циркуляции вируса в популяции и в каждой отдельной стране. При преимущественно внутривенном попадании вируса в организм у инъекционных наркоманов возрастает роль септических осложнений,

тогда как при половом пути передачи увеличивается риск как ВИЧ, так и некоторых инфекций, вызывающих РеА. Учитывая вышеизложенное, полагают, что при возникновении РеА на фоне ВИЧ основную роль играет не вирус, а, скорее, образ жизни пациента [14]. С другой стороны, эта теория не объясняет результатов африканских исследований, где до эпидемии ВИЧ были лишь единичные случаи серонегативных спондилоартритов. В то же время в 1990-х гг. при аналогичном образе жизни людей резко возросла частота РеА, недифференцированного спондилоартрита, несколько в меньшей степени – ПсА при отсутствии корреляции с HLAB27 [9, 15]. Таким образом, в настоящее время объективная оценка частоты РеА на фоне ВИЧ-инфекции представляется затруднительной.

Некоторые авторы отмечают, что ВИЧ-инфекция часто сопровождается наличием сопутствующих инфектогенов (*Shigella* spp, *Chlamydia trachomatis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia*, *Lambliа* и др.), которые сами по себе могут вызывать РеА [14]. Иммуносупрессия, имеющая место при ВИЧ-инфекции, объясняет более агрессивное, резистентное к стандартной терапии течение РеА [16]. Другие авторы считают причиной возникновения РеА непосредственно сам вирус иммунодефицита [17]. Сведения об ассоциации РеА и ВААРТ немногочисленны и нередко противоречивы [18, 19].

**По состоянию на 31 декабря 2017 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ составило 1 220 659 человек (по предварительным данным), из них умерло 276 660**

РеА при ВИЧ-инфекции протекает как периферический олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей (коленных, голеностопных суставов), лучезапястных суставов, часто – с энтезитами, подошвенным фасциитом и ахиллотендинитом, вовлечением кожи и слизистых оболочек (кератодермия, цирциарный баланит), дактилитами. Может иметь место псориазiformная сыпь, которая затрудняет дифференциальную диагностику с ПсА. Уретриты встречаются с той же частотой, как и в популяции, а увеиты и аксиальное поражение позвоночника – реже. В 80–90% случаев при ВИЧ-ассоциированном РеА выявляют ассоциацию с HLA B27. Не исключается возможное влияние HLA B27 на замедление прогрессирования заболевания до стадии СПИД.

В таблице приведены основные дифференциально-диагностические критерии ВИЧ-ассоциированного артрита и РеА при ВИЧ-инфекции.

Отмечается очень тесная ассоциация ВИЧ-инфекции и псориаза. Появление или обострение псориаза и ПсА – повод заподозрить ВИЧ-инфекцию, особенно при атипичном, тяжелом течении болезни, не отвечающей на стандартную терапию.

ПсА при ВИЧ-инфекции встречается с частотой 0,4–5,7% [20, 21]. В популяции США этот показатель составляет 0,25% [6]. В колебании распространенности большую роль

**Таблица. Дифференциальная диагностика ВИЧ-ассоциированного артрита и РеА при ВИЧ-инфекции**

Признак	ВИЧ-ассоциированный артрит	Реактивный артрит при ВИЧ-инфекции
Количество вовлеченных суставов	Чаще олигоартрит, но нередко встречаются и моно-, и полиартриты	Преимущественно олигоартикулярный
Характер течения	Абортивное	Хроническое рецидивирующее
Внесуставные проявления	Редко – энтезопатии, кожа и слизистые оболочки не вовлечены	Часто – энтезопатии, вовлечение кожи и слизистых оболочек
Ассоциация с HLA B27	Отсутствует/редко	Часто (до 70–90%)

играют стадия ВИЧ-инфекции, величина и характер выборки больных, применяемые критерии диагноза и другие особенности. В крупном исследовании, длившемся 11 лет, частота ПсА при ВИЧ-инфекции не отличалась от таковой в популяции – 0,07% и 0,05% соответственно [22]. По данным британских исследований, псориаз и ПсА возникали преимущественно на 3-й и 4-й стадиях ВИЧ-инфекции (по классификации ВОЗ) [14]. Тем не менее ПсА встречается на любой стадии ВИЧ-инфекции и даже может быть ее первым проявлением. У пациентов с имеющимся псориазом нередко происходит обострение заболевания на фоне ВИЧ-инфекции [23]. Данные о связи ПсА и ВААРТ противоречивы. С одной стороны, частота ПсА снижается на фоне ВААРТ [9]. В то же время имеются наблюдения возникновения псориаза и ПсА на фоне ВААРТ в рамках синдрома иммунной реконституции [24]. Отмечено, что рефрактерный к терапии псориаз в сочетании с орофарингеальным кандидозом является маркером количества CD4+-клеток менее 500/мм<sup>3</sup>, а появление себорейного дерматита, напротив, ассоциируется с высоким содержанием CD4+-клеток [25]. По данным африканских исследователей, тяжесть поражения кожи при ПсА на фоне ВИЧ-инфекции имела обратную корреляцию с выраженностью поражения суставов, а в терминальной стадии артритов практически не наблюдалось [26]. ПсА также рассматривается в качестве предиктора тяжелых инфекционных осложнений (в частности, пневмоцистной пневмонии) и маркера низкого содержания CD4+-клеток. При возникновении ПсА среднее содержание CD4+-клеток составляло 160/мм<sup>3</sup> [9].

Клинически ПсА на фоне ВИЧ-инфекции характеризуется эрозивным деформирующим процессом в суставах, симметричным полиартикулярным типом поражения, тяжелым течением, рефрактерностью к терапии [27]. Наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные, голеностопные суставы, мелкие суставы кистей. Сакроилеит и вовлечение позвоночного столба встречаются относительно редко, тогда как энтезопатии, дактилиты, тендиниты – часто. Из внесуставных проявлений преимущественно встречаются поражения кожи, которые у ВИЧ-положительных пациентов могут быть весьма обширны-

ми, особенно при отсутствии ВААРТ. Более того, многие дерматологические заболевания могут иметь атипичную симптоматику на фоне ВИЧ-инфекции, как, например, кожный псориаз. Высыпания могут располагаться на сгибательных поверхностях конечностей (флексорный псориаз) в отличие от разгибательных при классической форме. Возможно появление толстых сухих чешуек (рупидный псориаз) вместо типичных серебристо-белых. Нередко встречаются каплевидный и эритродермический субтипы. При этом больные с ВИЧ могут иметь одновременно несколько форм псориаза [23, 28, 29]. Вульгарный псориаз в сочетании с ВИЧ-инфекцией имеет тенденцию к более тяжелому, атипичному, быстро прогрессирующему, рефрактерному к терапии и хроническому рецидивирующему течению. Необходимо заметить, что кожная Т-клеточная лимфома может быть очень схожей с псориазом и, следовательно, ее необходимо включать в круг дифференциально-диагностического поиска у ВИЧ-положительных пациентов [30].

У ряда ВИЧ-инфицированных больных наблюдается клиническая картина недифференцированной спондилоартропатии, которая характеризуется болями в нижнем отделе спины, голеностопных и плечевых суставах, ахиллотендинитом, дактилитом и подошвенным фасциитом. Наблюдается бленнорейная кератодермия, цирциарный баланит и распространенные псориазиформные высыпания. Уевит и поражение осевого скелета встречаются редко. При МРТ-исследовании частыми находками являются синовиты коленных суставов и распространенный полиэнтезит с сопутствующим остеоитом [31].

Ревматоидный артрит (РА) и ВИЧ-инфекция длительное время рассматривались как заболевания, малосовместимые друг с другом до активного внедрения ВААРТ в клиническую практику. Поводом для этого послужили клинические наблюдения, фиксировавшие явную положительную динамику (и даже ремиссию) суставного синдрома у больных РА после их ВИЧ-инфицирования. Полагали, что вирусная деплеция CD4+-клеток снижает аутоиммунную активность, которая необходима для поддержания активного воспалительного процесса в суставах. По этой причине наличие симметричного и в ряде случаев деструктивного полиартрита у больных ВИЧ-инфекцией нередко классифицировали как «ревматоидоподобный» артрит [32]. В эпоху ВААРТ стала общепризнанной возможность наличия «истинного» РА у больных ВИЧ-инфекцией с частотой 0,1–5% [13, 33–36]. В ходе мультицентрового когортного исследования, выполненного французскими авторами, выявлено 46 больных РА в сочетании с ВИЧ-инфекцией. При этом у 23 (64%) пациентов диагноз РА был установлен уже на фоне имеющейся ВИЧ-инфекции [37]. Считают, что большинство случаев РА развивается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции при уровне CD4+ > 200 клеток/мл и неопределяемой вирусной нагрузке. В указанной группе отмечают преобладание мужчин, что связано с гендерными особенностями распространения ВИЧ-инфекции. Средний возраст больных колеблется от 27 до 58 лет с длительностью ВААРТ от 8 мес. до 9 лет [38, 39, 40]. Описано развитие РА в рамках

синдрома иммунной реконституции. В целом клиническая картина РА при ВИЧ-инфекции и без таковой существенно не различается. Стоит отметить, что оценка активности РА по шкале DAS-28 по СОЭ затруднена вследствие повышения уровня данного параметра у ВИЧ-инфицированных пациентов из-за неспецифической гипергаммаглобулинемии, связанной с указанной инфекцией [41].

В 1988 г. впервые опубликованы данные о наличии IgA РФ в низких титрах у ВИЧ-инфицированных лиц, при этом уровень IgM РФ не отличался от такового в популяции [42]. В дальнейшем обнаружено незначительное повышение уровня АЦЦП в крови у ВИЧ-инфицированного лица [43]. По данным R. du Toit и соавт., повышение IgG РФ и АЦЦП выявлено у 47% и 15% ВИЧ-инфицированных соответственно при отсутствии клинической симптоматики РА. На фоне ВААРТ титры РФ и АЦЦП снижались. Среднее значение АЦЦП до ВААРТ было 9,5 мг/л (при норме < 5 мг/л). Через 6 месяцев ВААРТ оно снизилось до 7,65 мг/л пропорционально увеличению содержания CD4+-клеток. Аналогичная динамика прослежена для уровня РФ [44]. В исследовании J.P. Telles и соавт. повышение РФ было выявлено у 7 из 69 человек, наблюдавшихся по поводу ВИЧ-инфекции [45]. Некоторые исследователи расценивают появление аутоантител при ВИЧ как предиктор плохого прогноза [46].

Остеонекроз, как и другие виды поражения костной ткани (остеопения, остеопороз), широко распространен среди ВИЧ-инфицированных больных, что обусловлено как самим заболеванием, так и проводимой антиретровирусной терапией. Наиболее частая локализация асептического некроза – головка бедренной кости, поражение которой (при отсутствии жалоб) было выявлено с помощью магнитно-резонансной томографии у 4% ВИЧ-инфицированных больных. Асептический некроз головки бедра в 40–60% случаев является двусторонним и может сочетаться с остеонекротическим поражением иной локализации (головка плечевой кости, мыщелки бедра, ладьевидные и полулунные кости и т.д.). По мере прогрессирования болезни более чем в 50% случаев возникает необходимость в оперативном лечении – протезировании тазобедренного сустава [47–49].

**Клинически ПСА на фоне ВИЧ-инфекции характеризуется эрозивным деформирующим процессом в суставах, симметричным полиартикулярным типом поражения, тяжелым течением, рефрактерностью к терапии**

Поражение костно-суставного аппарата у ВИЧ-инфицированных пациентов также может быть обусловлено септическими осложнениями.

Септический артрит в рамках ВИЧ-инфекции развивается, как правило, у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, или при сопутствующей гемофилии. Основные возбудители – грамположительные кокки, гемофильная палочка, сальмонеллы. Болезнь проявляется острым моноартритом, преимущественно тазобедренного или коленно-

го сустава. У «внутривенных» наркоманов возможно поражение крестцово-подвздошных, грудино-реберных и грудино-ключичных сочленений. Ведущий этиологический агент остеомиелита и пиомиозита – золотистый стафилококк. В целом ВИЧ-инфекция не оказывает существенного влияния на течение септических поражений опорно-двигательного аппарата. Последние, как правило, успешно излечиваются при адекватной антибактериальной терапии и своевременном хирургическом вмешательстве.

Туберкулез – одна из наиболее частых, угрожающих жизни ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций. При этом на долю поражения опорно-двигательного аппарата приходится 2% случаев. Наиболее частая локализация туберкулезного процесса у этих больных – позвоночник, однако могут иметь место признаки остеомиелита, моно- или полиартрита. В отличие от классической болезни Потта туберкулезный спондилит в рамках ВИЧ-инфекции может протекать с атипичной клинической и рентгенологической симптоматикой (слабовыраженные боли, отсутствие вовлечения в процесс межпозвонковых дисков, формирование очагов реактивного костного склероза), что приводит к задержкам в диагностике и своевременном лечении. В связи с этим многие авторы настоятельно рекомендуют включать в план обследования этих больных компьютерную и магнитно-резонансную томографию.

Поражение костно-суставной системы атипичными микобактериями развивается, как правило, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда уровень CD-4-лимфоцитов не превышает 100/мм<sup>3</sup>. Среди возбудителей данной группы преобладают *M. haemophilum* и *M. kansasii* (50% и 25% случаев соответственно). При этом отмечается несколько очагов инфекции, а такие проявления, как узелки, язвы и свищи, наблюдаются у 50% больных [50].

К основным возбудителям микотического поражения суставов у ВИЧ-инфицированных больных относят *Candida albicans* и *Sporotrichosis schenckii*. В южном Китае и странах Юго-Восточной Азии ведущим этиологическим агентом считают диморфный грибок *Penicillium marneffeii*. Поражение этим грибом происходит, как правило, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и протекает с лихорадкой, анемией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, острым моно-, олиго- или полиартритом, множественными подкожными абсцессами, формированием кожных язв и свищей, мультифокусным остеомиелитом.

Диагноз инфекции опорно-двигательного аппарата у ВИЧ-инфицированных больных может быть затруднен по следующим причинам: 1) отсутствие лейкоцитоза в периферической крови и в синовиальной жидкости, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции; 2) атипичная локализация поражения; 3) возбудители, выделенные из сустава и из крови, могут быть различными при полимикробной этиологии поражения; 4) проблемы с идентификацией возбудителя при наличии предшествующего лечения антибиотиками; 5) стертость симптоматики на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда в клинической картине выходят на передний план признаки поражения других органов и систем [51].

В настоящее время подробные клинические рекомендации по лечению ревматических синдромов на фоне ВИЧ-инфекции отсутствуют. В 2014 г. британскими учеными была опубликована работа, в которой предпринята попытка систематизировать до сих пор разрозненные и нередко противоречащие друг другу данные о безопасности и эффективности применения тех или иных препаратов у ВИЧ-инфицированных пациентов с ревматическими заболеваниями [52]. В соответствии с данными, изложенными в упомянутой публикации, лечение РеА аналогично таковому у ВИЧ-негативных пациентов. Терапия ПсА на фоне ВИЧ-инфекции основывается на иммунном статусе больного и тяжести основного заболевания. Из нестероидных противовоспалительных препаратов применяли преимущественно индометацин, который в некоторых исследованиях блокировал репликацию вируса ВИЧ-1 на 50% *in vivo* [53]. Сульфасалазин также может быть включен в схему лечения с учетом его положительного эффекта не только на течение самого РЗ, но и ВИЧ-инфекции [54]. По некоторым данным, гидроксихлорохин способствует снижению величины вирусной нагрузки, подавляет репликацию вируса *in vivo*, хорошо переносится ВИЧ-инфицированными пациентами [55]. В эпоху до ВААРТ были смертельные случаи от оппортунистических инфекций при использовании метотрексата [3], в настоящее время имеются данные о его безопасном и эффективном применении у больных ПсА на фоне контролируемой ВИЧ-инфекции [24]. Поражение суставов и кожи при РеА и ПсА у ВИЧ-инфицированных больных хорошо поддается лечению этретинамом (0,5–1 мг/кг/сут) [56], но этот препарат из-за возможных побочных эффектов не является терапией выбора и должен применяться с осторожностью. Короткие курсы глюкокортикоидов при ВИЧ-инфекции относительно безопасны и эффективны, но при их использовании возрастает риск как инфекционных, так и метаболических осложнений, включая остеопороз. Другие иммуносупрессивные препараты (миклофенолат мофетил, азатиоприн, циклоспорин) применяли в течение короткого периода времени без возникновения каких-либо неблагоприятных реакций. Более длительное их назначение повышает риск инфекций и новообразований. Циклофосфамид и агрессивная химиотерапия крайне нежелательны для использования, хотя есть данные об их применении по жизненным показаниям.

Накапливается мировой опыт успешного применения ингибиторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) – инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба у ВИЧ-инфицированных больных с ПсА, РА и другими РЗ. В проспективном исследовании Е. J. Sereda и соавт. показана эффективность и безопасность применения иФНО- $\alpha$  у 8 больных РА и серонегативной спондилоартропатией при соблюдении следующих условий: а) количество CD4+-клеток более 200/мл, б) вирусная нагрузка менее 60 000 копий/мм<sup>3</sup> [57].

По данным S. Wangsirichagoon и соавт., в результате применения вышеуказанных иФНО- $\alpha$  у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными воспалительными заболеваниями суставов значимого нарастания числа серьезных инфекций, по сравнению с таковым при РА без ВИЧ,

не наблюдали. Риски развития серьезных инфекций также значимо не различались в зависимости от исходной вирусной нагрузки [58]. По мнению M. Carroll и соавт., применение иФНО- $\alpha$  у больных РА с ВИЧ может рассматриваться как эффективное и безопасное до тех пор, пока инфекция находится под контролем с помощью ВААРТ [59].

Ритуксимаб ранее применяли с хорошим эффектом у ВИЧ-инфицированных больных при развитии у них болезни Кастанелана и лимфомы, но с риском реактивации саркомы Капоши [60]. Тем не менее такие инфекции, как пневмоцистная пневмония и криптококкоз, были описаны у больных РА, получавших ритуксимаб и не имевших ВИЧ. В одном наблюдении была продемонстрирована эффективность и безопасность устекинумаба [61].

В большинстве случаев иммуносупрессивную терапию следует инициировать только при условии контроля за ВИЧ-инфекцией, а именно при количестве CD4+-клеток больше 350/мл без вирусной нагрузки на фоне ВААРТ. Снижение уровня CD4+-клеток или увеличение вирусной нагрузки должно послужить сигналом для пересмотра терапии. В процессе лечения необходим мониторинг возможных оппортунистических инфекций [62]. Есть данные об эффективности антиретровирусной терапии в лечении ПсА на фоне ВИЧ-инфекции [63, 64]. Фототерапия может как снизить количество псориазических высыпаний, так и усилить репликацию вируса, способствовать прогрессии заболевания, повысить риск рака кожи.

Для применения у больных РА и ВИЧ-инфекцией весьма неплохие перспективы имеются у тофацитиниба. По данным американских авторов, таргетная ингибция янус-киназ предполагает селективный, мощный и оригинальный механизм для подавления репликации ВИЧ-1 в лимфоцитах и макрофагах, репликации ВИЧ-1 с лекарственной устойчивостью и реактивации латентного ВИЧ-1 и имеет потенциал для восстановления иммунологической среды у ВИЧ-инфицированных индивидуумов [65].

Стоит заметить, что ВААРТ обладает относительно широким спектром неблагоприятных реакций. Следовательно, при назначении любой терапии пациенту, получающему ВААРТ, следует помнить о совместимости препаратов. Практически все известные взаимодействия антиретровирусных и иных препаратов представлены на сайте [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

Таким образом, в современных условиях продолжают накапливаться знания об особенностях течения поражения суставов и другой ревматической патологии на фоне ВИЧ-инфекции и ВААРТ. Однако с учетом довольно высокой распространенности ВИЧ в популяции, частой встречаемости суставного синдрома на фоне данной инфекции по-прежнему сохраняются определенные сложности в диагностике и выборе тактики лечения этих больных. Клиницисту всегда следует помнить о существовании этого грозного заболевания, часто скрывающегося под масками других ревматических синдромов и изменяющего классическое течение известных болезней. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данные на сайте: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru>.
2. Данные на сайте: [www.aids-centr.perm.ru](http://www.aids-centr.perm.ru).
3. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol*, 1987, 123: 1622–32.
4. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, Aguilar JL. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*, 1988, 85(1): 59–64.
5. Yao Q, Frank M, Glynn M, Altman RD. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(5): 799–806.
6. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015 Apr, 29(2): 244–58.
7. Chiowchanwisawakit P, Koolvisoot A, Ratanasuwan W, Suwanagool S. Prevalence of rheumatic disease in HIV infected Thai patients. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(12): 1775–81.
8. Reveille JD. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. In: Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 10<sup>th</sup> edition. Eds. GS Firestein, RC Budd, G Sherin, JB McInnes, JR O'Dell. Elsevier, Philadelphia. 2017: 1929–1942.
9. Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2003, 17: 265–287.
10. Hochberg MC, Fox R, Nelson KE, Saah A. HIV infection is not associated with Reiter's syndrome: data from the Johns Hopkins Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*, 1990, 4(11): 1149–51.
11. Clark MR, Solinger AM, Hochberg MC. Human immunodeficiency virus infection is not associated with Reiter's syndrome. Data from three large cohort studies. *Rheum Dis Clin North Am*, 1992, 18(1): 267–276.
12. Monteagudo I, Rivera J, Lopez-Longo J. AIDS and rheumatic manifestations in patients addicted to drugs. An analysis of 106 cases. *J Rheumatol*, 1991, 18: 1038–41.
13. Marquez J, Restrepo CS, Candia L. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol*, 2004, 31: 741–6.
14. Lawson E, Walker-Bone K. The changing spectrum of rheumatic disease in HIV infection. *Br Med Bull*, 2012, 103(1): 203–211.
15. Njobvu P, McGill P. Human immunodeficiency virus related reactive arthritis in Zambia. *J Rheumatol*, 2005, 32: 1299–1304.
16. Medina F, Jara LJ, Miranda JM, et al. Successful outcome in HIV patients with Reiter's syndrome treated with bromocriptine. *Arthritis Rheum*, 1993, 36: 727–8.
17. Calabrese LH, O'Connell M, Kelley DM, et al. A longitudinal study of patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). The influence of rheumatic symptoms on the natural history of retroviral infections. *Arthritis Rheum*, 1991, 34: 257–63.
18. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum*, 1990 Oct, 33(10): 1574–8.
19. Scott C, Brand A, Natha M. Reactive arthritis responding to antiretroviral therapy in an HIV-1-infected individual. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(5): 373–4.
20. Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS – is the association real? *J Rheumatol*, 1993 Apr, 20(4): 678–83.
21. Buskila D, Gladman D. Musculoskeletal manifestations of infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis*, 1990 Mar-Apr, 12(2): 223–35.
22. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 35(3): 166–74.
23. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care & Stds*, 2000, 14: 239–46.
24. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, et al. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 31: 372–375.
25. Rieger A, Minsue Chen T, Cockerell CJ. Cutaneous Manifestations of HIV Infection and HIV-related Disorders. In: *Dermatology*, 3<sup>rd</sup> ed. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Elsevier, Amsterdam. 2012: 1285–1302.
26. Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol*, 2000, 27(7): 1699–702.
27. Castillo RL, Racaza GZ, Roa FD. Ostraceous and inverse psoriasis with psoriatic arthritis as the presenting features of advanced HIV infection. *Singapore Med J*, 2014, 55(4): e60–3.
28. Montazeri A, Kanitakis J, Bazex J. Psoriasis and HIV infection. *Int J Dermatol*, 1996, 35: 475–9.
29. Bartlett BL, Khambaty M, Mendoza N, et al. Dermatological management of human immunodeficiency virus. *Skin Therapy Lett*, 2007, 12: 1–3.
30. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features and management. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10: 470–478.
31. Adizie T, Moots RJ, Hodgkinson B, et al. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infect Dis*. 2016, 16: 100.
32. Rosenberg ZS, Norman A, Solomon G. Arthritis associated with HIV infection: radiographic manifestations. *Radiology*, 1989, 173(1): 171–6.
33. Kole AK, Roy R, Kole DC. Musculoskeletal and rheumatological disorders in HIV infection: Experience in a tertiary referral center. *Indian J Sex Transm Dis*, 2013 Jul, 34(2): 107–12.
34. Ouédraogo DD, Ntsiba H, Tiendrébéogo Zabsonré J et al. Clinical spectrum of rheumatologic diseases in a department of rheumatology in Ouagadougou (Burkina Faso). *Clin Rheumatol*, 2014, 33(3): 385–9.
35. Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. Auto-immune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(8): 850–7.
36. Cunha BM, Mota LM, Pileggi GS, et al. HIV/AIDS and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(5): 396–400.
37. Lebrun D, Hentzien M, Cuzin L, et al. Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort. *AIDS*, 2017, 31(15): 2159–2166.
38. Stein CM, Davis P. Arthritis associated with HIV infection in Zimbabwe. *J Rheumatol*, 1996, 23(3): 506–11.
39. Azeroual A, Harmouche H, Benjlali L et al. Rheumatoid arthritis associated to HIV infection. *Eur J Intern Med*, 2008 Oct, 19(6): e34–5.
40. Siva C, Brasington RD. Worsening of arthritis with antiretroviral therapy: the coexistence of rheumatoid arthritis and human immunodeficiency virus infection revisited. *J Clin Rheumatol*, 2001 Feb, 7(1): 42–6.
41. Ndakotsu MA, Salawu L, Durosini MA. Relation between erythrocyte sedimentation rate, clinical and immune status in HIV-infected patients. *Niger J Med*, 2009, 18(2): 208–10.
42. Jackson S, Tarkowski A, Collins JE, et al. Occurrence of polymeric IgA rheumatoid factor in the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Immunol*, 1988, 8: 390–6.
43. Silva AF, Matos AN, Lima AMS, et al. Valor diagnóstico do anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*, 2006, 46: 174–80.
44. du Toit R, Whitelaw D, Taljaard JJ, et al. Lack of specificity of anticyclic citrullinated peptide antibodies in advanced human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol*, 2011, 38: 1055–60.
45. Telles JP, Azevedo Grande M, Jurgensen A, et al. Rheumatic manifestations in Brazilian patients with AIDS. *Acta Reumatol Port*, 2014, 39: 143–5.
46. Massabki PS, Accetturi C, Nishie IA, et al. Clinical implications of autoantibodies in HIV infection. *AIDS*, 1997, 11: 1845–50.
47. Allison GT, Bostrom MP, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS*, 2003, 17: 1–9.
48. Morse CG, Mican JM, Jones EC, Joe G.O., et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 739–748.
49. Mehnen-Cêtre N, Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Joint Bone Spine*, 2017, 84(1): 29–33.
50. Belzunequi J, Santisteban M, Gorordo M, et al. Osteoarticular mycobacterial infections in patients with the human immunodeficiency virus. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22: 343–345.
51. Louthrenoo W. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20: 92–99.
52. Newton L, van Halsema C, Snowden N. HIV and rheumatology: a practical guide. ARUK Topical Reviews, Issue 5, Autumn, 2014.
53. Bourinbaier AS, Lee-Huang S. The non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. *FEBS Lett*, 1995, 360: 85–88.
54. Njobvu PD, McGill PE. Sulphasalazine in the treatment of HIV related spondyloarthropathy. *Br J Rheumatol*, 1997, 36: 403–404.
55. Chiang G, Sassaroli M, Louie M, et al. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin Ther*, 1996, 18: 1080–1092.
56. Louthrenoo W. Successful treatment of severe Reiter's syndrome associated with human immunodeficiency virus infection with etretinate: report of 2 cases. *J Rheumatol*, 1993, 20: 1243–1246.
57. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of anti-tumor necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 710–712.
58. Wangsirachoen S, Ligon C, Gedmintas L et al. Rates of Serious Infections in HIV-Infected Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy for Concomitant Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res*, 2017, 69(3): 449–452.
59. Carroll MB, Fields JH, Clerc PG. Rheumatoid arthritis in patients with HIV: management challenges. *Open Access Rheumatol*, 2016, 8: 51–59.
60. Marcelin AG, Aaron L, Mateus C, et al. Rituximab therapy for HIV-associated Castleman disease. *Blood*, 2003, 102(8): 2786–8.
61. Pappas V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV. *J Dermatolog Treat*, 2012, 23(6): 398–9.
62. Abouafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs U. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75(10): 1093–8.
63. Duvic M, Crane MM, Conant M, et al. Zidovudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus-positive males. *Arch Dermatol*, 1994, 130: 447–451.
64. Fischer T, Schworer H, Vente C, et al. Clinical improvement of HIV-associated psoriasis parallels a reduction of HIV viral load induced by effective antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999, 13: 628–629.
65. Gavegnano C, Detorio M, Montero C et al. Ruxolitinib and tofacitinib are potent and selective inhibitors of HIV-1 replication and virus reactivation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4): 1977–86.

Е.В. КОСТЕНКО<sup>1</sup>, Л.В. ПЕТРОВА<sup>2</sup><sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва<sup>2</sup> ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»

# МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПОДДЕРЖКА В КОМПЛЕКСЕ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНЫМИ ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ: РОЛЬ НЕЙРОЦИТОПРОТЕКТОРОВ

Статья посвящена медикаментозной поддержке реабилитационных мероприятий при постинсультных двигательных расстройствах. Рассмотрен подход к выбору нейроцитопротекторов с позиций концепции нейропластичности и мультимодального действия. Представлены результаты собственного наблюдения применения цитиколина (Цераксон®) в комплексной программе медицинской реабилитации пациентов после ишемического инсульта (ИИ). Показана высокая эффективность применения цитиколина в комплексной реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ, что выразилось в улучшении функции ходьбы, повышении функциональной независимости, повседневной активности и качества жизни. Выводы. Применение современных нейроцитопротекторов в комплексе реабилитационных программ является важным условием достижения максимально возможных результатов реабилитации, направленной на улучшение функционирования и повышение качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация, нейроцитопротекторы, инсульт, постинсультные двигательные нарушения, цитиколин.

E.V. KOSTENKO<sup>1</sup>, L.V. PETROVA<sup>2</sup><sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow<sup>2</sup> Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

## DRUG SUPPORT IN A COMPLEX OF REHABILITATION MEASURES FOR PATIENTS WITH POST-MOTOR IMPAIRMENT: THE ROLE OF NEUROCYTOPROTECTORS

The article is devoted to medical support of rehabilitation measures for post-stroke motor disorders. The approach to the selection of neurocytoprotectors from the positions of the concept of neuroplasticity and multimodal action is considered. The results of our own observation of the use of citicoline (Ceraxon®) in the complex program of medical rehabilitation of patients after ischemic stroke are presented. The high efficiency of citicoline application in complex rehabilitation of patients in the early recovery period of ischemic stroke is shown in the form of improving walking function, increasing functional independence, daily activity and quality of life.

**Conclusions.** The use of modern neurocytoprotectors in a complex of rehabilitation programs is an important and indispensable component for achieving the maximum possible results of rehabilitation aimed at improving the functioning and quality of life of patients.

**Keywords:** medical rehabilitation, neurocytoprotectors, stroke, post-stroke motor disorders, citicoline.

Несмотря на значительные успехи терапии пациентов в острейшем и остром периоде мозгового инсульта (МИ), сохраняется высокая медико-социальная значимость проблемы инвалидизации после инсульта, которая достигает 3,2 случая на 10 тыс. населения и стоит на 1-м месте среди всех причин первичной инвалидности [1]. По данным М. Brainin (2013), наиболее частыми последствиями инсульта, ограничивающими повседневную активность пациентов, являются моторные нарушения (центральные парезы, атаксии, нарушение позы и походки), постинсультные болевые синдромы, депрессии и нарушения речи [2]. Нарушение

двигательной функции различной степени тяжести развивается у 50–80% выживших пациентов. По данным Регистра инсульта НИИ неврологии РАМН (2010), к концу острого периода инсульта гемипарезы наблюдались у 81,2% выживших больных, в том числе: гемиплегия – у 11,2%, грубый и выраженный гемипарез – у 11,1%, легкий и умеренный гемипарез – у 58,9%. Двигательные нарушения (параличи и парезы) часто сочетаются с другим неврологическим дефицитом: нарушением чувствительности, речевыми и мозжечковыми расстройствами и др. [3, 4]. Медицинская реабилитация является неотъемлемой частью медицинской помощи пациентам с МИ. Рацио-

нальное применение медикаментозных и немедикаментозных методов лечения в составе индивидуальных реабилитационных программ позволяет достигать максимально возможного восстановления функции головного мозга, функционирования пациентов, их активности и участия в повседневной жизни. В соответствии с современными представлениями, фармакотерапия относится к факторам поддержки реабилитационного процесса [5].

Концепция раннего начала реабилитационных мероприятий (в первые 12–48 часов от развития заболевания) основана на знаниях о том, что наибольшая интенсивность репаративных процессов и активация церебральной нейропластичности наблюдаются в ранний восстановительный период МИ [6, 47]. Своевременное начало реабилитации способствует максимально возможному восстановлению поврежденных структур и функций ЦНС. Реабилитационный комплекс включает мультидисциплинарный подход с использованием индивидуальных методов кинезиотерапии, физиотерапии, массажа, электростимуляции, рефлексотерапии, психотерапии и обязательную медикаментозную коррекцию постинсультных состояний. Наряду с базисной терапией, терапией, направленной на вторичную профилактику инсульта, проводится специфическая патогенетическая терапия в зависимости от подтипа МИ [7–12]. Важную роль в реабилитационном процессе играет стратегия нейропротекции, направленная на предотвращение и уменьшение повреждения нейронов в условиях ишемии, влияющая на клеточные механизмы нейрорегенерации и церебральную реорганизацию, что приводит не только к структурному и метаболическому, но и к функциональному восстановлению [13–21].

Большинство современных нейрофармакологических препаратов обладают нейромедиаторным или вазомоторным типом действия с косвенным воздействием на структурно-функциональные характеристики нейрональных мембран, ионный транспорт, процессы энергетического метаболизма. Однако эти препараты не обладают точечным, направленным на конкретные звенья патогенеза действием и являются средствами неспецифической ноотропной или нейротрофической терапии. Исключением является препарат цитиколин (Цераксон, компания FERRER INTERNACIONAL S.A., Испания), эффективность которого при различных заболеваниях ЦНС доказана многочисленными клиническими исследованиями [22–43]. Благодаря своим фармакологическим свойствам и клиническим возможностям цитиколин (Цераксон) является уникальным препаратом – нейропротектором, применяющимся при лечении заболеваний, сопровождающихся повреждением нейронов ишемического, травматического или дегенеративного характера. Действующее вещество цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) относится к группе нуклеотидов; состоит из рибозы, пиррофосфата, цитозина (азотистое основание) и холина. ЦДФ-холин является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) – основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейроны, играет важную роль в клеточном метаболизме [37, 42]. Цитиколин показал положительные результаты на моделях повреж-

дения ЦНС: он сохранял кардиолипид и сфингомиелин в мембранах; снижал высвобождение арахидоновой кислоты; стимулировал синтез глутатиона и активность глутатионредуктазы; ослаблял перекисидацию липидов; восстанавливал активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. Эти эффекты отчасти объясняют способность цитиколина снижать активность фосфолипазы А2 [26, 28, 37]. Будучи донором холина для синтеза нейротрансмиттера ацетилхолина, цитиколин стимулирует активность тирозингидроксилазы и способствует высвобождению допамина. Цитиколин (Цераксон) обладает высокой биологической доступностью – до 99%, элиминация из организма осуществляется в основном с выдыхаемым воздухом и с мочой. Пиковые уровни в плазме носят двухфазный характер: первый пик – через 1 час после перорального приема, второй – через 24 часа. При курсовом применении цитиколина (Цераксона) не развивается лекарственная зависимость и толерантность, а при прекращении его приема не наблюдается синдрома отмены [30, 31, 39].

Огромное количество публикаций подтверждают эффективность цитиколина (Цераксона) при коррекции когнитивных нарушений, а также неврологического дефицита у больных с ишемическим инсультом (ИИ) в острый период [22–24, 27, 29, 33–38, 40, 43]. Изучение эффектов нейропротекторов при МИ продолжается. Интеграция цитонейропротекторов в реабилитационный процесс является перспективным научно-практическим направлением [44, 46, 47]. Представляет интерес изучение влияния цитиколина (Цераксона) на восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших инсульт, при включении его в схемы реабилитационных программ в восстановительном периоде ИИ на амбулаторном этапе.

***Важную роль в реабилитационном процессе играет стратегия нейропротекции, направленная на предотвращение и уменьшение повреждения нейронов в условиях ишемии, влияющая на клеточные механизмы нейрорегенерации и церебральную реорганизацию, что приводит не только к структурному и метаболическому, но и к функциональному восстановлению***

**Целью исследования** явилась оценка клинической эффективности и переносимости нейропротектора цитиколина (Цераксона) в комплексной реабилитации пациентов с двигательными нарушениями в раннем восстановительном периоде ИИ в амбулаторных условиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 110 пациентов в восстановительном периоде ИИ: 43 мужчины (39,1%) и 67 женщин (60,9%) в возрасте от 38 до 72 лет (средний возраст –  $58,0 \pm 9,74$  лет).

С помощью КТ или МРТ головного мозга у 46 (41,8%) обследованных больных верифицированы признаки

перенесенного инфаркта головного мозга в бассейне правой средней мозговой артерии; у 53 человек (48,2%) – в бассейне левой средней мозговой артерии; у 11 пациентов (10%) выявлены очаги в стволе мозга и мозжечке.

Все пациенты предъявляли жалобы на слабость и ограничение движений в конечностях на стороне гемипареза: правосторонний гемипарез наблюдался у 62 пациентов (56,4%), левосторонний гемипарез – у 48 (43,6%). Хромата, нарушение переноса пораженной конечности отмечались в 100% случаев; у 38,1% пациентов был нарушен перекат стопы; 41,8% пациентов пользовались дополнительными средствами опоры.

Также при неврологическом осмотре у больных выявлялись координаторные (77,3%), чувствительные (88,2%) нарушения и речевые расстройства (29%) в виде элементов моторной афазии – у 21 (19%) пациента, сенсорной – у 9 (8,2%) больных; смешанной афазии – у 2 (1,8%) человек. Когнитивные изменения были отмечены у 73 (66,4%) больных со средним баллом по шкале MoCA  $22,5 \pm 1,15$ .

**Значимые изменения в группе пациентов, принимавших цитиколин в раннем реабилитационном периоде, прослеживались уже через 2 месяца и сохраняли тенденцию к росту на протяжении последующих 4 недель реабилитации, достигая максимума к окончанию исследования**

У большинства пациентов диагностировались следующие коморбидные заболевания. Артериальная гипертензия наблюдалась у 107 (97,2%) пациентов. Диагноз ишемической болезни сердца был поставлен у 65 (59%); стенокардии напряжения – у 57 (51,8%); мерцательной аритмии – у 36 (32,7%) пациентов; хроническая сердечная недостаточность (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), 1995) I и II стадии наблюдалась у 37 (33,6%) и 22 (22,7%) пациентов соответственно. Среди исследуемых больных 23 (20,9%) человека страдали сахарным диабетом II типа. К началу исследования соматическое состояние всех больных соответствовало состоянию ремиссии или компенсации.

В исследование не включались пациенты с глубокой степенью двигательного дефицита; тотальной афазией; выраженными когнитивными нарушениями; эпилепсией; тяжелыми, декомпенсированными или нестабильными соматическими заболеваниями.

Пациентам проводилось полное неврологическое обследование с комплексной оценкой функции движения.

■ Определение степени пареза по 6-балльной системе оценки двигательных нарушений Британского совета медицинских исследований (Harrison): 0 баллов соответствует отсутствию пареза, 5 баллов – наличию пlegии.

■ Исследование мышечного тонуса по модифицированной шкале спастичности Ашфорта.

■ Индекс ходьбы Хаузера, который отражает как мобильность больного, так и его потребность во вспомогательных средствах передвижения: 0 – походка не изменена; 1 – уверенная ходьба с легким прихрамыванием на

паретичную ногу; 2 – возможна ходьба без опоры с хромотой на паретичную ногу; 3 – уверенная ходьба с опорой, возможно перемещение на 15–20 м без опоры; 4 – ходьба с опорой, в основном в пределах помещения, с трудом по лестнице, возможно перемещение в пределах нескольких метров без опоры; 5 – резко ограниченная ходьба с опорой в пределах нескольких метров; 6 – ходьба только с посторонней помощью; 7 – не ходит, возможно самостоятельное стояние; 8 – не может самостоятельно ходить, стоять.

■ Тест на прохождение 10 м (Gate Speed) – исследуется скорость прохождения 10 м по ровной поверхности в привычном темпе и максимально возможная скорость передвижения. При этом допустимы опора на ассистента и/или использование вспомогательных средств (трость, ортопедическая обувь и пр.).

Поскольку предполагаемое улучшение двигательной активности взаимосвязано с повышением активности в повседневной жизни и функциональной независимостью, проводилась оценка по шкале Бартел с анализом каждого ее раздела. Кроме того, исследовалось качество жизни пациентов по европейскому опроснику качества жизни EuroQol EQ-5D-5L (version 1.0, 2011 в сочетании с визуализирующей аналоговой шкалой).

Обследование проводили исходно, до начала терапии (1-й визит), через 2 недели терапии (2-й визит), через 4 недели терапии (3-й визит), через 8 недель (4-й визит) и через 12 недель от начала реабилитационного курса (5-й, окончательный визит).

В зависимости от программы реабилитации все пациенты рандомизированно были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, клиническим проявлениям.

Основную группу (I группа) составили 72 пациента с ИИ, которые наряду с немедикаментозной реабилитационной программой получали цитиколин (Цераксон). Назначали внутривенное капельное введение цитиколина (Цераксон) в дозе 1000 мг/сут на 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней (с двухдневным перерывом в субботу и воскресенье) с последующим приемом препарата внутрь (саше) в суточной дозе 2000 мг/сут на протяжении 6 недель. Препарат принимался 2 раза в сутки – в утреннее и дневное время (не позднее 17 ч). Во время исследования не назначались другие препараты, обладающие нейроцитопротективным эффектом.

Группу контроля (II группа) составили 38 пациентов с ИИ, получавших программу комплексной реабилитации, не включавшей назначение нейроцитопротекторов. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Программа реабилитации для пациентов обеих групп включала медикаментозную терапию согласно стандарту специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга [45], терапию, направленную на вторичную профилактику инсульта, ЛФК, механотерапию, функциональную электростимуляцию, методы биологической обратной связи (БОС), стабилотренинг с БОС, массаж паретичных конечностей, ИРТ, индивидуальную и группо-

**Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование**

	Основная группа	Контрольная группа
Всего больных	72	38
Возраст в годах	61,3 ± 2,47	54,6 ± 5,8
Пол		
• мужчины	24 (33,3%)	17 (44,7%)
• женщины	49 (66,7%)	20 (55,3%)
Диагноз		
• Правополушарный	31 (43,1%)	15 (39,4%)
• Левополушарный	34 (47,2%)	19 (50%)
• ВББ	7 (9,7%)	4 (10,6%)
Давность инсульта (от 28 до 90 дней)	69,2 ± 8,6	64,6 ± 9,4
Подтверждено данными нейровизуализации	72 (100%)	38 (100%)
Гемипарез		
• Правосторонний	40 (55,6%)	22 (57,9%)
• Левосторонний	32 (44,4%)	16 (42,1%)
Мышечная сила: верхняя конечность, баллы	3,2 ± 0,19	3,1 ± 0,48
Мышечная сила: нижняя конечность, баллы	2,9 ± 0,16	3,0 ± 0,45
Расстройства чувствительности		
• Правосторонняя гемигипестезия	36 (50%)	18 (47,3%)
• Левосторонняя гемигипестезия	29 (40,3%)	14 (36,8%)
• Нет	7 (9,7%)	6 (15,9%)
Нарушения координации		
• Есть	56 (77,6%)	29 (76,3%)
• Нет	16 (22,3%)	9 (23,7%)
Расстройства интеллекта		
• Есть	48 (66,6%)	25 (65,8%)
• Нет	24 (33,4%)	13 (34,2%)
Афазия		
• Сенсорная	7 (9,7%)	2 (5,3%)
• Моторная	14 (19,4%)	7 (18,4%)
• Сенсомоторная	1 (1,4%)	1 (2,6%)
MoCA (средний балл)	22,9 ± 1,15	22,4 ± 1,17
Шкала Бартел (средний балл)	58,2 ± 3,0	60,1 ± 3,3
EuroQoL-5D (ВАШ), балл	46,0 ± 2,2	46,4 ± 2,8

вую психотерапию, посещение школ профилактики инсульта (табл. 2).

Переносимость цитиколина (Цераксона) пациентом оценивалась в основной группе на 2, 3, 4 и 5-м визитах. Эффективность терапии в обеих группах – на 3-м, 4-м и заключительном визитах.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол и в дальнейшем статистически обрабатывались с использованием программ Excel, EpiStat и Statistica 13.0. Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова – Смирнова) была представлена в

виде среднего значения и средней ошибки средней арифметической ( $M \pm m$ ), а также в виде медианы (Me). Описательная статистика качественных признаков выражалась в виде абсолютных и относительных частот (процентов). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применялся критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

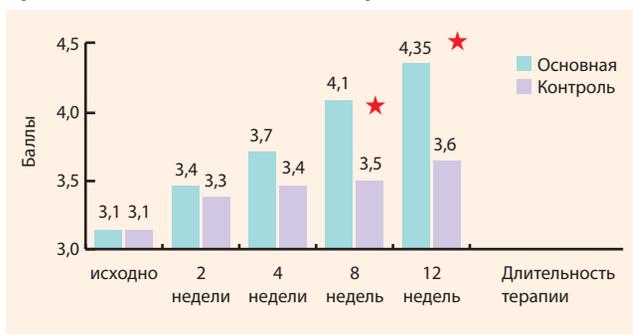
## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исходном состоянии у 72 (65,5%) больных 1-й группы и 38 (34,5%) пациентов 2-й группы выявлялся центральный парез, степень выраженности которого соответствовала легкой и средней тяжести. Под влиянием реабилитационных программ отмечалось уменьшение степени пареза в конечностях, о чем свидетельствовало статистически значимое увеличение мышечной силы в нижней конечности уже через 8 недель комплексной терапии у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе пациентов наблюдалась тенденция к увеличению мышечной силы в нижних конечностях ( $p > 0,05$ ; рис. 1). Достоверно у пациентов основной группы прирост мышечной силы к 8-й неделе терапии был на 0,6 балла больше, к 12-й неделе – на 0,85 балла. В целом по окончании курса реабилитации увеличение мышечной силы в среднем составило 0,5 балла в контрольной группе и 1,25 балла – в основной группе наблюдения.

При обследовании через 12 недель после начала терапии достигнутые показатели мышечной силы сохранялись у пациентов как основной, так и контрольной группы. Однако у пациентов контрольной группы прослеживался более медленный темп увеличения показателей нарастания мышечной силы (рис. 1). У 54% пациентов основной группы при неврологическом обследовании отмечалось формирование физиологической постановки стопы на опору, в контрольной группе число таких пациентов составило 28%.

Через 2 недели реабилитации у пациентов основной группы было выявлено уменьшение показателей спастичности по шкале Эшворта, однако эти изменения не достигали степени статистической значимости. Через 8 недель после начала лечения наблюдалось достоверное

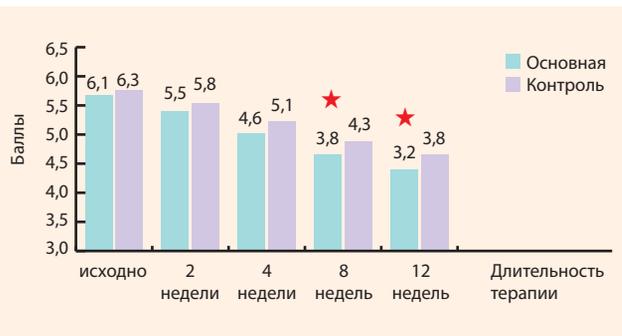
**Рисунок 1. Динамика показателей мышечной силы по 6-балльной шкале оценки под влиянием реабилитационных комплексов у больных ИИ**



снижение степени спастичности в дистальном отделе нижней конечности у пациентов обеих групп ( $p < 0,05$ ). При обследовании через 12 недель после начала реабилитации сохранялось достигнутое уменьшение степени спастичности.

Положительная динамика на фоне комплексного лечения прослеживалась при оценке локомоторной функции с помощью индекса ходьбы Хаузера в зависимости от необходимости внешней помощи, использования приспособлений для передвижения и времени прохождения тестового расстояния. К моменту начала исследования показатель основной группы составил  $6,1 \pm 0,49$  балла, а контрольной группы –  $6,3 \pm 0,6$  балла. Если исходно большая часть пациентов обеих групп отмечали существенные трудности при передвижении, в том числе со вспомогательным средством, то к 8-й неделе терапии наблюдалось статистически значимое улучшение качества ходьбы (небольшие или умеренные трудности). В основной группе, получавшей цитиколин (Цераксон), результат индекса ходьбы составил  $3,2 \pm 0,46$  балла, что выше на 47% по отношению к исходным данным ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе, где комплекс реабилитации проводился по стандартной схеме, индекс ходьбы составил

**Рисунок 2.** Динамика индекса ходьбы Хаузера у пациентов обеих групп под влиянием реабилитационных комплексов

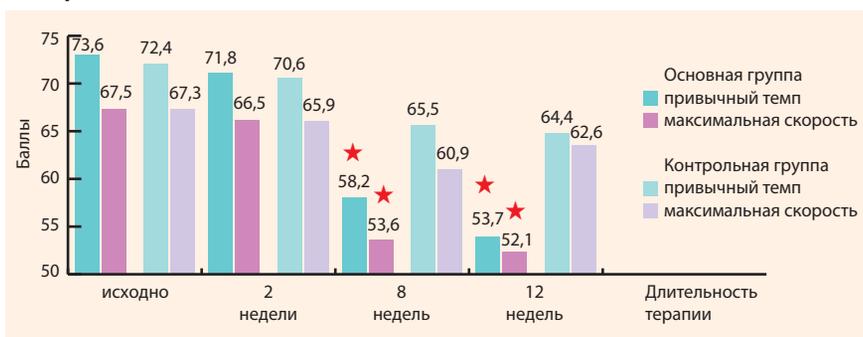


$3,8 \pm 0,67$  балла, что выше на 39% по отношению к исходным данным. Подобный клинический эффект наблюдался до 12-й недели терапии (рис. 2). Уменьшение выраженности затруднений при ходьбе, вероятно, обусловлено нарастанием мышечной силы, снижением уровня спастичности в стопе пораженной конечности и улучшением координаторных функций.

**Таблица 2.** Программа комплексной реабилитации пациентов с постинсультным гемипарезом, осуществляемая на базе филиала 7 МНПЦ МРВиСМ ДЗМ

Виды реабилитационных мероприятий	Характеристика	Кол-во процедур	Продолжительность (мин)	Частота проведения
<b>1. Медицинская реабилитация</b>				
<b>1.1. Физиотерапевтическое лечение, механотерапия</b>				
Функциональная электростимуляция в варианте с бегущей дорожкой (МБН-стимул)	Режим стимуляции первой и второй волны	20	30	через день
Электрофорез лекарственный на воротниковую область (используемые препараты: папаверин, эуфиллин, калия бромид + магния сульфат)	сила тока 3–4 мА, плотность тока 0,01 мА/см <sup>2</sup>	20	20	ежедневно
<b>1.2. Лечебная физкультура</b>				
Индивидуальная ЛФК, фиксированное, динамическое и циклическое растяжение мышц	лежа, сидя, стоя, 3–8 мин на 1 упражнение	20	30–35	ежедневно
<b>1.3. Массаж</b>				
Избирательный метод: агонисты – легкое поглаживание; антагонисты – растирание, неглубокое разминание	классический сегментарный точечный	20	20	ежедневно
<b>1.4. Рефлексотерапия</b>				
Комбинированный метод	8–10 точек на сеанс	15	30–35	ежедневно
<b>2. Социальная реабилитация</b>				
Школы здоровья для пациентов, перенесших инсульт, и их родственников	с родственниками без родственников	3 школы 4 беседы	60 15	через 2 мес. 1 раз в неделю
<b>3. Психологическая реабилитация</b>				
Симптоматически – ориентированная когнитивно-поведенческая, рациональная психотерапия, аутогенная тренировка и музыкотерапия	индивидуальная групповая	20	60	2 раза в неделю

**Рисунок 3.** Динамика показателей скорости ходьбы при проведении теста на прохождение 10 м под влиянием лечения



**Скорость ходьбы.** При прохождении пациентом 10 м по ровной поверхности исходно отмечалось снижение скоростных показателей ходьбы. К 8-й неделе терапии отмечалось статистически значимое повышение скорости ходьбы у пациентов основной группы в сравнении с контрольной (рис. 3).

Большое значение в реабилитации больных с острым ишемическим инсультом имеет оценка показателей функциональной независимости, повседневной активности и качества жизни.

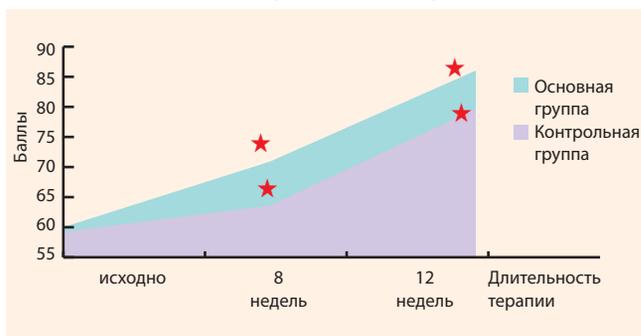
На фоне комплексной реабилитации в обеих группах достоверно повысилась активность больных в повседневной жизнедеятельности – индекс Бартел ( $p < 0,05$ ; рис. 4). Исходно пациенты всех групп не различались по сумме баллов по шкале Бартел. Через 8 недель после начала реабилитационных мероприятий увеличение суммы баллов в обеих группах было статистически значимым (рис. 4). К окончанию исследования наблюдалось дальнейшее нарастание суммы баллов. Средний балл к моменту окончания исследования составил  $82,6 \pm 3,5$ . Наиболее выраженный прирост по шкале Бартел к исходу 2-го месяца отмечался в группе ранней реабилитации, получавшей цитиколин (Цераксон). Нужно отметить более выраженный темп прироста по шкале Бартел у пациентов основной группы: к окончанию 2-го месяца терапии прирост составил 78,5% у пациентов основной группы, в то время как в контроле увеличение составило всего 43,8%. Достоверных различий по подшкалам у пациентов основной и контрольной групп получено не было. Тем не менее статистически значимая динамика суммарных показателей индекса Бартел была обусловлена в первую очередь нарастанием баллов в основной группе по критериям движения (подъем по лестнице – прирост за 2 месяца 46%, пересаживание – 40%, ходьба – 80,6%) и навыков самообслуживания (прием пищи – прирост за 2 месяца 54%, приема ванны – 60%, пользование туалетом – 46%). При этом значимые изменения в группе пациентов, принимавших цитиколин (Цераксон) в раннем реабилитационном периоде, прослеживались уже через 2 месяца и сохраняли тенденцию к росту на протяжении последующих 4 недель реабилитации, достигая максимума к окончанию исследования (рис. 4).

**Оценка качества жизни.** Все 110 пациентов отметили наличие проблем со здоровьем, причем большинство из них – по всем компонентам качества жизни опросника EuroQol-5D. В наибольшей степени была нарушена способность опрошенных пациентов к уходу за собой: проблемы в этой области отметили 62 человека (56,4%); некоторые затруднения в подвижности испытывали 58 опрошенных (52,7%); легкое беспокойство и депрессию – 48,2% больных. В повседневной деятельности проблемы испытывали 41,8%, умеренную боль и дискомфорт

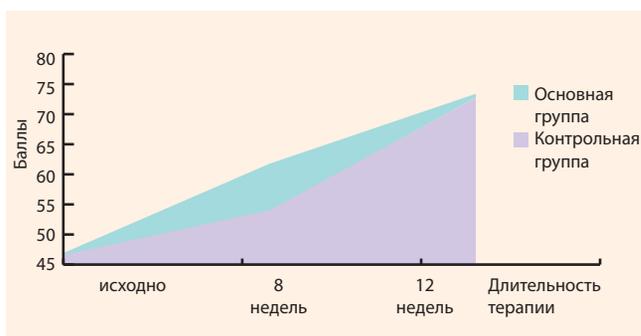
в груди ощущали 40% опрошенных. Средний показатель опросника, характеризующий качество жизни по VAS, на момент начала исследования составил  $46,3 \pm 2,3$  балла для 1-й группы и  $46,8 \pm 2,4$  балла для пациентов 2-й группы. Наиболее часто встречались состояния, которые характеризовались относительно слабой выраженностью проблем по всем компонентам опросника.

Через 8 недель проведения комплексной реабилитации оценка пациентами уровня качества жизни была более высокой; в основной группе пациентов, получавших в комплексной терапии цитиколин (Цераксон), эти изменения достигали степени статистической значимости ( $p < 0,05$ , рис. 5). Затем у пациентов обеих групп

**Рисунок 4.** Динамика показателей индекса Бартел под влиянием методов реабилитации у больных ИИ



**Рисунок 5.** Динамика оценки по визуально-аналоговой шкале EQ-5D под влиянием методов реабилитации у больных ИИ



уровень качества жизни в динамике оставался стабильным.

Таким образом, показано достоверное положительное влияние цитиколина (Цераксона) при включении его в комплексную реабилитационную программу на коррекцию двигательных нарушений, показатели независимости в повседневной жизни, качество жизни больных.

**Побочные эффекты и переносимость цитиколина (Цераксона).** В ходе исследования значимых побочных эффектов, ухудшения общесоматического и психического состояния, изменений в анализе крови, ЭКГ не зарегистрировано. У 2 больных отмечались дискомфорт в эпигастральной области и послабление стула, которые самостоятельно купировались в течение первой недели. У одного больного в начале курса терапии (на фоне капельного введения препарата) наблюдались снижение АД и тахикардия. После коррекции скорости введения препарата (более медленное введение) данные побочные эффекты также регрессировали. В целом переносимость препарата как очень хорошую и хорошую оценили 97% пациентов, принимавших цитиколин (Цераксон).

**Оценка эффективности терапии.** К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности при балльной оценке наблюдали у 100% пациентов: в том числе очень хороший терапевтический эффект – у 12 (10,9%) пациентов, хороший – у 51 (46,3%) больного и удовлетворительный – у 47 (42,8%). Минимальное улучшение наблюдалось через 2 недели приема препарата, выраженность эффекта нарастала по мере продолжения терапии.

Анализ по группам показал, что клиническая эффективность статистически значимо была выше при лечении пациентов основной группы, в комплексную реабилитацию которых был включен цитиколин (Цераксон) ( $p < 0,05$ ). Сравнительная характеристика эффективности комплексной терапии пациентов в подгруппах представлена в таблице 3.

Это говорит об изменении отношения пациентов к болезни и восстановительному лечению, формировании мотивации к реабилитации, повышении самооценки, появлении жизненной перспективы.

**Таблица 3. Сравнительная характеристика эффективности терапии у пациентов основной и контрольной групп к моменту окончания исследования**

Показатель	Эффективность, %				p
	Плохая	Удовлетворительная	Хорошая	Очень хорошая	
Группа 1 (n = 72)	0	26,4%	56,9%	16,7%	$\chi^2 = 12,353$ $p < 0,01$
Группа 2 (n = 38)	0	36,8%	52,6%	10,5%	

Примечание. Достоверность различия –  $p < 0,05$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне большого количества публикаций, посвященных использованию нейроцитопротекторов в острую стадию ОНМК, проблема реабилитации больных в ранний восстановительный период ИИ остается до конца не решенной, что и обусловило актуальность настоящего исследования [1, 5, 7, 8, 10]. Среди всего многообразия фармакологических средств, используемых в неврологической практике для коррекции и профилактики постинсультных нарушений, одним из наиболее востребованных является цитиколин, получивший высокую клиническую оценку [22, 24–26, 27–37, 42, 43]. Будучи нуклеотидом, цитиколин улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях. Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер и служит донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Усиление метаболических процессов в головном мозге обеспечивает улучшение познавательных, психических и поведенческих функций [26, 28, 37, 38].

На сегодняшний день препарат имеет большую доказательную базу эффективности при терапии острой и хронической недостаточности кровообращения головного мозга, посттравматической и токсической энцефалопатии, врожденных дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, в комплексной терапии деменции альцгеймеровского типа [22, 27–37, 39, 42, 43].

Результаты проведенного исследования согласуются с данными предыдущих открытых испытаний препаратов цитиколина, касающихся восстановления двигательных функций у пациентов с инсультом. Включение нами цитиколина (Цераксона) в разработанный комплекс реабилитационных мероприятий определило достоверное улучшение функции ходьбы: уменьшилась выраженность гемипареза, восстановились навыки ходьбы ( $p < 0,05$ ) и увеличилась скорость ходьбы ( $p < 0,05$ ). В результате лечения отмечалось повышение навыков самообслуживания и степени независимости пациента от окружающих по данным индекса Бартел ( $p < 0,05$ ) преимущественно по разделам мобильности, перемещения и подъема по лестнице.

Через 12 недель реабилитации у пациентов в основной группе наблюдалось дальнейшее улучшение навыков ходьбы ( $p < 0,05$ ): пациенты перестали пользоваться опорой, ходьба становилась более уверенной, уменьшалась степень хромоты. Кроме того, продолжала также изменяться степень повседневной активности ( $p < 0,05$ ): пациенты перестали быть зависимыми (или становились частично зависимыми) при приеме пищи и одевании.

При сравнении результатов восстановления двигательных функций основной и контрольной групп оказалось, что пациенты, получившие цитиколин (Цераксон) в ранний восстановительный период, имеют меньшую степень пареза в ноге ( $p < 0,05$ ), лучшее состояние мышечно-

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Оригинальный нейропротектор с высокой степенью эффективности



- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивные функции<sup>3</sup>

**Сокращенная информация по применению:** Цераксон® (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР-002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** *очень редко:* аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Warach S., Benfield A., Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527–578. 2. Secades J.J. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1–S62. 3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

000 «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. [www.ceraxon.ru](http://www.ceraxon.ru); [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)

RU/CIT/0418/0004

Дата выпуска рекламы: апрель 2018



**nevrologia.info**

ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПОРТАЛ ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

го тонуса в паретичных конечностях ( $p < 0,05$ ) и, как следствие, лучшие навыки ходьбы и самообслуживания.

Качество жизни как интегративный показатель эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у пациентов после перенесенного ИИ повысилось в обеих группах. Изменения касались как шкал физического, так и эмоционального функционирования, что выражалось в нарастании выносливости к физическим нагрузкам, увеличении объема выполняемых повседневных обязанностей, улучшении эмоционального фона. К концу наблюдения статистически значимо изменился уровень жизнеспособности пациентов: повысилась бодрость и энергичность у пациентов обеих групп.

**Улучшение функции ходьбы при включении цитиколина в терапевтический комплекс сопровождается повышением функциональной независимости, повседневной активности и качества жизни, что объективно подтверждается позитивной динамикой по шкалам Бартел и EuroQol-5D**

Положительная динамика исследуемых показателей наблюдалась во всех группах пациентов, перенесших инсульт. Однако на фоне приема цитиколина (Цераксона) двигательные функции и остальные исследуемые показатели восстанавливались быстрее и более полноценно.

Совокупная оценка регресса клинической симптоматики с учетом неврологического дефицита, выраженности пареза, а также качества жизни пациентов позволила выявить преимущества применения реабилитационного комплекса, включающего цитиколин (Цераксон), у пациентов с ИИ в ранний реабилитационный период. Для достижения выраженного терапевтического эффекта продолжительность лечения цитиколином (Цераксон) должна быть не менее 2 месяцев. После прекращения приема препарата полученные положительные результаты сохранялись до конца наблюдения.

Полученные данные позволяют рекомендовать применение цитиколина (Цераксона) в комплексных реабилитационных программах

больных с двигательными нарушениями после перенесенного ИИ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность применения цитиколина (Цераксона) в комплексной реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ. Улучшение функции ходьбы при включении цитиколина (Цераксона) в терапевтический комплекс сопровождается повышением функциональной независимости, повседневной активности и качества жизни, что объективно подтверждается позитивной динамикой по шкалам Бартел и EuroQol-5D. Клинически значимая редукция двигательных нарушений проявляется к 8-й неделе постоянного приема препарата. После отмены цитиколина (Цераксона) терапевтическая эффективность сохраняется. Препарат имеет хороший профиль переносимости.

Применение современных нейроцитопротекторов в комплексе реабилитационных программ является важным условием достижения максимально возможных результатов реабилитации, улучшения функционирования и качества жизни пациентов. Выбор препарата для медикаментозной поддержки реабилитационного процесса осуществляется мультидисциплинарной командой на основании данных высокого класса и уровня доказательности, с учетом основного и сопутствующих заболеваний, фармакокинетических и клинических возможностей препарата. Интеграция фармакотерапии в реабилитационный процесс позволяет повысить его эффективность, сократить сроки достижения реабилитационной цели. Большое значение имеет наличие мультимодального механизма действия на нейрорепаративные процессы, возможность гибких индивидуальных схем дозирования, хорошая переносимость и эффективность, что позволит обеспечить приверженность длительному реабилитационному процессу.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bo Norrvin, Brett Kissela. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology*, 2013: 5-10.
2. Brainin M. Poststroke spasticity. Treating to the disability. *Neurology*, 2013: 1-4.
3. Дамулин И.В., Кононенко Е.В. Двигательные нарушения после инсульта: патогенетические и терапевтические аспекты. *Consilium medicum*, 2007, 2: 86-91. / Damulin IV, Kononenko EV. Motor impairment after stroke: pathogenetic and therapeutic aspects. *Consilium medicum*, 2007, 2: 86-91.
4. Халиуллина Н.Р., Речкалов А.В. Восстановление локомоторной функции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам II междунар. науч.-практ. конф. 2(2). М.: Изд. «МЦНО», 2016: 58-65. Khaliullina NR, Rechkalov AV. Locomotor rehabilitation in patients who underwent ischemic stroke. Scientific forum: Medicine, biology and chemistry: collection of articles based on the materials of the 2<sup>nd</sup> Intern. Scientific-Practical Conf. 2(2). Moscow: MCNO Publishing, 2016: 58-65.
5. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Шамалов Н.А., Стаховская Л.В. Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения. *Consilium medicum*, 2016, 18, 2(1): 20-24. Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, Shamalov NA, Stakhovskaya LV. Drug support of rehabilitation process in patients with acute cerebrovascular disease. *Consilium medicum*, 2016, 18, 2 (1): 20-24.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001: 327 с., с. 6. / Gusev EI, Skvortsova VI. Cerebral ischemia. М., 2001: 327 p, p. 6
7. Иванова Г.Е., Шкловский В.М., Петрова Е.А. и др. Принципы организации ранней реабилитации

- литации больных с инсультом. *Качество жизни. Медицина*, 2006, 2: 62–70. / Ivanova GE, Shklovsky VM, Petrova E, et al. The principles of early rehabilitation for stroke patients. *Kachestvo Zhizni. Meditsina*, 2006, 2: 62–70.
8. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ, 2008, 560 с. Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. Rehabilitation of neurological patients. М.: MEDpress-inform, 2008, 560 p.
  9. Камаева О.В., Монро П. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации неврологических больных: методическое пособие. Под ред. А.А. Скоромца. СПб., 2003, 20 с. /Камаева ОВ, Монро П. Multidisciplinary approach to the management and early rehabilitation of neurological patients: a methodical handbook. Edited by Skoromets AA. SPb. 2003, 20 p.
  10. Феррахов А.З., Хабиров Ф.А., Ибрагимов М.Ф. и др. Комплексная реабилитация больных, перенесших ишемический инсульт, на этапах стационара – реабилитационный центр – поликлиника. *Неврологический вестник*, 2012. XLIV (вып.4): 3–8. /Ferrakhov AZ, Khabirov FA, Ibragimov MF, et al. Complex rehabilitation of patients with ischemic stroke, at the stages hospital - rehabilitation center - polyclinic. *Neurologicheskiy Vestnik*, 2012. XLIV (issue 4): 3–8.
  11. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007, 38(5): 1655–711.
  12. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457–507.
  13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. *Атмосфера*, 2002, 1: 3–7. / Gusev EI, Skvortsova VI. Neuroprotective therapy of ischemic stroke. *Atmosfera*, 2002, 1: 3–7.
  14. Мельникова Е.В. Многофакторная нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2007. 44 с. / Melnikova EV. Multifactorial neuroprotection in acute and chronic cerebrovascular insufficiency (clinical and experimental research): extended abstract of MD Dissertation. St. Petersburg, 2007. 44 p.
  15. Vacigaluppi M, Hermann DM. New targets of neuroprotection in ischemic stroke. *Scientific World Journal*, 2008, 13(8): 698–712.
  16. Chacon MR, Jensen MB, Sattin JA, Zivin JA. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial. *Curr Cardiol Rep*, 2008, 10(1): 37–42.
  17. Donnan GA. A New Road Map for Neuroprotection. The 2007 Feinberg Lecture. *Stroke*, 2008, 39: 242.
  18. Green AR. Pharmacological approaches to acute ischaemic stroke: reperfusion certainly, neuroprotection possibly. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(Suppl 1): 325–38.
  19. Steiger HJ, Hanggi D. Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications. *Acta Neurochir (Wien)*, 2007, 149(1): 1–10.
  20. Young AR, Ali C, Duretete A, Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise. *J Neurochem*, 2007, 103: 1302–1309.
  21. Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies – the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(Suppl 1): 153–66.
  22. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения. *PMЖ*, 2013, 30: 1540–1542. / Domashenko MA, Maksimova MYu, Sergeev DV, Piradov MA. Citicoline in treatment of ischemic disorders of cerebral circulation. *PMJ*, 2013, 30: 1540–1542.
  23. Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Кротенкова М.В. Применение цераксона в остром периоде полшарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. *Анн. клинич. и эксперим. неврол.*, 2012, 3: 31–36. / Piradov MA, Sergeev DV, Krotchenkova MV. The use of ceraxon in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT-perfusion evaluation. *Ann. Klinikal. i Experiment. Nevro l.*, 2012, 3: 31–36.
  24. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Цитиколин в лечении ишемического инсульта – новые доказательства эффективности. *PMЖ*, 2012, 31: 1552–1554. /Sergeev DV, Piradov MA. Citicoline in treatment of ischemic stroke: new evidence of effectiveness. *PMJ*, 2012, 31: 1552–1554.
  25. Andersen M, Overgaard K, Meden P et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Stroke*, 1999, 30: 1464–71.
  26. Alonso de Lecinana M, Gutierrez M, Roda JM et al. Effect of combined therapy with thrombolysis and citicoline in a rat model of embolic stroke. *J Neurol Sci*, 2006, 247: 121–9.
  27. Alvarez XA, Laredo M, Corzo D et al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1997, 19: 201–10.
  28. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Citicoline for treatment of experimental focal ischemia: histologic and behavioral outcome. *Neurol Res*, 1996, 18: 570–4.
  29. Bolland K, Whitehead J, Cobo E, Secades JJ. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline. *Pharm Stat*, 2009, 8: 136–49.
  30. Cho HJ, Kim YJ. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2009, 31: 171–6.
  31. Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group. *Neurology*, 1997, 49: 671–8.
  32. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999, 30: 2592–97.
  33. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 2001, 57: 1595–602.
  34. Conant R, Schauss AG. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature. *Altern Med Rev*, 2004, 9: 17–31.
  35. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002, 33: 2850–7.
  36. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 2: CD000269.
  37. Hurtado O, Cardenas A, Pradillo JM et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. *Neurobiol Dis*, 2007, 26: 105–11.
  38. Lee HJ, Kang JS, Kim YI. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol*, 2009, 5: 33–8.
  39. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforschung*, 1983, 33: 1073–80.
  40. Petkov VD, Kehayov RA, Mosharraf AH et al. Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits. *Arzneimittelforschung*, 1993, 43: 822–8.
  41. Schabitz WR, Weber J, Takano K et al. The effects of prolonged treatment with citicoline in temporary experimental focal ischemia. *J Neurol Sci*, 1996, 138: 21–5.
  42. Shuaib A, Yang Y, Li Q. Evaluating the efficacy of citicoline in embolic ischemic stroke in rats: neuroprotective effects when used alone or in combination with urokinase. *Exp Neurol*, 2000, 161: 733–9.
  43. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*, 1988, 19: 211–6.
  44. Шмонин А.А., Просвирова М.С., Симаненкова А.В. Эндогенная нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях. *Вестн. восстановительной медицины*, 2014, 3: 118–200. Shmonin AA, Prosvirina MS, Simanenkova AV. Endogenous neuroprotection in cerebrovascular diseases. *Vestn. Vosstanovitelnoi Meditsiny*, 2014, 3: 118–200.
  45. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 №27483). Доступно по: <http://base.garant.ru/70338720/>. Ссылка активна на 17.08.2016. /Order of the Russian Ministry of Health No. 1740n On Approval of the Standard of Specialized Medical Care for Cerebral Infarction (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 05/05/2013, No. 27483) of December 29, 2012. Available at: <http://base.garant.ru/70338720/>. The link is active as of August 08, 2016.
  46. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Ранний восстановительный период мозгового инсульта: возможности применения холинэргических препаратов. *Consilium Medicum*, 2017, 19(2.1): 17–24. /Kostenko EV, Petrova LV. Early rehabilitation period of cerebral stroke: therapeutic potential of cholinergic drugs. *Consilium Medicum*, 2017, 19 (2.1): 17–24.
  47. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Нейропластичность – основа современной концепции нейрореабилитации. Избранные лекции по медицинской реабилитации. Под ред. Разумова А.Н., Туровой Е.А., Корышева В.И. Тамбов: ООО Издательство «Юлис», 2016: 40–52. /Kostenko EV, Petrova LV. Neuroplasticity is the basis of modern concept of neurorehabilitation. Selected lectures on medical rehabilitation. Edited by Razumova AN, Turova EA, Korysheva VI. Tambov: Yulis Publishing House LLC, 2016: 40–52.

# ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ВРАЧЕЙ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Работа посвящена исследованию когнитивных нарушений у врачей с различным режимом работы. Продemonстрировано, что большое количество дежурств, скользящий график работы и длительная работа с компьютером ухудшают когнитивные и эмоциональные характеристики врачей. Использование стандартизированного экстракта EGb 761® позволяет проводить профилактику данных патологических состояний.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, врачи, Мемоплант.

O.V. KURUSHINA, A.E. BARULIN, D.Ya. BAGIROVA, S.S. YAKOVLEV, R.S. SARAY

Volgograd State Medical University, State Budgetary Educational Institution of Higher Education

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN DOCTORS AND METHODS FOR CORRECTION

The work is devoted to the study of cognitive impairment in physicians with different modes of work. It is demonstrated that a large number of medical duties, a shifting schedule of work and long work with a computer worsen cognitive and psychoemotional characteristics of doctors. The use of standardized extract EGb 761® allows to prevent these pathological changes.

**Keywords:** cognitive impairment, doctors, Memoplant.

Medice, cura te ipsum!  
Врач, исцели себя сам!

**И**дея того, что профессия врача не защищает от возможных медицинских проблем, а, наоборот, может служить причиной их возникновения, совсем не нова. Крылатая латинская фраза, которая была выбрана эпиграфом к статье, была популярна еще в Античности и встречается уже в работах Плутарха и Еврипида. Но за тысячелетия, отделяющие нас от Античности, значительного прогресса в этом вопросе достигнуто не было и выражение совсем не утратило своей актуальности. В настоящее время становится очевидным, что медики должны быть не только исполнителями лечебных процедур и проводниками медицинской информации, но и своим примером демонстрировать влияние правильного образа жизни на здоровье и активное долголетие. К сожалению, сама деятельность медицинских работников предполагает целый ряд профессиональных нагрузок, создающих предпосылки для развития различных заболеваний. Так, активно обсуждающийся в последние годы синдром эмоционального выгорания очень часто находят у врачей [1].

Сама история синдрома выгорания началась с изучения медицинских работников. В 1974 г. американский психиатр Freudenberg H.J. описал феномен, который наблюдал у себя и своих коллег, работников психиатрических учреждений, характеризующийся развитием деморализации, разочарования, потерей мотиваций, и назвал его «выгорание» (burn-out). Разработанная им модель для рассмотрения дистресса и эмоциональных нарушений, связанных с работой, оказалась удобной для всех врачей и других специалистов, работающих в систе-

ме здравоохранения, и стала началом активного обсуждения этого явления [2].

Перечень симптомов эмоционального выгорания широк, расплывчат и во многом противоречив. ВОЗ признала «синдром выгорания» проблемой, требующей медицинского вмешательства. Тем не менее в МКБ-10 «синдром выгорания» включен не в раздел психических расстройств, а выделен в отдельный диагностический таксон – Z 73 (проблемы, связанные с трудностями управления своей жизнью) и шифруется Z 73 – «выгорание» (burn-out). Существует точка зрения, согласно которой эмоциональное выгорание является вариантом расстройств адаптации, входящим в рубрику МКБ-10 и относящимся к синдромам, связанным со стрессом [2].

**ВОЗ признала «синдром выгорания»  
проблемой, требующей медицинского  
вмешательства**

Особенности работы в медицине предполагают эмоциональную насыщенность, психофизическое напряжение и высокий процент факторов, вызывающих стресс. Стрессовые ситуации, возникающие в работе врача, – это обычное и часто возникающее явление [3]. Существует целый ряд профессий, в которых человек начинает испытывать чувство внутренней эмоциональной опустошенности вследствие необходимости постоянных насыщенных контактов с другими людьми. Медицинские работники, постоянно сталкивающиеся со страданием людей, вынуждены воздвигать своеобразный барьер психологической защиты от пациента, выдерживать груз как соб-

ственных профессиональных проблем, так и социальный гнет ответственности, возлагаемый обществом на работников сферы здравоохранения. Следствием всего этого может являться помимо собственного ухудшения здоровья человека еще и стойкое снижение результативности его работы [4].

***В исследовании Федерального института защиты труда (Bundesanstalt für Arbeitsschutz) было показано, что такие нарушения, как недостаточная концентрация внимания, рассеянность, напряженность, нарушение сна или раздражительность, возникают в возрастающей степени в связи с ежедневной работой за компьютером***

Одна из актуальных задач современной медицины – поиск путей повышения адаптации человека к эмоциональным нагрузкам, способным при длительном или частом проявлении приводить к развитию эмоционального напряжения и нарушению центральной регуляции всех форм произвольной деятельности. Неадекватное предъявляемой нагрузке эмоциональное напряжение сопровождает работу операторов различных производств, научных сотрудников в процессе деятельности, сопряженной с длительной монотонной работой, а также у лиц «помогающих профессий» (врачи, психологи, сотрудники МЧС) при деятельности в условиях экстремального психоэмоционального напряжения [5]. Наиболее уязвимы к действию стрессогенных факторов лица молодого возраста (18–33 года), испытывающие дополнительное эмоциональное напряжение в процессе выработки профессиональных навыков в соответствующем виде деятельности и имеющие повышенный риск возникновения психосоматических расстройств. Высокие нагрузки, обусловленные спецификой учебной деятельности студентов, также вызывают хроническое перенапряжение эмоциональной сферы, системы кровообращения и других жизненно важных систем, что может приводить к переутомлению и появлению различных функциональных расстройств. Первичная профилактика эмоциональных перегрузок заключается в соблюдении оптимального сочетания труда и отдыха, что достаточно сложно достигается в практической деятельности медицинских работников. Однако большинство молодых врачей не имеет достаточной мотивации для организации режима собственного отдыха, способствующего рекреационным процессам и стимулирующего повышение адаптации.

Некачественный или недостаточный сон, нарушенный из-за сменной работы или других внешних причин, усиливает дневную сонливость и приводит к обширному спектру изменений всех нервных и нейроэндокринных функций, включая повышенный уровень гормонов стресса, когнитивные и обменные нарушения, снижение иммунитета, повышение риска онкологических заболеваний. Исследования показали, что у людей, вовлечен-

ных в сменную работу, чаще развиваются так называемые психосоматические заболевания, обусловленные главным образом состоянием нервно-психической сферы [6].

Кроме традиционных профессиональных трудностей, современная врачебная деятельность дополняется особенностями взаимодействия с информационно-компьютерными технологиями. В настоящее время врачи много времени проводят за работой на компьютере, что еще больше приводит к нарушению концентрации внимания, рассеянности, усталости, повышенной раздражительности и расстройству сна. В исследовании Федерального института защиты труда (Bundesanstalt für Arbeitsschutz) было показано, что такие нарушения, как недостаточная концентрация внимания, рассеянность, напряженность, нарушение сна или раздражительность, возникают в возрастающей степени в связи с ежедневной работой за компьютером [7]. Повседневные проблемы при использовании компьютера, такие как сбой в работе системы, ошибки программного обеспечения и частое давление крайних сроков, оказывают стрессовое действие и могут привести к ухудшению здоровья врачей.

Весь этот комплекс профессиональных факторов не может не откладывать негативный отпечаток на здоровье медицинских работников. Сочетание хронического стресса, малоподвижный образ жизни, обилие статических нагрузок, несбалансированное питание и нефизиологический режим работы приводят в первую очередь к формированию предпосылок для развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [8]. Так, встречающаяся более чем у 50% населения после 45 лет артериальная гипертензия является не только кардиальной патологией. Стойкое повышение, даже в небольшой степени, артериального давления оказывает разрушительное действие на микроциркуляцию внутренних органов, но в первую очередь на кровоснабжение наиболее уязвимого – головного мозга. Именно артериальная гипертензия запускает каскад патофизиологических реакций, который в свое время приводит к появлению прогрессирующего многоочагового поражения головного мозга – дисциркуляторной энцефалопатии.

***Сочетание хронического стресса, малоподвижный образ жизни, обилие статических нагрузок, несбалансированное питание и нефизиологический режим работы приводят в первую очередь к формированию предпосылок для развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний***

Хронические и острые нарушения кровоснабжения головного мозга по-прежнему занимают лидирующие позиции в списке причин инвалидности и смертности, и раннее выявление и своевременная коррекция причин, ведущих к их развитию, позволят значительно повысить качество жизни врачей.

Для врачей, чья профессиональная деятельность требует постоянного внимания и быстроты реакции, проблема эмоционального выгорания и перенапряжения встает особенно остро.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление факторов риска развития когнитивных и эмоциональных нарушений у врачей и разработка способов их коррекции с помощью стандартизированного экстракта EGb 761®.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 105 врачей в возрасте от 20 до 45 лет ( $31 \pm 3,8$ ), работающих сверх нормы рабочего времени. Всем врачам была проведена оценка по госпитальной шкале депрессии и тревоги (HADS), шкале сонливости Эпворта, субъективная оценка качества ночного сна, анкетирование, оценка вегетативной нервной системы с помощью опросника Вейна. К тому же анализировались объем, точность и истощаемость внимания с помощью таблицы Шульте, по методике «Память на числа», а также включался теппинг-тест, динамическая тремометрия и исследовался неврологический статус. Метод анкетирования предусматривал проведение индивидуальной беседы о продолжительности сна, наличии ночных дежурств (количество дежурств в месяц, в течение какого времени). [9]. Статистические расчеты выполнены в программе Microsoft Excel.

### **Артериальная гипертензия запускает каскад патофизиологических реакций, который в свое время приводит к появлению прогрессирующего многоочагового поражения головного мозга – дисциркуляторной энцефалопатии**

Результаты оценивались дважды: перед началом исследования и через 8 недель после лечения препаратом Мемоплант 40 мг 3 раза в день. Мемоплант (стандартизированный экстракт EGb 761®, производитель Dr. Willmar Schwabe Pharmaceuticals, Германия) был выбран в качестве лекарственного средства в связи с поливалентностью его действия и возможностью повлиять на несколько патогенетических механизмов одновременно. Фармакологическое действие препарата обусловлено комплексом активных компонентов экстракта EGb 761®, таких как терпеновые трилактоны, флавоноидные гликозиды кемпферола, кверцетина, изорамнетина; бифлавоноиды (аментофлавоны, гинкгетин и др.), алкалоиды и ряд других веществ. Мемоплант оказывает вазорегуляторное действие – особенно на микроциркуляторное русло, при этом EGb 761® не вызывает эффект «обкрадывания», что особенно важно для выбранной категории пациентов. Его антиагрегантное и антигипоксантажное действие позволяет улучшить газообмен и повысить метаболизм нейронов. Влияние экстракта гинкго билоба на нейромедиаторы, и в

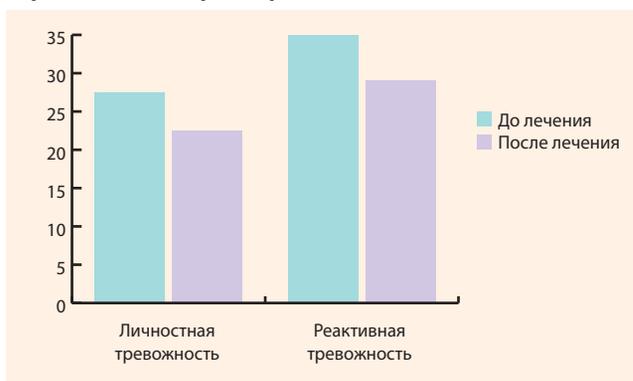
частности на систему ацетилхолина, позволяет надеяться на повышение когнитивных способностей пациентов. [10]. А легкое анксиолитическое и антистрессорное действие позволит повысить адаптационные способности врачей. При этом ограниченный спектр побочных эффектов позволяет использовать этот препарат для коррекции нарушений у работающих пациентов, так как он не оказывает выраженного негативного действия на работоспособность [11].

Обследованы 105 врачей, из них 75 (70,7%, 30 мужчин и 45 женщин) имели когнитивные и эмоциональные нарушения. Они поделены на две группы. В первой группе у врачей, имеющих стабильный график работы и количество дежурств 4 раза в месяц и менее, отмечались умеренное нарушение сна, дневная сонливость и «субклинически выраженная тревога/депрессия» – у 35,3% обследуемых. Во второй группе у врачей, имеющих более 8 дежурств в месяц и скользящий график, отмечались нарушение сна, значительная дневная сонливость, «субклинически выраженная тревога/депрессия», выраженное снижение концентрации и истощение внимания – у 63,6%. В этой группе пациентам назначался препарат Мемоплант в дозировке 120 мг/сут.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного лечения в группе врачей, принимавших терапию Мемоплантом, были выявлены положительные тенденции. Так, уровни как личностной, так и реактивной тревожности снизились, а количество жалоб невротического характера уменьшилось с  $2,3 \pm 0,7$  до  $1,5 \pm 0,3$  (рис. 1).

**Рисунок 1.** Динамика уровней реактивной и личностной тревожности на фоне приема Мемопланта



Скорость прохождения кинетического теста после терапии до лечения составляла  $13,7 \pm 1,3$  с, а после проводимой терапии –  $7,9 \pm 0,9$  с.

Распространенность жалоб на нарушения сна уменьшилась с 78,7% врачей до 46,7%, а на дневную сонливость – с 82,7 до 50,7%.

Субъективно все врачи, получавшие терапию Мемоплантом, отмечали улучшение повседневных функ-

ций: лучшую адаптацию к условиям стресса, функционирование когнитивной системы, эмоциональную стабильность и умственную работоспособность (вербальная и визуальная память), способность к пониманию и запоминанию, а также вниманию.

**После проведенного лечения в группе врачей, принимавших терапию Мемоплантом, были выявлены положительные тенденции: уровни личностной и реактивной тревожности снизились, а количество жалоб невротического характера уменьшилось**

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, которые демонстрируют эффективность и безопасность экстракта EGb 761® у пациентов с ранними нарушениями когнитивных функций.

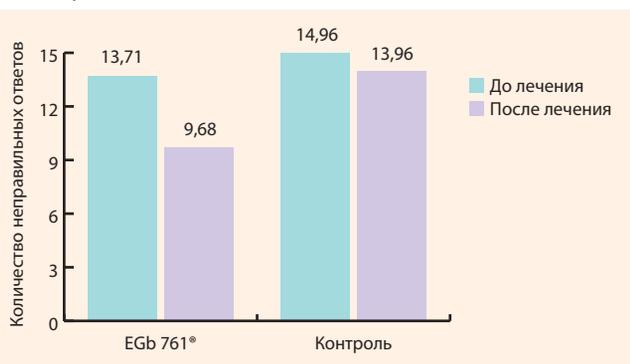
Так, в работе Kaschel суточная доза экстракта EGb 761® в 240 мг, разделенная на два приема, назначалась в течение восьми недель 101 участнику (здоровым, работающим мужчинам и женщинам; минимальный возраст 45 лет, средний возраст 51 год), которые тратят не менее 50% своего рабочего времени на работу с компьютером.

При анализе постоянного внимания количество ошибок участников, принимавших EGb 761®, значительно снизилось между второй и третьей временными точками по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,035$ , двухсторонний t-тест). В группе EGb 761® неверные ответы были снижены на 30%, а в контрольной группе – всего на 6% (рис. 2).

Изменение восприятия стресса было значительно лучше у участников, получавших гинкго, у которых наблюдалось очень значительное снижение воспринимаемого стресса ( $p = 0,007$ , двухсторонний t-тест). Этот эффект был обнаружен в одинаковой степени как у мужчин, так и у женщин, и не наблюдался в контрольной группе (рис. 3).

Эти результаты имеют особое значение для возрастных групп старше 45 лет, участники которых часто рабо-

**Рисунок 2. Изменение количества ошибочных ответов при длительном контроле внимания ( $p = 0,035$  для разницы в группе с применением препарата, двусторонний t-тест)**



## МЕМОПЛАНТ 120 мг

**EGb761®**



**При умеренных когнитивных нарушениях<sup>2</sup>**



- Мемоплант способствует улучшению памяти и повышению концентрации внимания<sup>1</sup>
- Мемоплант положительно влияет на эмоциональные расстройства<sup>2</sup>
- Мемоплант существенно улучшает качество жизни пациентов<sup>2</sup>
- Мемоплант 120 мг 1-2 раза в день не менее 8 недель<sup>3</sup>

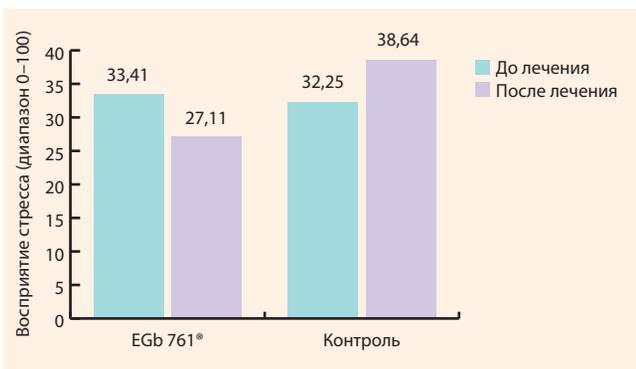
Литература: 1. Gray-Karantse R, Boumane A, Lasmans A, Hoerr R, Kaschel Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment. Neuroscience & Medicine, 2011, 2, 49-56 doi:10.4236/nm.2011.21007. Published Online March 2011 (<http://www.scirp.org/journal/nm>). 2. А.Н. Бойко, А.В. Лебедева, И.А. Шукин и др. Возможность медикаментозной коррекции умеренного когнитивного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013, № 2, с. 28-32. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Мемоплант 120 мг

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



Представительство командитного товарищества «Доктор Вильмар Швабе ГмбХ & Ко. КГ»:  
Россия, 119435, г.Москва,  
Большой Саввинский пер., д. 12, стр. 16  
Тел.: +7 (495) 665 16 92; факс: +7 (495) 665 16 94

**Рисунок 3. Изменение воспринимаемого стресса**  
( $p = 0,007$  для разницы в группе с применением препарата, двусторонний t-тест)



тают на компьютере и нередко испытывают эмоциональный стресс. Результаты показывают, что прием экстракта EGb 761® способствовал долгосрочному улучшению концентрации внимания, связанной с повседневной деятельностью и рабочими ситуациями.

Улучшение при применении EGb 761® было очевидно (согласно субъективной и объективной оценке) при сравнении данных до и после исследования, полученных в группе препарата и контрольной группе.

Таким образом, представители врачебной профессии имеют нарушения когнитивных функций, степень выраженности которых напрямую связана с режимом работы. Так, в группе врачей, имеющих количество дежурств 8 и более в месяц, скользящий график работы, выявлены серьезные нарушения сна, значительная дневная сонливость и субклинически выраженная форма тревоги/

депрессии. Когнитивные нарушения в этой группе представлены по большей части нейродинамическими нарушениями, которые выражаются в ухудшении объема и точности внимания, снижении объема оперативной памяти. У врачей, имеющих стабильный график работы и количество дежурств 4 раза в месяц и менее, также имеются данные нарушения, но в более легкой форме. Применение препарата Мемоплант позволяет корректировать развитие инсомнических нарушений, улучшить внимание, память и повседневное функционирование врачей, находящихся в группе риска по развитию когнитивных и эмоциональных проблем.

**Применение препарата Мемоплант позволяет корректировать развитие инсомнических нарушений, улучшить внимание, память и повседневное функционирование врачей, находящихся в группе риска по развитию когнитивных и эмоциональных проблем**

Несмотря на транзиторный характер выявленных расстройств, у этой категории пациентов имеется выраженная тенденция к развитию серьезных нарушений когнитивных функций в дальнейшем. Своевременная разработка плана терапевтических мероприятий, включающих назначение экстракта EGb 761®, позволяет предупредить дальнейшее прогрессирование когнитивных нарушений и увеличить как работоспособность, так и качество жизни врачей.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Захаров С. Синдром выгорания у врачей стигма профессионализма или расплата за сочувствие? Режим доступа: <http://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=8748>, свободный. /Zakharov S. Burnout syndrome in doctors: stigma of professionalism or payment for empathy? Access mode: <http://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=8748>, free.
- Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: Питер, 2005. 336 с. /Vodopyanova NE, Starchenkova ES. Burnout syndrome: diagnosis and prevention. St. Petersburg: Peter, 2005. 336 p.
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Рязанцева С.В., Сарай Р.С. Диагностика и лечение когнитивных функций. *Вестник ВолгГМУ*, 2014, 3(51). Kurushina OV, Barulin AE, Ryazantseva SV, Saray RS. Diagnosis and treatment of cognitive functions. *Vestnik VolgGМУ*, 2014, 3 (51).
- Судаков К.В. Функциональные системы организма в динамике патологических состояний. *Клиническая медицина*, 1997, 75(10): 4-11. Sudakov KV. Body functional systems in the dynamics of pathological conditions. *Klinicheskaya Meditsina*, 1997, 75 (10): 4-11.
- Wang et al. Comorbidity of poor sleep and primary headaches among nursing staff in north China. *The journal of headache and pain*, 2015.
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Бабушкин Я.Х., Куракова Е.А. Нарушение сна в общесоматической практике. *Вестник ВолгГМУ*, 2013, 4(48). / Kurushina OV, Barulin AE, Babushkin YaKh, Kurakova EA. Sleep disturbance in general-purpose practice. *Vestnik VolgGМУ*, 2013, 4 (48).
- Iavicoli S, Natali E, Deitingner P, Maria Rondinone B, Ertel M, Jain A, Leka S Occupational health and safety policy and psychosocial risks in Europe: the role of stakeholders' perceptions. *Health Policy*, 2011 Jun, 101(1): 87-94. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.08.005. Epub 2010 Sep 15.
- Курушина О.В. Коррекция болевых проявлений и психовегетативных нарушений у женщин. *Волгоград: Вестник Волгоградской медицинской академии*, 2004: 78-81. / Kurushina OV. Correction of pain manifestations and psychovegetative disorders in women. *Volgograd: Vestnik Volgogradskoy Medicinskoy Akademii*, 2004: 78-81.
- Вейн А.М., Муртазанаяв М.С. Вегетативные расстройства. Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2000. Гл. 18: 687-705. / Vein AM, Murtazanayev MS. Vegetative disorders. Edited by Wayne AM. M.: MIA, 2000. Ch. 18: 687-705.
- Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4): CD003120.
- Vellas B, Coley N, Ousset PJ et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2012 Oct, 11(10): 851-9. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70206-5. Epub 2012 Sep 6.
- Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in middle-aged healthy volunteers. *Phytomedicine*, 2011 Nov 15, 18(14): 1202-7. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.021. Epub 2011 Jul.

## Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

### Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
  - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
  - Показатели стандартизированы;
  - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



**КЛИФАР**  
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25  
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»  
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

# НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

## ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Сахарный диабет является одним из частых заболеваний. В статье описана актуальная проблема современной неврологии – диабетические нейропатии. Приведена классификация поражений центральной и периферической нервных систем при сахарном диабете. Углубленно описаны такие заболевания, как дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, диабетическая энцефалопатия, острые нервно-психические расстройства, цереброваскулярные заболевания и особенности когнитивных нарушений при сахарном диабете. Большое внимание уделено тактике ведения пациентов с этими формами. Отдельно рассмотрено место препаратов альфа-липоевой кислоты в терапии диабетических поражений нервной системы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетические нейропатии, альфа-липоевая кислота.

N.V. PIZOVA, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia  
CLINICAL MANIFESTATIONS OF NERVOUS SYSTEM IMPAIRMENTS IN DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus is one of the frequent diseases. The article describes diabetic neuropathy as the actual problem of modern neurology. It also provides the classification of central and peripheral nervous system impairments in diabetes mellitus and detailed description of such diseases as distal symmetric sensorimotor polyneuropathy, diabetic encephalopathy, acute neuro-psycho disorders, cerebrovascular diseases and features of cognitive impairment in diabetes mellitus. Great attention is paid to the tactics of managing patients with above forms. The role of alpha-lipoic acid products in the treatment of diabetic impairments of the nervous system is thoroughly considered.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic neuropathies, alpha-lipoic acid.

Сахарный диабет (СД) является одним из частых заболеваний, при котором развиваются различные неврологические осложнения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. СД страдало более 370 млн человек во всем мире. Прогнозируется, что к 2030 г. это число возрастет до 366 млн [1]. В России, по данным Государственного регистра больных СД, на 01.01.2015 г. зарегистрировано 4,1 млн пациентов [2]. Широкое распространение СД в популяции и широкий спектр его осложнений дают основание рассматривать СД как одну из наиболее значимых на сегодня медико-социальных проблем.

Нейропатии являются одним из наиболее частых проявлений СД [3]. Диабетическая нейропатия (ДН) приводит к значительной нетрудоспособности и заболеваемости, вызывает сильные боли, потерю способности к передвижению и повышает риск образования незаживающих язв и ампутаций [4–6]. ДН у пациентов с СД выявляется в 10–50% случаев [4]. Приблизительно у 10% пациентов нейропатию выявляют во время постановки диагноза СД; более чем у половины взрослых пациентов с СД нейропатия развивается спустя несколько лет [7, 8]. Примерно у 50% пациентов с СД встречается бессимптомная форма ДН, а болевой синдром наблюдается в 10–20% случаев и относится к наиболее тяжелым про-

явлениям ДН [9–11]. По данным исследования, проведенного в Великобритании [12], общая распространенность хронической (более 1 года) болевой периферической нейропатией среди больных СД составила 16,2% по сравнению с 4,9% в общей популяции. Частота заболевания одинакова как при СД1, так и при СД2 [7]. Тяжесть нейропатии взаимосвязана с длительностью заболевания, возрастом пациента, метаболическим контролем, наличием артериальной гипертензии и гиперлипидемии [13]. У пациентов с длительностью СД более 10 лет примерно в 20% случаев выявляется хроническая нейропатическая боль [14]. В настоящее время показано, что нейропатия является независимым фактором риска для язвообразования на ногах и их ампутации [6, 15].

СД может вызывать развитие несколько различных типов нейропатии. Выделяют формы с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС). Периферическая нейропатия включает следующие формы [16]:

- дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия;
- нейропатия с преимущественным поражением малых волокон;
- острая болевая дистальная сенсорная полинейропатия;
- автономная нейропатия;

- диабетическая нейропатическая кахексия;
- гипогликемическая нейропатия;
- лекарственно-индуцированная нейропатия (инсулиновый неврит);
- полирадикулопатии;
- диабетическая радикулоплексопатия;
- мононейропатии;
- краниальные нейропатии.

Дистальная симметричная полинейропатия является наиболее часто встречающейся формой ДПН и составляет до 75% от всех диабетических нейропатий [17]. Одной из основных причин развития ДП является повышенный уровень глюкозы [8, 18]. ДП проявляется в дистальных отделах конечностей. В начале заболевания поражаются малые немиелинизированные волокна, что приводит к потере болевой и температурной чувствительности и появлению нейропатической боли [19].

К характерным симптомам нейропатической боли относят жгучую, стреляющую, колющую и ноющую боль, аллодинию (возникновение боли в ответ на стимулы, которые в норме не провоцируют боль), парестезию (возникновение ощущения или покалывания при отсутствии стимулов) и гиперестезию (стимул порождает ощущение, которое сильнее, чем в норме, но не достигает уровня боли), судороги и ночные обострения [14]. У пациентов могут наблюдаться симптомы поражения больших сенсорных волокон, включая утрату общей чувствительности и нарушение равновесия вследствие потери проприоцептивной чувствительности [19]. С течением времени наблюдается непрерывное прогрессирование ДП с вовлечением в процесс больших и малых нервных волокон и распространением симптомов проксимально по типу «носков». У каждого конкретного пациента скорость прогрессирования заболевания зависит от стажа гипергликемии, возраста, наличия гипертензии и гиперлипидемии [13, 20]. У пациентов выявляются признаки вегетативной невропатии в виде гипогидроза, сухости кожи, вазомоторных нарушений и снижения температуры стоп. Слабость мышц обычно легко выраженная, но у некоторых пациентов дистальная сенсорная невропатия сочетается с проксимальной слабостью и атрофиями [21]. ДП диагностируется на основании наличия дистальных симметричных сенсорных симптомов и целевого неврологического исследования, подтверждающего наличие сенсорных, моторных и рефлекторных изменений по дистальному симметричному типу. Ввиду того, что наиболее ранним и характерным проявлением ДП является снижение порога вибрационной чувствительности, целесообразно проводить его оценку ежегодно при помощи биотензиометра или градуированного камертона с частотой 128 Гц. Исследование тактильной чувствительности проводят с помощью волосковых монофиламентов весом 10 г, при этом следует избегать зон гиперкератоза и изъязвлений. Кроме того, необходимо провести дополнительное обследование, чтобы исключить другие, поддающиеся лечению причины нейропатии, такие как почечная недостаточность, дефицит витамина B12 и недостаточная функция щитовидной железы [22].

**Клинический пример.** Пациент В. 56 лет. Жалобы на симметричное онемение в стопах с уровня нижней трети голени, сопровождающееся эпизодически болевыми ощущениями жгучего характера, преимущественно в ночное время, и нарушением ночного сна. Из анамнеза известно, что симптомы имеют медленное прогрессирование в течение примерно 3–4 лет. СД – в течение 5 лет. Обычный уровень сахара 7–8 ммоль, эпизоды повышения до 23 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин 10,2%. При ЭНМГ выявлены признаки, указывающие на демиелинизирующую полинейропатию моторных и сенсорных нервов. Вызванный кожно-симпатический потенциал с ног не получен, с рук имеет значительно сниженную амплитуду. По результатам ЭНМГ отмечена дисперсия моторных ответов с рук и ног и снижение скорости распространения возбуждения (*рис.*).

При неврологическом осмотре обращает на себя внимание выпадение ахилловых рефлексов, снижение коленных рефлексов. Гипестезия стоп и голеней по типу «носков», а также кистей рук по типу «перчаток». Карпорадиальные и биципитальные рефлексы снижены. Со стороны черепно-мозговых нервов – без особенностей. В позе Ромберга легкое покачивание. Координационные пробы при выполнении с открытыми глазами – без особенностей, при закрытых – неуверенно.

Пациент в течение 6 месяцев получал препараты тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут, витамины группы В и антидепрессант (амитриптилин). На фоне проводимой терапии через 6 месяцев отмечено улучшение показателей скорости распространения возбуждения, уменьшение выраженности дисперсии моторного ответа, увеличение амплитуды моторного ответа.

Известно, что СД является важнейшим независимым фактором риска развития всех форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Сердечно-сосудистые осложнения – причина смерти более 60% больных СД2 [23, 24]. На основании проведенных широкомасштабных исследований было установлено, что СД повышает риск развития мозгового инсульта в 2–6 раз, транзиторных ишемических атак – в 3 раза по сравнению с таковым риском в общей популяции. Риск развития сердечно-сосудистых катастроф значительно увеличивается при сочетании СД с другими факторами риска (артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение), что нередко наблюдается у данной когорты пациентов [25–28]. В 50–80% случаев СД2 сочетается с АГ, что существенно увеличивает риск развития осложнений [29]. СД ускоряет развитие атеросклероза, который служит морфологической основой ИБС и цереброваскулярных заболеваний [30–33]. Эндотелиальная дисфункция выявляется на ранних этапах атерогенеза и характеризуется нарушением эндотелий-зависимой релаксации сосудов [31–34]. Патогенетическую основу развития ЦВЗ у больных с диабетом обуславливает генерализованное поражение при СД мелких сосудов (микроангиопатия), сосудов среднего и крупного калибра (макроангиопатия). В результате развивается так называемая диабетическая ангиопатия, наличие и выраженность которой определяют течение и прогноз заболевания.

Установлено, что изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венулах) носят специфический для СД характер, а в крупных – расцениваются как ранний и распространенный атеросклероз [25, 35–38].

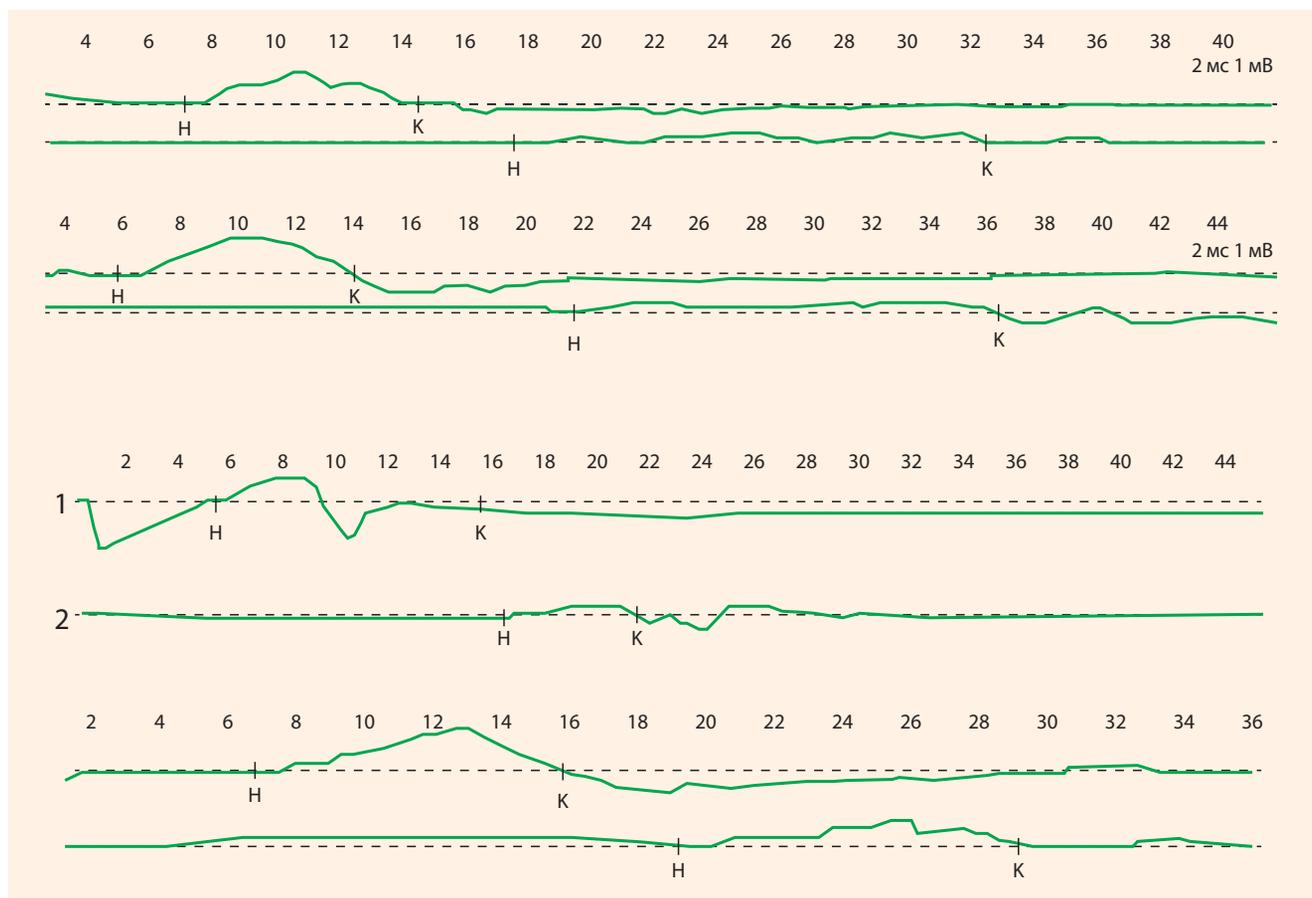
О снижении когнитивных функций у пациентов с СД известно с 1922 г., когда W.R. Miles и H.F. Root выявили связь между этой патологией и СД [39]. С тех пор проведено много исследований, которые показали, что при нейропсихологическом тестировании у пациентов с СД2 отмечаются более низкие результаты, чем у пациентов с нормогликемией (в сравнимых по возрасту группах) [40].

Несмотря на то что на долю СД1 приходится не более 10% от всех случаев заболевания, он является наиболее тяжелой его формой. В детском и подростковом возрасте уже на ранних стадиях заболевания СД1 является фактором риска развития хронической цереброваскулярной патологии. С учетом прогрессирующего характера поражения ЦНС значимая роль отводится ранней диагностике когнитивных нарушений (КН), которые сопровождаются развитием функциональных и структурных изменений в ЦНС [41]. Выраженные метаболические нарушения, возникающие при СД1, являются основой для развития осложнений со стороны нервной системы [42]. Не вызывает сомнения возможность наличия взаимосвязи остро или хронически развивающихся изменений с гипер- или гипогликемией. М.Р. Чуйко и

соавт. в 2010 г. показали, что клинические проявления КН достоверно чаще наблюдались у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями и дебютировали в возрасте 26–35 лет [43]. Как одну из патогенетических причин КН некоторые ученые описывают диабетический кетоацидоз и хроническую гипергликемию [44]. На моделях животных с индуцированным СД1 было показано, что дефицит инсулина играет важную роль в апоптозе нейронов, а также в развитии дегенеративных явлений в веществе головного мозга [45]. Морфологическим субстратом КН может быть диффузное двустороннее поражение белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), которое связано с микроангиопатией [46]. При нейровизуализации головного мозга (особенно в стадии манифестации) встречались случаи выраженной церебральной атрофии, отдельные и множественные очаги пониженной плотности в коре полушарий и подкорковых субстанциях в сочетании с расширением ликворопроводящих путей – эти изменения были менее выражены, чем у пациентов с СД2 ( $p < 0,01$ ) [47, 48]. В настоящее время установлено, что КН у пациентов с СД1 более выражены при ранней манифестации заболевания [49].

Особенностями нейропсихологического профиля у пациентов с СД2 являются снижение скорости психомоторных реакций, признаки поражения лобной доли,

**Рисунок.** Признаки демиелинизирующей полинейропатии моторных и сенсорных нервов по данным ЭНМГ



вербальной памяти, снижение скорости обработки информации, снижение речевой активности, нарушение внимания [50–52]. Память часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания [50]. Отклонения когнитивных функций в большинстве случаев остаются легкими или умеренными, хотя они способны негативно влиять на качество жизни пациентов [53]. Многочисленные исследователи доказали, что у пожилых пациентов с СД2 результат примерно на 1–2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а при проспективном наблюдении в течение 2 лет оценка по Краткой шкале оценки психического статуса у больных с СД снижается на 0,5 балла быстрее, чем у пациентов без СД [50, 53, 54]. У пациентов с СД риск развития деменции повышается в среднем в 1,6 раза; сосудистой деменции – в 2–2,6 раза, болезни Альцгеймера – примерно в 1,5 раза независимо от возраста начала СД [55, 56]. КН при СД обусловлены различными патогенетическими факторами, включающими хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые нарушения [57–59]. В экспериментальных исследованиях было убедительно показано, что гипергликемия оказывает непосредственное повреждающее воздействие на нейроны головного мозга и ускоряет нейродегенеративные процессы [60, 61]. Связанный с диабетом дефицит инсулина, или инсулинорезистентность, запускает каскад патологических реакций, приводящих в конечном итоге к нарушениям липидного обмена с формированием атеросклероза крупных и средних артерий [62]. Образование конечных продуктов гликозилирования белков и процессы свободнорадикального окисления приводят к микроангиопатии [63]. Кроме гипоксически-ишемических и дегенеративных изменений в головном мозге, на снижение когнитивных функций при диабете также могут влиять частые гипогликемические эпизоды, связанные с противодиабетической терапией [64].

Постановка правильного диагноза ДН, исключаяющего другие заболевания, поддающиеся лечению, и проведение надлежащей терапии имеют большое значение для предупреждения развития вторичных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

В настоящее время нет лечения, которое убедительно предотвращало развитие ДН. Однако тяжесть ДН может быть снижена, особенно важно идентифицировать пациентов с преддиабетом и невропатией, поскольку ранняя коррекция может быть наиболее эффективной в этой популяции. Тем не менее лечение ДН должно включать: 1) лечение факторов риска; 2) соблюдение диеты и модификацию образа жизни и 3) применение лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза ДН [65, 66].

Основой успешного лечения ДН является достижение и поддержание индивидуальных целевых уровней углеводного обмена. Эффективный контроль уровня гликемии при СД типа 1 и 2 показал многообещающие

результаты. По результатам исследования Diabetes Control and Complications Trial у пациентов СД1 а при должном контроле уровня гликемии отмечено снижение риска развития ДН на 69% при первичной профилактике в сравнении с обычным гликемическим контролем. Применение интенсивной терапии также выявило снижение риска на 57% при вторичной профилактике ДН [67]. Результаты исследования Prospective Diabetes Study в Великобритании (UKPDS) показали, что улучшение гликемического контроля у пациентов с СД2 может снизить риск развития ДН и других микрососудистых осложнений [68].

Международной диабетической федерацией (2017) [69] определены основные лекарственные средства, используемые в терапии ДН. В то же время Международная диабетическая федерация (2017 г.) отмечает, что:

- 1) эти препараты были исследованы и нет текущих данных, которые ясно демонстрируют эффективность их использования при ДН;
- 2) ни один из этих препаратов не был одобрен для лечения ДН Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

Одним из лекарственных средств для патогенетической терапии ДН являются ингибиторы альдозоредуктазы. Они блокируют накопление сорбитола, фруктозы и снижение миоинозитола в нервных окончаниях, что подтверждено оптимизацией нервной проводимости, особенно в эксперименте. Препараты, используемые в клинической практике (Statil, Sorbinil, Alredase, Tolrestat, Ponalrestat, Zenarestat, Zopolrestat), по результатам клинических исследований продемонстрировали минимальный эффект при манифестной невропатии и значимый превентивный эффект в отношении прогрессии поражения нервов [70]. В то же время длительный прием ингибиторов альдозоредуктазы не приводит к снижению риска ампутаций, восстановлению чувствительности, уменьшению симптомов ДН, улучшению качества жизни [71]. Поскольку диагностика доклинических стадий ДН затруднена и, как правило, проводится с запозданием, после появления клинических признаков заболевания, применение ингибиторов альдозоредуктазы в патогенетической терапии ограничено [72–74].

Эндотелиальная дисфункция при СД приводит к уменьшению эндоневрального кровотока, вызывая гипоксию нервов. Применение сосудорасширяющих препаратов было направлено на улучшение нервной функции. К ним относятся блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ-I) и нитраты [75].

Аминогуанидин, ингибитор неферментного гликирования структурных компонентов нервного волокна, показал некоторые положительные эффекты при экспериментальной ДН [76, 77].

Рост нейронов стимулируется факторами роста нервов (NGF) и нейротрофическими факторами. Аналоги NGF и АСТН обычно присутствуют в нейронных мембранах и, как известно, способствуют регенерации нейронов. Рекомбинантный фактор роста человеческого нерва

(Recombinant human nerve growth factor) также исследуется в различных клинических испытаниях [78, 79].

Тиоктовая кислота – эндогенное витаминоподобное вещество, вырабатывается в организме здорового человека в печени и является мощным естественным антиоксидантом [80, 81]. В серии экспериментальных работ на различных моделях поражения периферической нервной системы показаны такие основные эффекты альфа-липоевой (АЛК) кислоты, как уменьшение окислительного стресса, улучшение эндоневрального кровотока и повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам [82–84]. Помимо того, что АЛК обладает выраженным антиоксидантным эффектом, установлена ее способность повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих восстановление оболочки периферических нервов [85]. Наконец, в экспериментальных условиях было продемонстрировано, что применение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза вследствие ингибирования активности каспаз 3 и 9, благодаря чему в условиях повреждения обеспечивается сохранность тела нейронов и миелиновой оболочки аксонов [86].

Эффективность тиоктовой кислоты при ДН подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III и др.) [87, 88]. Так, в исследовании ALADIN I определена оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг внутривенно (эффект меньшей дозы (100 мг) сравним с эффектом плацебо) и установлено снижение болевых ощущений, чувства жжения, онемения [89]. В другом исследовании (ALADIN II) доказано, что оральный прием АЛК в дозе 600 или 1200 мг в течение 2 лет (после пятидневного периода насыщения внутривенным введением) улучшает функцию нерва, увеличивая скорость проведения нервного импульса. При этом 89% пациентов в группе, получавшей 600 мг, и 94% в группе, получавшей 1200 мг АЛК в течение 2 лет, оценили переносимость препарата как хорошую и очень хорошую. Авторы сделали вывод о том, что переносимость препарата при длительном приеме сравнима с плацебо [87]. Схожие результаты получены в исследовании SYDNEY, в котором отмечено уменьшение характерных нейропатических симптомов с высокой степенью достоверности [90].

АЛК – потенциальный антиоксидант, работающий как в жирорастворимых, так и водорастворимых средах [91, 92]. Тиоловые соединения способны накапливаться в мозге и обладают выраженным антиоксидантным защитным действием в условиях гипоксии и ишемии. Антиоксидантное действие обусловлено наличием двух тиоловых групп в ее молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо. Показано, что для обеспечения протективного эффекта нейронов на стадии эксайтотоксичности при инсульте необходимо поддержание внутриклеточного глутатиона на должном уровне [93]. В клеточных культурах [94] и *in vivo* [95] показано, что применение АЛК увеличивает внутриклеточный уровень глутатиона на 30–70%. Кроме того, в эксперименталь-

ных работах [96] установлено, что АЛК может модулировать содержание оксида азота (NO) в ткани мозга.

Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Берлитион. Его высокая эффективность и безопасность доказаны многочисленными клиническими исследованиями зарубежных и отечественных авторов. Несомненное удобство нескольких форм выпуска Берлитиона позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения пациентам в зависимости от тяжести состояния, терапевтических и профилактических целей. Берлитион® выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг).

Клинические работы подтверждают способность тиоктовой кислоты редуцировать ишемию и реперфузионное повреждение сердечной мышцы и головного мозга [97]. По данным российского многоцентрового (20 исследовательских центров) проспективного открытого клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Берлитион® у больных в раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта было показано, что применение препарата в дозе 600 мг/сут в течение 2 месяцев эффективно и безопасно. Также было отмечено, что у пациентов с СД наблюдалась отчетливая положительная динамика восстановления когнитивных функций начиная уже с 1-го месяца терапии по всем тестируемым функциям по сравнению с пациентами без СД [98].

У пациентов с болевыми формами ДН для симптоматической терапии рекомендуются препараты с доказанной эффективностью, хотя эти рекомендуемые лекарственные средства уменьшают интенсивность боли, но не замедляют процесс прогрессирования ДН [99–101]. Используют антиконвульсанты (прегабалин – уровень доказательности А, габапентин и вальпроаты – уровень доказательности В); антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин – уровень доказательности В); опиоиды (трамадол – уровень доказательности В); крем с капсаицином (уровень доказательности В). Также применяются витамины группы В, хотя до настоящего времени их лечебный эффект не может считаться окончательно доказанным. Немедикаментозные методы лечения включают лечебную гимнастику, рефлексотерапию, бальнеотерапию, магнитотерапию, чрескожную электронейростимуляцию, электростимуляцию спинного мозга, психотерапию и плацебо [102].

Таким образом, раннее выявление ДН и симптоматическое лечение этих состояний важны для пациентов. Данные различных исследований по ведению таких пациентов подтверждают необходимость обоснованного подхода к терапии СД с проведением эффективной коррекции метаболических и сосудистых механизмов возникновения и прогрессирования осложнений данного заболевания и особенно диабетических нейропатий.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

# Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

## Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия<sup>1</sup>

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии<sup>2</sup>
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов<sup>1</sup>
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии<sup>3</sup>

### Широкая линейка доз и лекарственных форм<sup>1</sup>



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



#### Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

**Международное непатентованное название:** тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой ( $\alpha$ -липоевой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

**Побочные эффекты.** Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

#### Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285–2293.
3. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 2004, Vol.21, P.114–121

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU\_BER\_06\_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

## ЛИТЕРАТУРА

- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004 May, 27(5): 1047-53.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр больных сахарным диабетом в РФ: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-22./ Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. State Register of Diabetics in the Russian Federation: 2014 status and Development Prospects. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 (3): 5-22.
- Martyn C, Hughes R. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62(4): 510-18.
- Dyck P, Thomas P. Diabetic Neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, Co., 1999.
- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*, 1978, 1(3): 252-63.
- McNeely M, Boyko E, Ahroni J et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care*, 1995, 18(2): 216-9.
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*, 1993, 43(4): 817-24.
- Feldman EL, Russell JW, Sullivan KA, Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*, 1999, 12(5): 553-63.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу (EPIC Study). *Боль*, 2008, 3: 24-32./ Yakhno NN, Kukushkin ML, Davydov OS, et al. The Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the outpatient population who have consulted a neurologist (EPIC Study). *Bol*, 2008, 3: 24-32.
- Sorensen L, Molyneux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabet Res Clin Pract*, 2002, 57: 45-51.
- Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy: DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med*, 1993, 10: 82-6.
- Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*, 2004, 21: 976-982.
- Malik RA. Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Med*, 2000, 32(1): 1-5.
- Benbow SJ, MacFarlane IA. Painful diabetic neuropathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 1999, 13(2): 295-308.
- Potter P, Maryniak O, Yaworski R, Jones I. Incidence of peripheral neuropathy in the contralateral limb of persons with unilateral amputation due to diabetes. *J Rehabil Res Dev*, 1998, 35(3): 335-9.
- Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2014, 20(5) Peripheral Nervous System Disorders): 1226-40.
- Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J*, 2006, 82: 95-100.
- Dyck P, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55(12): 1181-93.
- Thomas P, Tomlinson D. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. Dyck P, Thomas P, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993: 1219-50.
- Tesfaye S, Stevens L, Stephenson J et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*, 1996, 39(11): 1377-1384.
- Ropper AH, Samuels MA (eds). Adams and Victor's Principles of Neurology, ed 9. New York, McGraw-Hill, 2009, chapter 46.
- Poncelet A. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. *American Family Physician*, 1998, 57(4): 755-64.
- American Diabetes Association, National Heart, Lung and Blood Institute, Juvenile Diabetes Foundation International, National Institute of Diabetes and Kidney Disease, American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 1999, 100: 1132-1133.
- Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. Качество жизни. *Медицина*. 2003: 16-21./ Dedov II, Aleksandrov AA. Risk factors for coronary heart disease in patients with type 2 diabetes: the role of hypersympathicotonia and the possibility of its correction. The quality of life. *Medicine*. 2003: 16-21.
- Всемирное руководство по сахарному диабету 2 типа. *Укр. мед. вісник*, 2006, 3: 5-10./ Worldwide guidelines for type 2 diabetes mellitus. *Ukr. med. visnyk*, 2006, 3: 5-10
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*, 1979, 241: 2035-2038.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*, 2002, 324: 939-942.
- Howard BV, Rodrigues BL, Bennett PH et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*, 2002, 105: 132-137.
- Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. *Сахарный диабет*, 1998, 1: 7-18./ Dedov II. Diabetes mellitus in the Russian Federation: problems and solutions. *Sakharny Diabet*, 1998, 1: 7-18.
- Токмакова А.Ю., Староверова Д.Н. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии. *Пробл. эндокринолог.*, 2005, 51(3): 39-40./ Tokmakova AY., Staroverova DN. Modern methods of early diagnosis of diabetic macroangiopathy. *Probl. endocrinol.* 2005, 51 (3): 39-40.
- Чазова Т.Е., Катхуря Ю.Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика. *Мед. помощь*, 2001, 5: 28-32./ Chazova TE, Kathuria YuB. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases: risk factors, clinical features, diagnostics. *Med. pomoshch*, 2001, 5: 28-32.
- Арутюнов Г.Л. Сахарный диабет и атеросклероз: какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? *Сердце*, 2004, 3(1): 36-38./ Arutyunov GL. Diabetes mellitus and atherosclerosis: what is the optimal strategy for suppressing the atherosclerotic process? *Serdtshe*, 2004, 3 (1): 36-38.
- Давыдов А.Л., Баранова Л.Ю. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных сахарным диабетом типа 2. *Пробл. эндокринолог.*, 2005, 51(3): 38./ Davydov AL, Baranova LYu. Features of histo- and ultrastructural organization of the myocardium and vessel wall in patients with type 2 diabetes. *Probl. Endocrinol.*, 2005, 51 (3): 38.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003: 220-222./ Dedov II, Shestakova MV. Diabetes. M., 2003: 220-222.
- Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1998, 65: 620-633.
- Маньковский Б.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания. *Новости медицины и фармации*, 2007, 216: 21-23./ Mankovsky BN. Diabetes mellitus and cerebrovascular diseases. *Novosti Mediciny i Farmacii*, 2007, 216: 21-23.
- Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000, 672 с./ Balabolkin MI. Diabetology. Moscow: Medicine, 2000, 672 p.
- Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез. Ліки України. 2004, листопад, 36-38./ Efimov A, Zueva N, Skrobonskaya N. Diabetic angiopathies: etiology and pathogenesis. *Liki Ukrainy*, 2004, leaf fall, 36-38
- Miles WR, Root HF. *Arch Int Med*, 1922, 30: 767-770.
- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 2008, 29(4): 494-511.
- Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, Ritterband LM, Magee JC, Cox DJ et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in schooled children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care*, 2009, 32(6): 1101-6.
- Xiao-jun Cai, Hui-qin Xu, Yi Lu. C-peptide and Diabetic Encephalopathy. *Chin Med Sci J*, 2011, 26(2): 119-25.
- Чуйко М.Р., Бодыхов М.К., Скворцова В.И. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010, 5: 4-8./ Chuuko MR, Bodykhov MK, Skvortsova VI. Characteristics and features of the encephalopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2010, 5: 4-8.
- Patino-Fernandez AM, Delamater AM, Applegate EB et al. Neurocognitive functioning in pre-school-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 2010, 11(6): 424-30.
- Biessels GJ, Luchsinger JA. Pathobiology of diabetic encephalopathy in animal models. Diabetes and the brain contemporary diabetes. N.Y.: Springer, LLC, 2010: 409-31.
- Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EFH, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2005, 28: 726-35.
- Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, Lugar HM, Black KJ, White NH et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes*, 2011, 60 (11): 3006-14.
- Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ, de Haan EH, de Valk HW, Algra A et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 23 (5): 343-50.
- Ho MS, Weller NJ, Ives FJ et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*, 2008, 153: 385-90.
- Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Br Med J*, 2008, 88: 131-146.
- Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year

- period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabet Care* 2001, 24: 366-370.
52. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(Suppl. 1): 26-30.
  53. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia*, 2006, 49: 1447-1448.
  54. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1): 64-74.
  55. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*, 1996, 39: 1392-1397.
  56. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*, 1995, 45: 1161-1168.
  57. Строчков И.А., Моргоева Ф.Э., Строчков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. *PMЖ*, 2006, 9: 698-703. /Strokov IA, Morgoyeva FE, Strokov KI et al. Therapeutic correction of diabetic polyneuropathy and encephalopathy with Actovegin. *RMI*, 2006, 9: 698-703.
  58. Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. *Сахарный диабет*, 2008, 1(38): 61-68. /Chugunov PA, Semenova IV. Diabetes mellitus and cognitive impairment. *Sakharnyy Diabet*, 2008, 1 (38): 61-68.
  59. Reaven G, Thompson L, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1990, 13: 16-21.
  60. Nielson KA, Nolan JH, Berchtold NC, Sandman CA, Mulnard RA, Cotman CW. Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc*, 1996, 44: 897-904.
  61. Sima AA, Kamiya H, Li ZG. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490: 187-197.
  62. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, 287: 2570-2581.
  63. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с. / Efimov AS. Diabetic angiopathies. M.: Medicine. 1989. 288 p.
  64. Wredling R, Levander S, Adamson U. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in men. *Diabetologia*, 1990, 33: 152-157.
  65. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care*, 2011, 34(suppl 1): S11-S61.
  66. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, Said G, Richard JL, Working Group on the Diabetic Foot from the French-speaking Society of Diabetology: Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabetes Metab*, 2011, 37: 377-388.
  67. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 1993(329): 977-86.
  68. Group UP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998: 703-13.
  69. International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals : International Diabetes Federation, 2017.
  70. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes*, 1995 Dec, 44(12): 1355-61.
  71. Oates PJ, Klioze SS & the Zopolrestat Diabetic Neuropathy Study Group. Chronic treatment with aldose reductase inhibitor zopolrestat suppressed sorbitol, but not fructose, in sural nerves of patients with diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2007, 50(Suppl.1): S62(0136).
  72. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2011, 440 с. / Kotov SV, Kalinin AP, Rudakova IG. Diabetic neuropathy. M.: Publishing house Medical Information Agency LLC, 2011, 440 p.
  73. Tanenberg R, Schummer M, Green D, Pfeifer M. The Diabetic Foot, 6th ed. Mosby, 2001: 33-64.
  74. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*, 2000, 43(8): 957-73.
  75. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, Boulton AJ. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double-blind controlled trial. *The Lancet*, 1998 Dec 26, 352(9145): 1978-81.
  76. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318(20): 1315-21.
  77. Cameron NE, Cotter MA, Dines K, Love A. Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 1992, 35(10): 946-50.
  78. Apfel SC, Arezzo JC, Brownlee M, Federoff H, Kessler JA. Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy. *Brain research*, 1994, 634(1): 7-12.
  79. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle & nerve*, 1990, 13(9): 785-800.
  80. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л., Тришлер Г. Метаболизм а-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. *Междун. мед. журн.*, 2001, 2: 133-142.
  81. Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, et al. Direct and indirect antioxidant properties of  $\alpha$ -lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(1): 114-125.A
  82. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, Van Huysen C, Greene DA. Effects of DL- $\alpha$ -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2000, 49(6): 1006-1015.
  83. van Dam PS, van Asbeck BS, Van Oirschot JF, Biessels GJ, Hamers FP, Marx JJ. Glutathione and  $\alpha$ -lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(5): 417-424.
  84. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M. The effects of treatment with  $\alpha$ -lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*, 2001, 50(8): 868-875.
  85. Sun L, Chen Y, Wang X et al. The protective effect of  $\alpha$ -lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(7): 961-973.
  86. Heitzer T, Finckh B, Albers S. Beneficial effects of  $\alpha$ -lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31: 53-61.
  87. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res*, 1999, 31(3): 171-9.
  88. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau RJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care*, 1999, 22(8): 1296-301.
  89. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALA-DIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38: 1425-33.
  90. Ametov A, Barinov A, O'Brien P, Dyck PJ, Herman R, Litchy WJ et al, the SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care*, 2003, 26: 770-776.
  91. Monograph  $\alpha$ -lipoic acid. *Alternative Med Rev*, 1998, 3/4: 308-10.
  92. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E et al. *Biochem. Pharmacol*, 1992, 44: 1637-49.
  93. Bridges RJ, Koh JY, Hatakski CG, Cotman CW. Increased excitotoxic vulnerability of cortical cultures with reduced levels of glutathione. *Eur J Pharmacol*, 1991, 192: 199-200.
  94. Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. Influence of  $\alpha$ -lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittelforsch*, 1992, 42: 829-31.
  95. Han D, Trischler HJ, Packer L.  $\alpha$ -lipoic acid increases intracellular glutathione in a human T-lymphocyte jurkat cell line. *Biochem Biophys Res*, 1995, 207: 258-64.
  96. Бурчинский С.Г. Стратегия антиоксидантной нейропротекции: новые возможности. *Здоровье Украины*, 2008, 19. /Burchinsky SG. The strategy of antioxidant neuroprotection: new opportunities. *Zdorovie Ukrainy*, 2008, 19.
  97. Cao X, Phillis JW. The free radical scavenger,  $\alpha$ -lipoic acid, protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in gerbils. *Free Radical Research*, 1995, 23(4): 365-370.
  98. Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Кербииков О.Б. Антиоксидантная терапия в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (результаты исследования «ПОБЕДА»). *Consilium Medicum. Приложение Неврология*, 2009, 1: 27-31. /Stakhovskaya LV, Shekhovtsova KV, Kerbikov OB. Antioxidant therapy in the early recovery period of ischemic stroke (POBEDA study). *Consilium Medicum. Prilozhenie Neurologiya*, 2009, 1: 27-31.
  99. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
  100. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27: 629-638.
  101. Bril V, England J, Franklin GM et al. Evidencebased guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2011, 76: 1758-1765.
  102. Левин О.С. Диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. *Клиницист*, 2013, 2: 54-62. /Levin OS. Diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and pathogenetic therapy. *Klinitsist*, 2013, 2: 54-62.

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА  
С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ  
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
remedium@remedium.ru

Реклама

## ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

щего вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес [filippova@remedium.ru](mailto:filippova@remedium.ru) или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.