

Вольтарен



Для облегчения боли в суставах до 12 часов без таблеток**



* Наносить каждые 12 часов. Инструкция по медицинскому применению.

** Predel HG et al. Efficacy and Safety of Diclofenac Diethylamine 2.32% Gel in Acute Ankle Sprain. Med Sci Sports Exerc. 2012 Sep;44(9):1629-36. Применение препарата Вольтарен Эмульгель 2,32% каждые 12 часов обеспечивало длительное облегчение боли и улучшение функции при неосложненном растяжении связок лодыжки без применения пероральных НПВП. ЛП-002267 от 04.10.2013. Товарный знак принадлежит или используется Группой Компаний ГлассоСмитКляйн АО «ГлассоСмитКляйн Хелскер», 123112, Москва, Пресненская наб., 10. Тел.: 8 495 777 98 50 | CHRUS/CHVOLT/0003/19

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2019 | № 1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



поЗВОНочник

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №1 (2019) • НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ / РЕВМАТОЛОГИЯ

БРУФЕН СР – терапия боли в квадрате

НОВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ НПВП ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА



Ибупрофен

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 800 мг

Нестероидный
противовоспалительный препарат
(НПВП)

Код АТХ: M01AE01¹



БРУФЕН СР – первый ибупрофен с однократным приемом, который работает 24 часа за счет смарт-релиз технологии постепенного высвобождения активного вещества из гелевой матрицы таблетки^{1,2}

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ¹

выдержка из инструкции по применению

- ▶ Воспалительные и дегенеративные заболевания: ревматоидный артрит и др.
- ▶ Заболевания околосуставных тканей, включая ревматические: плече-лопаточный периартрит и др.
- ▶ Повреждение мягких тканей: травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата и др.
- ▶ Ослабление болевого синдрома легкой или средней степени выраженности при головной боли и др.
- ▶ Воспалительные процессы в малом тазу: аднексит, альгодисменорея

R_x Отпускается по рецепту врача

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бруфен СР. Рег. уд. П N011126 от 12.08.2011.
2. <https://grls.rosminzdrav.ru> от 17.01.2019

АО «ВЕРОФАРМ»
107023, Россия, Москва, Барабанный пер., 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28.
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п.
Полная инструкция по медицинскому применению доступна по адресу www.veropharm.ru

На правах рекламы. VERBFN190097 12.02.2019

veropharm

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

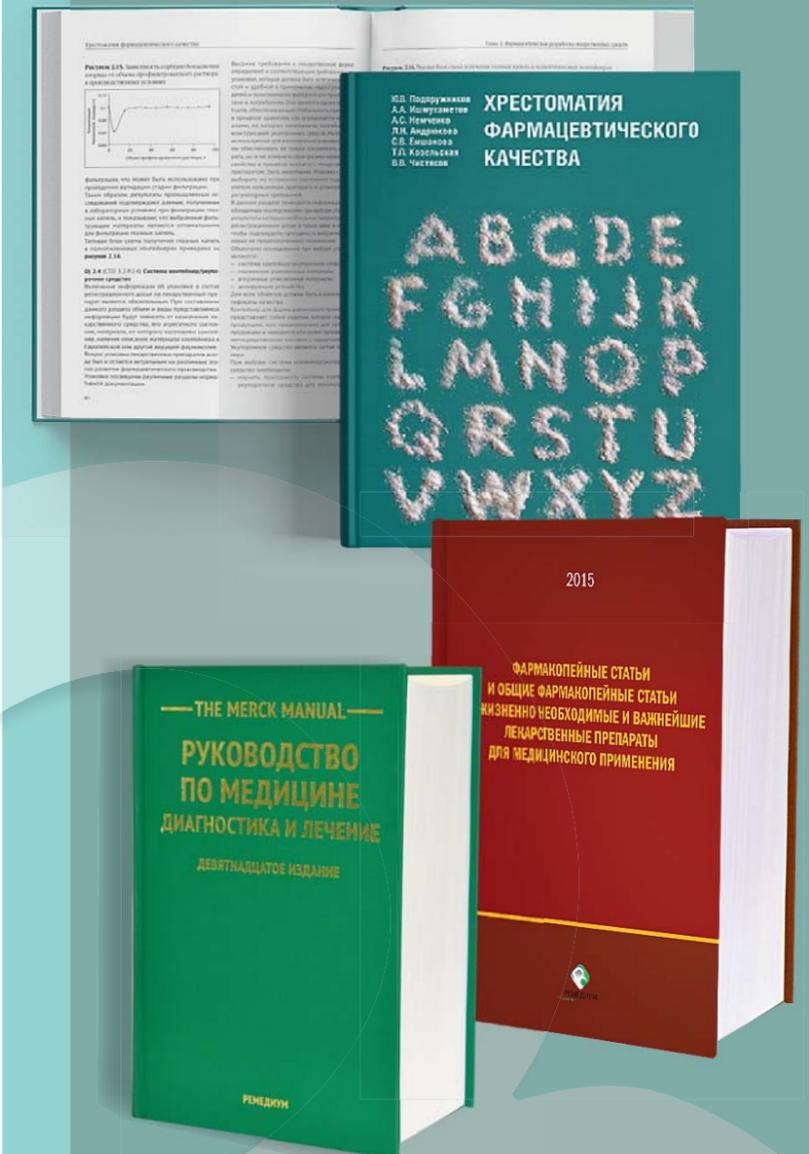
ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remedium.ru

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

РЕМЕДИУМ
ГРУППА

РЕКЛАМА

Аденурик®

фебуксостат

**Новый
оригинальный
препарат
для снижения
уровня
мочевой
кислоты¹**



**< 360
МКМОЛЬ/Л**

**Целевой уровень следует поддерживать
на протяжении всей жизни²**

- ☀ Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- ☀ Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- ☀ Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹



Реклама.

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

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Аденурик®

фебуксостат



< 300
МКМОЛЬ/Л

Не рекомендуется

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

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;
www.berlin-chemie.ru

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний

Неврологические расстройства – обширная группа патологий, нередко имеющих хроническое течение и сопровождающихся болевым синдромом (невропатии, невралгии)¹

Лечение невропатий и невралгий преследует две цели²:

1 Контроль основного заболевания, например сахарного диабета при диабетической полиневропатии (этиотропная терапия)

2 Купирование болевого синдрома (симптоматическая терапия)

В составе комплексной терапии широко применяются **витамины В₁, В₆ и В₁₂**

Нейротропные эффекты витаминов группы В

ВИТАМИН В₁₂ (цианокобаламин)³⁻⁶

- Восстанавливает поврежденные периферические нервы*
- Усиливает регенерацию периферических нервов
- Увеличивает количество Шванновских клеток и миелинизированных нервных волокон, а также диаметр аксонов
- Повышает экспрессию нейротрофического фактора мозга в поврежденных седалищных нервах
- Уменьшает выраженность невропатической боли

Витамин В₁₂ может выступать в качестве донора метильной группы при метаболизме ДНК. В высоких концентрациях он активирует гены, участвующие в синтезе протеина, необходимого для регенерации поврежденных нервных волокон⁷

ВИТАМИН В₆ (пиридоксин)²

- Участвует в метаболизме аминокислот, жиров и углеводов
- Необходим для синтеза ключевых нейромедиаторов – серотонина и гистамина
- Участвует в регуляции энергетических процессов в нервной ткани

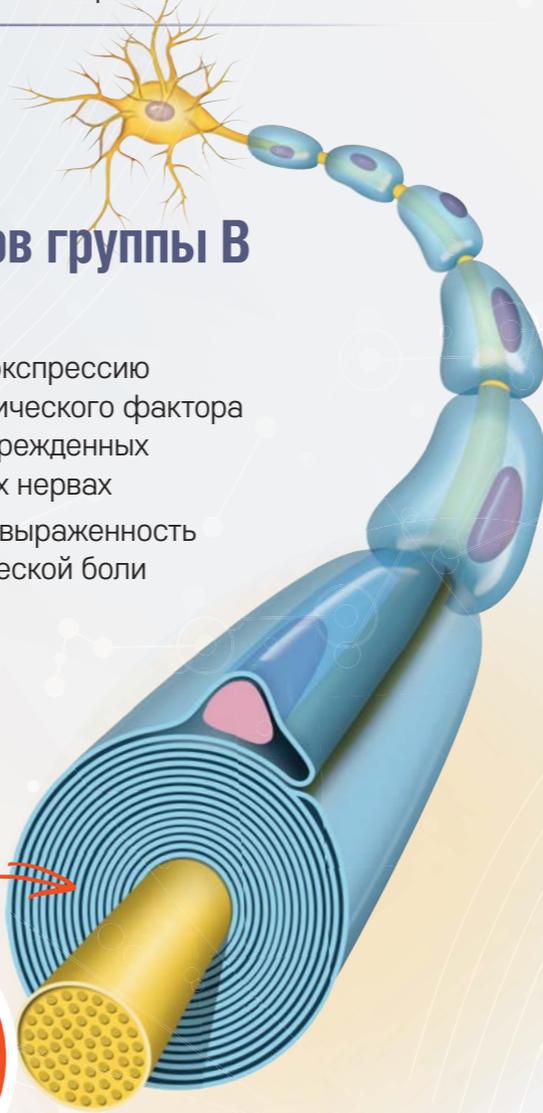
В₆

В₁₂

В₁

ВИТАМИН В₁ (тиамин)²

- Улучшает проведение нервных импульсов
- Участвует в синтезе медиаторов (ацетилхолин)
- Повышает нервно-мышечную проводимость



Витамины группы В при ноцицептивной и невропатической боли

При ноцицептивной боли, развивающейся вследствие стимуляции ноцицепторов под действием повреждающих стимулов, витамины группы В⁸:

- ингибируют синтез или блокируют действие воспалительных медиаторов
- усиливают антиноцицептивные эффекты НПВП
- усиливают активность серотонина и норадреналина, имеющих антиноцицептивную активность

При невропатической боли, которая ассоциируется с поражением периферической или центральной нервной системы и имеет хроническое течение, витамины группы В⁷:

- активируют регенерацию нервов и/или обеспечивают ремиелинизацию нервных волокон
- способствуют улучшению репаративной неоваскуляризации и ингибированию апоптоза клеток эндотелия и скелетных мышц
- ингибируют церебральный окислительный стресс, обусловленный сахарным диабетом

Нейромультивит®: клинические эффекты

Фармакологическое действие препарата определяется свойствами входящих в его состав витаминов В₁, В₆ и В₁₂^{9,10}

Витамины группы В в составе препарата Нейромультивит® действуют в двух направлениях¹⁰



1 Активируют аксональный транспорт и процессы миелинизации в периферических нервных волокнах (этиотропная терапия)

2 Оказывают влияние на ноцицептивную и невропатическую боль (симптоматическая терапия)

* В высоких дозах.

1. Неврология: национальное руководство / Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с. 2. Щербак И.Б. Коррекция дефицита витаминов группы В у пациентов неврологического профиля // Украинский медицинский журнал, 2012. № 4 (90). С. 53–56. 3. Соловьева Э., Дзуглова Э. Нейротропные комплексы витаминов группы В как важная составляющая комплексного лечения радикулитов // Врач, 2012. № 9. С. 41–46. 4. Емельянова А.Ю., Зиньковская О.Е. Витамины В₁ в лечении заболеваний нервной системы // Русский медицинский журнал, 2016. Т. 24. № 7. С. 429–433. 5. Данилов А.Б. Витамины группы В в лечении боли // Печальный врач, 2009. № 9. С. 1–3. 6. Altun I, Kurutas EB. Vitamin B complex and vitamin B₁₂ levels after peripheral nerve injury // Neural Regen Res. 2016 May; 11 (5): 842–845. 7. Geller M et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain // Vitam Miner. 2017 Jun; 6 (2): 161. 8. Еременко Н.Н., Ших Е.В., Махова А.А. Место витаминов группы В и липоевой кислоты в фармакотерапии полиневропатий // Русский медицинский журнал, 2015. Т. 23. № 12. С. 674–679. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нейромультивит®. Рег. уд. П N013734/01. ЛП-004102. 10. Куцмелов И.Б. и соавт. Алгоритмы и клинические рекомендации по применению препарата Нейромультивит в неврологической практике // Русский медицинский журнал, 2014. Т. 22. № 31. С. 2186–2190. RUS-NEU-NMV-NMV-02-2019-1520

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

© ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019
Иллюстрации: shutterstock.com

РЕКЛАМА
VALEANT

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕЙРОМУЛЬТИВИТ

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-004102

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Нейромультивит

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Пиридоксин + Тиамин + Цианокобаламин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для внутримышечного введения

СОСТАВ. 1 ампула содержит: действующие вещества: тиамина гидрохлорид – 100,00 мг; пиридоксина гидрохлорид – 100,00 мг; цианокобаламин – 1,00 мг; вспомогательные вещества: диэтанолламин – 5,0 мг, вода для инъекций до 2,0 мл

ОПИСАНИЕ: Прозрачная жидкость красного цвета с характерным запахом

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Витамины группы В

КОД АТХ: А11ЕА

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ. Фармакодинамика: фармакологическое действие определяется свойствами витаминов, входящих в состав препарата. Препарат содержит витамины В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин), дефицит которых может приводить к неврологическим расстройствам, главным образом, со стороны периферической нервной системы. Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы. Тиамин является кофактором ферментов, переносящих двухуглеродные группы в реакции декарбоксилирования, играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирифосфат) и АТФ (аденозин трифосфат). Пиридоксин является кофактором трансаминаз, участвует в метаболизме протеина и частично в метаболизме углеводов и жиров. Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы. Препарат быстро восполняет дефицит указанных витаминов. Цианокобаламин является кофактором в реакциях переноса одноуглеродных групп, участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты. **Фармакокинетика:** после внутримышечного введения тиамин быстро абсорбируется из места инъекции и поступает в кровь (484 нг/мл через 15 мин в первый день введения дозы в 50 мг) и распределяется неравномерно в организме при содержании его в лейкоцитах 15%, эритроцитах 75% и в плазме 10%. Тиамин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры и обнаруживается в материнском молоке. Тиамин выводится с мочой в альфа-фазе через 0,15 часа, в бета-фазе – через 1 час и в терминальной фазе – в течение 2 дней. Основными метаболитами являются: тиаминкарбоновая кислота, пирамин и некоторые неизвестные метаболиты. Из всех витаминов тиамин сохраняется в организме в наименьших количествах. Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамина в виде 80% тиаминпирифосфата, 10% тиаминтрифосфата и остальное количество в виде тиаминмонофосфата. После внутримышечного введения пиридоксин быстро абсорбируется в кровяное русло и распределяется в организме, выполняя роль коэнзима после фосфорилирования группы СН₂ОН, в 5-м положении образует метаболитически активный пиридоксальфосфат. Около 80% витамина связывается с белками плазмы крови. Пиридоксин распределяется во всем организме и пересекает плаценту и обнаруживается в материнском молоке, депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксина кислоты, которая экскретируется с мочой, максимум через 2–5 часов после абсорбции. В организме человека содержится 40–150 мг витамина В₆, и его ежедневная скорость элиминации около 1,7–3,6 мг при скорости восполнения 2,2–2,4%. После парентерального введения цианокобаламин образует комплексы с транспортным белком транскобаламином, которые быстро абсорбируются печенью, костным мозгом и другими органами. Цианокобаламин экскретируется в желчь и принимает участие в кишечно-печеночной циркуляции. Проникает через плаценту. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** В комплексной терапии следующих неврологических заболеваний, сопровождающихся дефицитом витаминов группы В: полинейропатии (диабетической, алкогольной); межреберной невралгии; невралгии тройничного нерва; неврита лицевого нерва; корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника; шейного синдрома; плече-лопаточного синдрома; поясничного синдрома; люмбаго. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к активным или вспомогательным веществам препарата. Тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период беременности и грудного вскармливания. Детский возраст. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Беременность: применение в период беременности и грудного вскармливания противопоказано.

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ — ПРЕИМУЩЕСТВА УБЕЖДАЮТ

В12

В1

В6

3 ВИТАМИНА
БЕЗ ЛИДОКАИНА



14 ДНЕЙ
БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА



ОБЪЕМ 2 МЛ



ПРОИЗВЕДЕНО
В АВСТРИИ



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

* Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата

Нейромультивит раствор для в/м введения. Рег. уд.: ЛП-004102 от 25.01.2017

RUS-GPS-NMV-NON-10-2017-885

реклама

VALEANT

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Режим дозирования: при выраженном болевом синдроме лечение начинают с внутримышечного введения (глубоко) 2 мл препарата ежедневно в течение 5–10 дней и далее, с переходом на более редкие инъекции (2–3 раза в неделю) в течение 2–3 недель. Рекомендуется осуществлять еженедельное медицинское наблюдение. Рекомендуется как можно раньше перейти на прием внутрь препаратом Нейромультивит в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой». Внутривенное введение не допускается. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Применяются следующие понятия и частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). **Со стороны иммунной системы:** редко: аллергические реакции (крапивница, зуд, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, анафилактический шок). **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** в отдельных случаях: тошнота, рвота. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** в отдельных случаях: тахикардия, повышенное потоотделение. **Со стороны кожи и подкожных тканей:** очень редко: повышенное потоотделение, акне. **Со стороны нервной системы:** очень редко: головокружение, спутанность сознания. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** в отдельных случаях: может возникнуть раздражение в месте введения препарата; при быстром введении (например, вследствие непреднамеренного внутрисосудистого введения или введения в ткани с богатым кровоснабжением) или при превышении дозы могут развиваться системные реакции: спутанность сознания, рвота, брадикардия, аритмия, головокружение, судороги. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Симптоматическое лечение. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** в присутствии сульфитсодержащих растворов тиамин полностью распадается. В присутствии продуктов распада витамина В₁ другие витамины могут подвергаться инактивации. Тиамин несовместим с окисляющими и восстанавливающими соединениями, в том числе: йодидами, карбонатами, ацетатами, таниновой кислотой, аммония железа цитратом, фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой, дисульфитами. Медь ускоряет разрушение тиамина; кроме того, тиамин утрачивает свою эффективность при увеличении значений pH (более 3). Терапевтические дозы витамина В₆ могут снижать действие леводопы при одновременном приеме. Возможно взаимодействие с циклоспорином, пеницилламином, изониазидом, эпинефрином, норэпинефрином, сульфонидами. Цианокобаламин несовместим с солями тяжелых металлов. Рибофлавин также оказывает деструктивное действие, особенно при одновременном воздействии света; никотинамид ускоряет фотоллиз, в то время как антиоксиданты оказывают ингибирующее действие. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** препарат следует вводить исключительно внутримышечно и не допускать попадания в сосудистое русло. При непреднамеренном внутривенном введении необходимо осуществлять медицинское наблюдение (например, в стационарных условиях) в зависимости от тяжести возникших симптомов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ.** Информация о предостережении относительно применения препарата Нейромультивит водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует. **ФОРМА ВЫПУСКА:** раствор для внутримышечного введения. По 2 мл препарата в ампулу светозащитного стекла со светло-голубой точкой разлома и кольцом светло-голубого цвета. По 5 ампул в ПВХ-блистер, покрытый прозрачной пленкой; по 1, или 2, или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. **Для пациентов:** допускается хранение препарата при температуре не выше 25 °С в течение 14 дней. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпуск по рецепту.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

ООО «ВАЛЕАНТ», 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ФАСОВЩИК,

УПАКОВЩИК:

«Г.Л. Фарма ГмБХ», Арнетгассе 3, 1160 Вена, Австрия

Упаковщик (вторичная упаковка):

1. «Г.Л. Фарма ГмБХ», Индустриштрассе 1, 8502, Ланнах, Австрия

2. «Г.Л. Фарма ГмБХ», Арнетгассе 3, 1160, Вена, Австрия

КОМПАНИЯ, ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА:

«Г.Л. Фарма ГмБХ», Шлоссплатц 1, 8502, Ланнах, Австрия

Претензии потребителей направлять в ООО «ВАЛЕАНТ»:

115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, Россия

Тел./факс: +7 (495) 510-28-79

RUS-NEU-NMV-NON-09-2018-1296

Реклама



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»



FOUNDER AND PUBLISHER:
REMEDIIUM GROUP LLC

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Редакционная коллегия: Ксения Кириллова, Наталия Марченко,

Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova, Natalia Marchenko,

Irina Filippova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

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

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

Cover Author: Vladimir Tsesler ©

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

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 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 19 февраля 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019

Тел./факс: (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.ФС77-30814 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.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on February 19, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

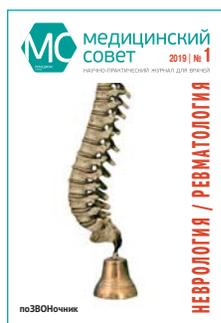
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC 

© MEDITSINSKIY SOVET, 2019

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»

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 веще-

ства – 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 panarina@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.



№1 2019

НОВОСТИ, ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ**КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ****Н.Н. КОБЕРСКАЯ, Н.А. КОВАЛЬЧУК**

Болезнь Альцгеймера с ранним дебютом

Н.В. ПИЗОВА

Безопасность терапии EGb 761® у коморбидных пациентов

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**Е.В. КОСТЕНКО, Л.В. ПЕТРОВА**

Патофизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА**Е.М. ЕВДОКИМОВА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА**

Хронобиологические особенности первичных головных болей и роль мелатонина в регуляции биологических ритмов

ТЕРАПИЯ БОЛИ**В.А. ПАРФЕНОВ**

Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью

Е.И. САС, В.Б. ГРИНЕВИЧ

Безопасность использования мелоксикама в клинической практике

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НС**А.А. БЕЛЯЕВ, О.В. КОТОВА, Е.С. АКАРАЧКОВА**

Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом

О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, Е.П. ЧЕРНОВОЛЕНКО

Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии

РЕВМАТОЛОГИЯ**Н.В. ЧИЧАСОВА**

Тофацинитиб: эффективность и безопасность при длительном применении

В.В. ЦУРКО, Т.Е. МОРОЗОВА, М.А. ГРОМОВА, К.М. КРЫХИВСКАЯ

Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии

О.А. ШАВЛОВСКАЯ

Биорегуляционные препараты в терапии остеоартроза

ДИССЕРТАНТ**Г.А. АЙРАПЕТОВ**

Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при заболеваниях и повреждениях крупных суставов

6

NEWS, DISCOVERIES AND EVENTS**COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA****Nadezhda N. KOBERSKAYA, Nadezhda A. KOVALCHUK**

Alzheimer's disease with an early debut

Natalia V. PISOVA

Safety of EGb 761® therapy in comorbid patients

10

19

CEREBROVASCULAR DISEASES**Elena V. KOSTENKO, Lyudmila V. PETROVA**

Pathophysiological features of chronic cerebrovascular diseases and possibilities of complex neuroprotective therapy

24

NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS**Elena M. EVDOKIMOVA, Mikhail G. POLUEKTOV, Guzyal R. TABEEVA**

Chronobiological features of primary headaches and the role of melatonin in the regulation of biological rhythms

33

PAIN THERAPY**Vladimir A. PARFENOV**

Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain

40

Evgeny I. SAS, Vladimir B. GRINEVICH

Safe use of meloxicam in clinical practice

46

PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISEASES**Anton A. BELYAEV, Olga V. COTOVA, Elena S. ACARACHKOVA**

Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients

52

Olga V. KURUSHINA, Alexander E. BARULIN, Elena P. CHERNOVOLENKO

Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy.

58

RHEUMATOLOGY**Natalia V. CHICHASOVA**

Tofacitinib: efficiency and safety in long-term use

64

Vladimir V. TSURKO, Tatyana E. MOROZOVA, Margarita A. GROMOVA, Kristina M. KRYKHIVSKAYA
Gout: objective, indications and adherence to urate-lowering therapy

72

Olga A. SHAVLOVSKAYA

Bioregulatory drugs in osteoarthritis management

76

DISSERTANT**Georgy A. AIRAPETOV**

Therapeutic potential of platelet-rich plasma in diseases and injuries of the large joints

84



РЕМЕДИУМ

ГРУППА

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



Реклама

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

Тел.: 8 495 780 3425 • remedium@remedium.ru • www.remedium.ru



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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ РФ

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. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, руководитель Лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ

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

Буралкина Н.А., д.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Вавина О.В., врач отделения патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, врач акушер-гинеколог высшей категории, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ 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, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Министерство науки и высшего образования РФ

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

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

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

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ ДПО 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

Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии

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

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Приходько А.М., врач родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директора по научно-координационной 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., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сметник А.А., к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркашева А.Г., к.м.н., научный сотрудник отдела научного планирования и аудита, врач отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика 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

Хашукова А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры акушерства и гинекологии

Хилькевич Е.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

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

Оренева С.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ

Явелов И.С., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НИИЦ ПМ МЗ РФ



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

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology of FMBA of Russia, Chief External Expert Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation
Alekseeva L.I., 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 M.B., 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 I.A., MD, Prof, Head of Department of Aesthetic Gynaecology and Rehabilitation, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction
Ashrafyan L.A., MD, Prof, Honoured Doctor of RF, Head of the Laboratory of Combined Methods for the Treatment of Gynaecological Diseases, the Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology FGBU MH RF
Bogachev V.Yu., 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 B.M., MD, Prof., Head of the Department of Polyclinic and Emergency Paediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Buralikina N.A., MD, obstetrician-gynaecologist of the highest category, senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia
Vavina O.V., physician of the Pathologic Pregnancy Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia
Garashchenko T.I., MD, Prof, Scientific and Clinical Centre of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, N.I. Pirogov Russian National Research Medical
Gasilina E.S., MD, Head of Paediatric Infection Department, Samara State Medical University of MH of RF
Goncharova O.V., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation
Durinyan E.R., PhD in medicine, associate professor, obstetrician-gynaecologist of the highest category, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia
Zakharova I.N., MD, Prof, Head of the Department of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics named G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the RF Ministry of Health
Ilyina N.I., MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Institute of Immunology State Scientific Center, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Chief Physician of the Clinic of the Institute
Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of Enterprise for Production of Bacterial and Viral Preparations FGUP of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Ministry of Education and Science of Russia
Kozachenko A.V., MD, lead researcher of Gynaecology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia
Kryukov A.I., MD, Prof., Federal Agency for Scientific Organizations Prof., Director of Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute GBUZ of Moscow Department of Health
Maev I.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State Medicine and Stomatology
Melnikova I.Yu., 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 G.A., Acad. of RAS, MD, Prof, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Endocrinology; Director of the Institute of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Centre FGBU of the RF Ministry of Health, Deputy Director for Science of the ERC
Minushkin O.N., MD, Prof., Head of the Department of Gastroenterology of the Educational Scientific Medical Centre (ESMC) of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (UDP RF)
Mkrtyumyan A.M., MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical University.
Nasonov E.L., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Rheumatology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Nikitina I.L., MD, Head of the Research Laboratory of Paediatric Endocrinology, V.A. Almazov North-Western Federal Medical Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, St. Petersburg.

Nikiforov V.S., MD, Prof., I.I. Mechnikov North-West State Medical University of the RF Ministry of Health
Nosulya E.V., MD, Prof., the Russian Medical Academy of Postgraduate Education GBOU DPO, Department of Otorhinolaryngology
Nedogoda S.V., MD, Prof., Head of the Department of Therapy and Endocrinology, the Volgograd State Medical University FUV
Parfenov V.A., MD, Prof., Head of the Department of Nervous Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Prilepenskaya V.N., MD, Prof., Honoured Worker of Science of RF, Deputy Director for Research, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia
Prikhodko A.M., physician of Maternity Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia
Rachin A.P., MD, Prof., Head of the Evolution Neurology Department and Neurophysiology, the Russian Scientific Centre for Medical Rehabilitation and Balneology FGBU of the Ministry of Health of RF
Rusakov I.G., MD, Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Oncology and Radiotherapy
Ryazantsev S.V., MD, Prof., Honoured Doctor of RF, 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 V.M., 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 V.F., Corr. Member of RAS, MD, Prof., Chief Research Scientist of Breast Cancer Research Department, FGBU 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 V.N., Acad. of RAS, MD, Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia
Smetnik A.A., PhD in medicine, researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia
Sukhikh G.T., Acad. of RAS, MD, Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Syrkasheva A.G., PhD in medicine, researcher of the Department of Scientific Planning and Audit, physician of the Department of Assisted Reproductive Technologies, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia
Taranushenko T.E., MD, Prof., Head of the Department of Paediatrics, Institute of Postgraduate Education, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Institute of Postgraduate Education
Khashukoeva A.Z., MD, N.I. Pirogov Russian Research Medical University, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology
Khilkevich E.G., MD, Lead Researcher, Department of General Surgery, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproduction, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Shestakova M.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Head of the Department of Endocrinology and Diabetology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Deputy Director for Research, Endocrinology Research Centre FGBU of RF Ministry of Health, Director of the Institute of Diabetes, ERC FGBU
Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, MD, Prof., Director General of V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Centre.
Yureneva S.V., PhD in medicine, Lead Researcher of the Gynaecological Endocrinology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology FGBU of the Ministry of Health of Russia
Yavelov I.S., MD, Prof., Lead Researcher of the Laboratory of Clinical Cardiology, Research Institute of Physical and Chemical Medicine

У ПАЦИЕНТОВ С АПНОЭ ВО СНЕ ПОВЫШЕН РИСК РАЗВИТИЯ ПОДАГРЫ

Ученые из Великобритании установили, что у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне с длительностью диагноза год и более риск развития подагры выше, чем у пациентов, не страдающих данным заболеванием. Исследователи проанализировали данные 15 879 пациентов в возрасте ≥ 18 лет, которым был диагностирован синдром обструктивного апноэ во сне в период с 1990 по 2010 г., и 63 296 участников контрольной группы. Наблюдения велись в среднем в течение 5,8 лет. Развитие подагры было зафиксировано у 4,9% пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне и у 2,6% пациентов, не страдающих данным заболеванием. Скорректированный относительный риск составил 1,42. Риск развития подагры среди пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне был наиболее высоким в течение двух лет с начала наблюдения (относительный риск 1,64) по сравнению с теми, кто не страдал данным заболеванием. Авторы исследования отмечают, что пациенты с синдромом обструктивного апноэ во сне, у которых прошло более года после постановки диагноза, продолжают находиться в группе повышенного риска развития подагры.



ВОЗРАСТ ПОЯВЛЕНИЯ МИГРЕНИ С АУРОЙ ВЛИЯЕТ НА РИСК ИНСУЛЬТА

Мигрень с аурой, которая начинается в возрасте старше 50 лет, связана с повышенным риском ишемического инсульта. Анализ данных 447 людей, страдающих мигренями с аурой, и 1 128 людей, страдающих мигренью без ауры, среди 11 592 участников исследования (пожилые мужчины и женщины, у которых наблюдались мигрени) показал, что у пациентов, страдающих мигренью с аурой, которая началась в возрасте 50 лет и старше, риск ишемического инсульта в два раза выше по сравнению с людьми, не страдающими головными болями. Наличие мигрени без ауры не связано с повышенным риском инсульта вне зависимости от возраста пациента, в котором она началась. В ходе ранее проведенного исследования было установлено, что мигрень с аурой связана с повышенным риском ишемического инсульта, но впоследствии было показано, что возникновение мигрени в возрасте до 50 лет не связано с данным риском. По мнению авторов исследования, полученные результаты имеют важное значение, поскольку большинство пациентов, которые испытывают мигрени, обеспокоены риском развития инсульта.



ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Специалисты сообщили о положительных результатах клинического исследования (КИ) II-фазы новой синтетической пептидной вакцины UB-311 против болезни Альцгеймера (БА), мишенью для которой является бета-амилоид. Участникам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования вводили экспериментальную вакцину по двум различным схемам в течение длительного времени; были достигнуты первичные конечные точки при 96% частоте иммунного ответа. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Полученные результаты КИ имеют большое значение, так как в настоящее время не существует активной вакцинации против бета-амилоида. Ожидается, что в ближайшем будущем на медицинских форумах будут представлены дополнительные данные, включая результаты анализа вторичных конечных точек. Участники завершившегося исследования будут включены в дополнительное долгосрочное исследование, в рамках которого они продолжат получать вакцину.



НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ АГЕНТ SEPHTIN1 ЗАМЕДЛЯЕТ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Исследователи полагают, что небольшая молекула Sephin1 может задержать потерю миелина и развитие рассеянного склероза. В ходе исследования, проведенного на мышинных моделях, ученые установили, что добавление Sephin1 к стандартной терапии рассеянного склероза с использованием бета-интерферона оказывает положительное воздействие, уменьшая демиелинизацию нервных волокон. Поскольку механизм действия Sephin1 отличается от традиционных видов иммуномодулирующей терапии, ученые полагают, что комбинированное лечение является перспективным. У животных, прошедших данный курс лечения, наблюдался более заметный регресс заболевания по сравнению с мышами, получавшими только Sephin1.



НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Австралийские ученые разработали препарат, значительно замедляющий развитие старческой деменции, болезни Паркинсона и бокового амиотрофического склероза (БАС). Исследования продолжались 15 лет.

Главный врач Центра исследования деменции в Мельбурне профессор Эшли Буш рассказала, что создание препарата является огромным прорывом в лечении заболеваний, которые связаны с критическим и необратимым нарушением деятельности нейронов. Подход, который уже показал свою высокую результативность в ходе клинических испытаний, позволит действительно замедлить развитие заболевания.

Исследователи заявили, что после шестимесячного курса терапии новым препаратом у 70% пациентов, которые участвовали в экспериментальном лечении, отмечалось стойкое и существенное замедление развития деменции и еще ряда заболеваний, связанных с гибелью нейронов. У некоторых пациентов применение препарата привело к восстановлению части утраченных двигательных функций и улучшению когнитивных функций.

Одной из главных целей исследования, по словам ученых, была попытка остановить прогрессирование БАС, который поражает людей в возрасте 30–35 лет и, как правило, приводит к летальному исходу в течение 3 лет после постановки диагноза.

Профессор Мельбурнского университета Пол Доннелли выразил надежду, что следующий этап клинических испытаний позволит совершить фундаментальный переворот в лечении этих заболеваний. Результаты второго этапа исследования препарата ожидаются к концу 2019 г.



Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 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 (α -липовой) 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 ампулы 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 α -lipoic acid: a meta-analysis II 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>





12/04/19

XIV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Научные руководители:

Ашот Мусаелович Мкртумян

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России,
Заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Нина Александровна Петунина

Доктор медицинских наук, профессор, Заведующая кафедрой
эндокринологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО
«Первый Московский государственный медицинский университет
им.И.М.Сеченова» Минздрава России

09.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36
здание Правительства Москвы
Малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

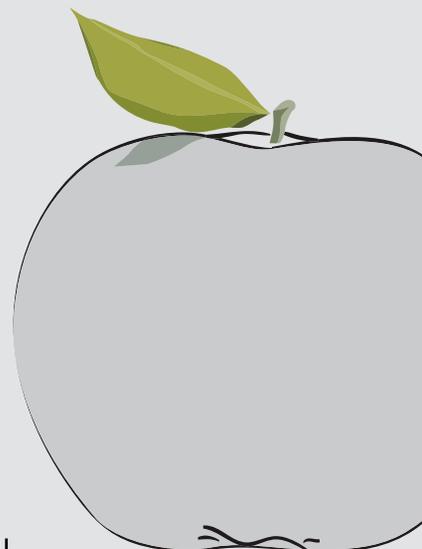
Москва, Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65

+7 495 699 81 84

www.medq.ru

info@medq.ru





VIII

(XXVI) НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

с международным участием
«Персонализированная медицина
и практическое здравоохранение»

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и патогенез эндокринных заболеваний
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике: вопросы медико-социальной реабилитации больных с эндокринными заболеваниями;
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач. Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику
5. Орфанные заболевания в России
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений у детей, подростков и взрослых. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета. Структурированные программы и трансляционные методы обучения самоконтролю СД
7. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
8. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и с сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток
9. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Коморбидный пациент
10. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов
11. Актуальные проблемы эндокринной хирургии: опухоли надпочечников, аденокортикальный рак, феохромоцитома и т.д. Эндокринная хирургия в детском возрасте
12. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема. Проблемы бариатрической хирургии, послеоперационный мониторинг больных
13. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний. Опухоли гипофиза и АКТГ-зависимый гиперкортицизм. Несахарный диабет и нарушения водно-электролитного обмена
14. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы
15. Остеопороз, остеопении и другие метаболические заболевания скелета: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения и профилактики, новые мишени терапии
16. Высокотехнологическая медицинская помощь в эндокринологии
17. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная аутоиммунная патология
18. Репродуктивное здоровье женщин и мужчин: от пубертата до мено- и андропазузы: передовые технологии в гинекологии и андрологии, антивозрастная медицина
19. Гипо- и гиперпаратиреоз, дефицит витамина D у детей и взрослых;
20. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии
21. Разработка и оптимизация стандартов и протоколов диагностики и лечения эндокринных заболеваний
22. Представление и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций
23. Проблемы лекарственных взаимодействий в практике врача-эндокринолога
24. Радионуклидная диагностика и терапия эндокринных заболеваний
25. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии дистанционного обучения
26. Междисциплинарная интеграция эндокринологов и врачей смежных специальностей
27. Онкоэндокринология и ядерная медицина

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

22–25 МАЯ 2019 ГОДА

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Москва, Ленинский пр-т, 32А, здание Российской академии наук

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

WWW.RAE-ORG.RU



Болезнь Альцгеймера с ранним дебютом

Н.Н. КОБЕРСКАЯ¹, Н.А. КОВАЛЬЧУК¹

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Информация об авторах:

Коберская Надежда Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет

имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (985) 222-02-63; e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru
Ковальчук Надежда Александровна – аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (916) 825-44-18

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрен клинический случай болезни Альцгеймера (БА) с ранним началом. На примере данного клинического случая показаны современные подходы к диагностике этой формы БА и ведению данной группы пациентов. Представляется целесообразным применение Акатинола мемантина у пациентов с ранним началом БА. Препарат характеризуется минимальным количеством побочных эффектов и ограниченным спектром противопоказаний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера с ранним началом, деменция, когнитивные нарушения, мемантин

Для цитирования: Коберская Н.Н., Ковальчук Н.А. Болезнь Альцгеймера с ранним дебютом. *Медицинский совет.* 2019; 1: 10-16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-10-16>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alzheimer's disease with an early debut

Nadezhda N. KOBERSKAYA¹, Nadezhda A. KOVALCHUK¹

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education « First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov » of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119021, Russia, Moscow, Rossolimo Street, 11, b. 1

Author credentials:

Koberskaya Nadezhda Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Medical Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named

after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (985) 222-02-63; e-mail: koberskaya_n_n@mail.ru
Kovalchuk Nadezhda Aleksandrovna – Postgraduate Student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the

Medical Faculty of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel: +7 (916) 825-44-18

ABSTRACT

The article reviews a clinical case of Alzheimer's disease (AD) with early onset. This case study shows current approaches to the diagnosis of this form of AD and the management of this group of patients. It is reasonable to use Acatinol memantin in patients with early onset of AD. The drug is characterized by a minimal number of side effects and a limited spectrum of contraindications.

Keywords: Alzheimer's disease, early onset Alzheimer's disease, dementia, cognitive impairment, memantin

For citing: For citing: Koberskaya N.N., Kovalchuk N.A. Alzheimer's disease with an early debut. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 10-16. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-10-16>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В 1906 году Алоиз Альцгеймер описал клинический случай развития деменции у достаточно молодой пациентки Auguste Deter (1850–1906). По-видимому, первые симптомы у нее появились в конце 4-го десятилетия жизни, до того как ей был поставлен диагноз деменции в возрасте 51 года. Клиническая картина заболевания включала потерю памяти, нарушение речи, психические и поведенческие расстройства, а при вскры-

тии, которое провел сам А. Альцгеймер, были обнаружены характерные нейропатологические маркеры: внеклеточные амилоидные бляшки и внутриклеточные тау-позитивные нейрофибриллярные включения. Первоначально, после представления врачебному сообществу А. Альцгеймером пациентки, термин *болезнь Альцгеймера (БА)* означал расстройство когнитивных функций у пациентов с ранним дебютом болезни в возрасте моложе 65 лет, а к БА

не относили пожилых пациентов со «старческой деменцией». В дальнейшем во всех возрастных группах выявлена сходная патоморфология, приводящая к снижению когнитивных способностей, поэтому к БА стали относить и более распространенную форму заболевания с поздним началом [1]. В последние годы основное внимание исследователей было сосредоточено на БА с поздним дебютом; однако БА с ранним началом (БАСРН) с дебютом в возрасте моложе 65 лет составляет не менее 5% всей БА.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с БАСРН.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Первичное обследование

Пациентка П.Ж.А. 53 лет на амбулаторном приеме в сопровождении мужа предъявляет жалобы на забывчивость: не помнит, что куда положила, часто переспрашивает о последних событиях (со слов супруга). В течение последнего года нарушился почерк, не может писать, считать, по причине чего не справляется со своими профессиональными обязанностями (работала приемщицей заказов и вела бухгалтерию семейной обувной мастерской). В течение последних 2 месяцев появились сложности в речи при формулировании предложений, из-за чего речь стала несвязанной, бедной, односложной. Фон настроения резко снижен, на приеме много плачет, сообщает, что мужа и свекровь раздражают ее проблемы и невозможность участия в семейном бизнесе. Сбор анамнеза затруднен из-за когнитивных нарушений, пациентка не помнит, какое учебное заведение оканчивала, не может сообщить сведений о своем детстве и юности. Имеет высшее образование, по специальности модельер-дизайнер (информация со слов родственников). У отца пациентки отмечались выраженные нарушения памяти после 70 лет, отец умер в 78 лет. Имеет двух взрослых сыновей и дочь, дети здоровы. В остальном анамнез без особенностей, хронические заболевания отрицает, у специалистов не наблюдалась.

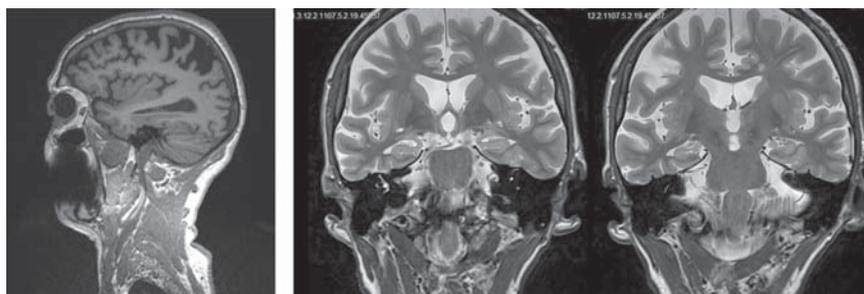
При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, отмечается амнестическая дезориентировка во времени и в месте. Опрятна, личную гигиену соблюдает, себя обслуживает. Соматический статус: астенического телосложения; кожные покровы чистые, сухие и теплые на ощупь; слизистые чистые, периферические лимфатические узлы без особенностей. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет; частота дыхания 16 в мин; артериальное давление 110/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 56 уд/мин, пульс ритмичный. Тоны сердца приглушены, патологических шумов нет. Перкуторные границы печени не изменены, живот при пальпации мягкий, безболезненный, стул регулярный, дизурии нет.

Черепно-мозговая иннервация интактна, за исключением наличия хоботкового рефлекса. Парезов нет. Мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, зоны вызывания обычные, патологических пирамидных знаков нет. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет с затруднением из-за

апраксии. В позе Ромберга устойчива. Походка без особенностей. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое исследование: отношение к обследованию положительное, в целом адекватна, стремится выполнять все предложенные задания, расстраивается при неудачах, про которые почти сразу забывает. Инструкции удерживает очень непродолжительное время. В беседе говорит мало, на вопросы отвечает односложно. Беглость речи снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 8 слов (норма более 12 слов), называние категориальных ассоциаций (животные) – 4 слова (норма более 12 слов). Понимание логико-грамматических, сравнительных конструкций и пространственных предлогов нарушено. Семантическая афазия. Чтение сохранено. Нарушение письма, не дописывает буквы, аграмматизмы, которые сохраняются при самостоятельном письме и письме под диктовку. Бостонский тест называния: 20 фонематических подсказок. Нарушение номинативной функции речи, амнестическая афазия. Выявляются модально-неспецифические нарушения памяти – тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение 7 слов (самостоятельно названо 3 слова, 4 слова названо с подсказкой), отсроченное воспроизведение 7 слов (самостоятельно названо 3 слова, 4 слова названо с подсказкой), при выполнении теста отмечается 5 посторонних вpletений (в норме посторонних вpletений не отмечается). Зрительная память по Бентону – 4 из 15 (норма 13–14). Кинестетический праксис в руках нарушен (затруднение при выполнении одно- и двуручных проб Хэда), конструктивная апраксия (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Нарушение динамического праксиса в пробе «кулак – ребро – ладонь», подсказка при выполнении пробы не эффективна. Отмечается зеркальность при выполнении проб. В графомоторной пробе выявляются перманентные персеверации. Ошибки при выполнении проб пациентка не осознает. Оральный, беспредметный, регуляторный праксис не нарушен. Простой предметный, лицевой гнозис сохранен. Выявляются выраженные зрительно-пространственные нарушения в тесте рисования часов – 4 балла (нарушена структура циферблата, часть цифр пропущена, часть цифр расположена за пределами циферблата, нет стрелок). По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 14 из 30 баллов, по шкале оценки лобной дисфункции – 10 из 18 баллов. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Грубые нарушения счета. Тест связи цифр (trail making test part A) – 421 секунда (выраженное замедление скорости психических процессов, норма до 47 сек). При оценке эмоционального статуса отмечаются признаки депрессии. Таким образом, по результатам нейропсихологического обследования ведущими являются выраженные модально-неспецифические нарушения мнестических функций (вплоть до амнестической дезориентировки), распад категориального строя мышления с невозможностью обобщения, признаки кинестетической, конструктивной и динамической апраксии, а также амнестической и семантической афазии, что характерно для первичных атрофи-

- **Рисунок 1.** МРТ головного мозга пациентки П.
- **Figure 1.** Patient P brain MRI



ческих процессов преимущественно теменно-височных отделов коры головного мозга. Когнитивные нарушения достигают деменции средней степени выраженности.

Данные инструментальных методов исследования. Общий анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы. Фолиевая кислота 9,9 нмоль/л (норма 6–39 нмоль/л).

Витамин В12 – 122 пмоль/л (норма 142–725 пмоль/л). Гормоны щитовидной железы, биохимический анализ крови в пределах нормы. Генетическое исследование ApoE4: аллелей, предрасполагающих к развитию болезни Альцгеймера, не обнаружено.

Электроэнцефалография: на фоне диффузных изменений электрической активности с замедлением базовой ритмической активности умеренно выраженные признаки дисфункции срединных неспецифических структур головного мозга.

Дуплексное сканирование: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов магистральных артерий головы со стенозированием устья правой подключичной артерии на 30%; S-образный изгиб обеих внутренних сонных артерий в дистальном отделе; деформация хода обеих позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков и в экстравертебральном отделе; гипоплазия левой внутренней сонной артерии.

ЭКГ: частота сердечных сокращений – 48 уд/мин, синусовая брадикардия, низкий вольтаж отведений от конечностей.

Консультация офтальмолога: миопия слабой степени.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (рис. 1). Исследование в стандартных последовательностях FSE и SE (в T1 и T2 взвешенном изображении), FLAIR, DWI, DTI, SWI, ASL, MPRAGE, интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система симметрична. Боковые желудочки и третий желудочек расширены. Контуры желудочков ровные. Мамилло-понтинное расстояние не снижено. Арахноидальные пространства конвексимальной поверхности мозга диффузно расширены. Атрофия вещества гиппокампов, продольная складчатость их головок выражена недостаточно, высота головок резко снижена. Дифференцировка вещества выражена недостаточно. Редукция объема тел гиппокампов. Мамиллярные тела малого объема, развернуты горизонтально. Выражена истонченность конвексимальной и перисильвиарной кортикальной пластинки, атрофия

предклинья. Атрофия червя и гемисфер мозжечка выражены в меньшей степени. Мозолистое тело грубо истончено на всем протяжении при относительной сохранности валика. SWI – отложение гемосидерина в пределах возрастного норматива. Патологические сосудистые структуры не выявлены. Единичные очаговые изменения белого вещества гемисфер большого мозга соответствуют микроангиопатии. Ликвородинамика компенсирована. Гипофиз

в турецком седле. Структура железы без очаговых изменений. Краниовертебральный переход сформирован нормально. Интракраниальная артериальная бесконтрастная МР-ангиография: правосторонняя задняя артериальная трифуркация (незамкнутый Виллизиев круг), сигнал от артериального потока диффузно ослаблен. МР-картина обеднена. Заключение: МР-картина может быть рассмотрена в рамках болезни Альцгеймера.

Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) головного мозга (рис. 2). Радиофармпрепарат (РФП): 18F-ФДГ, введено в/в 87 МБк, эффективная доза РФП 1,6 мЗв, аллергической реакции нет. На серии ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ головного мозга смещения срединных структур нет. Наружное ликворное пространство диффузно расширено, в височно-теменной области слева локальный участок атрофии коры с аметаболизмом ФДГ. Боковые желудочки симметричные, расширены, III желудочек до 9,5 мм. Отмечается незначительная асимметрия Сильвиевой щели, меньше справа. Отмечается асимметрия метаболической активности ФДГ в области коры височных долей (меньше слева), разница составляет 28%. Метаболическая активность в области коры теменных долей с разницей 28% (меньше слева). Метаболическая активность в области коры лобных долей с разницей 14,6% (меньше слева). Метаболическая активность в области коры затылочных долей с разницей 31% (меньше слева). В области передних отделов поясной борозды разница в метаболической активности составила 19% (меньше слева), в заднем отделе 20% (меньше слева). В области гиппокампов разница метаболической активности ФДГ составляет 8% (меньше слева). Заключение: по данным ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ отмечается снижение метаболической активности ФДГ в области коры правой теменно-височной области, затылочной доли, а также в области поясной извилины. ПЭТ/КТ-картина с 18 F-ФДГ может соответствовать нейродегенеративному заболеванию (картина характерна для болезни Альцгеймера).

На основании анамнеза, объективного осмотра, нейропсихологического тестирования и данных дополнительных инструментальных методов исследования у пациентки диагностирована болезнь Альцгеймера с ранним началом, деменция альцгеймеровского типа с выраженным амнестическим, афато-апрактическим синдромом умеренной степени выраженности. Сочетанное заболевание: недостаточность витамина В12.

Рекомендации. Антидементная терапия: Акатинол Мемантин по схеме: 1-я неделя – 5 мг утром 1 раз в день, 2-я неделя – 10 мг утром 1 раз в день, 3-я неделя – 15 мг утром 1 раз в день, с 4-й недели и постоянно – по 20 мг утром 1 раз в день. Коррекция дефицита витамина В12: цианкобаламин (Витамин В12) по 1000 мкг в/м через день в течение месяца, затем поддерживающая доза по 250 мкг в день. Курсовое введение церебролизина 20 мл на 200,0 мл физ. раствора в/в капельно №10. Коррекция эмоциональных нарушений: Эсциталопрам 10 мг/сут в течение 6 месяцев. Даны рекомендации по когнитивному тренингу.

Повторное обследование

На повторной консультации через шесть месяцев пациентка сообщила о значительном улучшении фона настроения, стала активнее, меньше устает, забывчивость сохраняется, при разговоре больше не плачет, улыбается. Со слов родственников, состояние не ухудшилось, память, речь, письмо без изменений. При повторном неврологическом осмотре сохраняется умеренный хоботковый рефлекс. Повторное нейропсихологическое исследование: беглость речи снижена: тест на называние литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 6 слов, называние категориальных ассоциаций (животные) – 2 слова. Сохраняются признаки семантической и амнестической афазии. Чтение доступно. Аграфия. Модально-неспецифические нарушения памяти несколько уменьшились за счет увеличения количества слов при непосредственном воспроизведении, количество слов при отсроченном воспроизведении не изменилось: тест на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение 10 слов (до лечения 7 слов) (самостоятельно названо 4 слова, 6 слов названо с подсказкой), отсроченное воспроизведение 7 слов (самостоятельно названо 3 слова, 4 слова названо с подсказкой), при выполнении теста отмечается 2 посторонних вpletения (до лечения – 5 вpletений). Зрительная память по Бентону – 4 из 15. Сохраняется нарушение кинестетического, конструк-

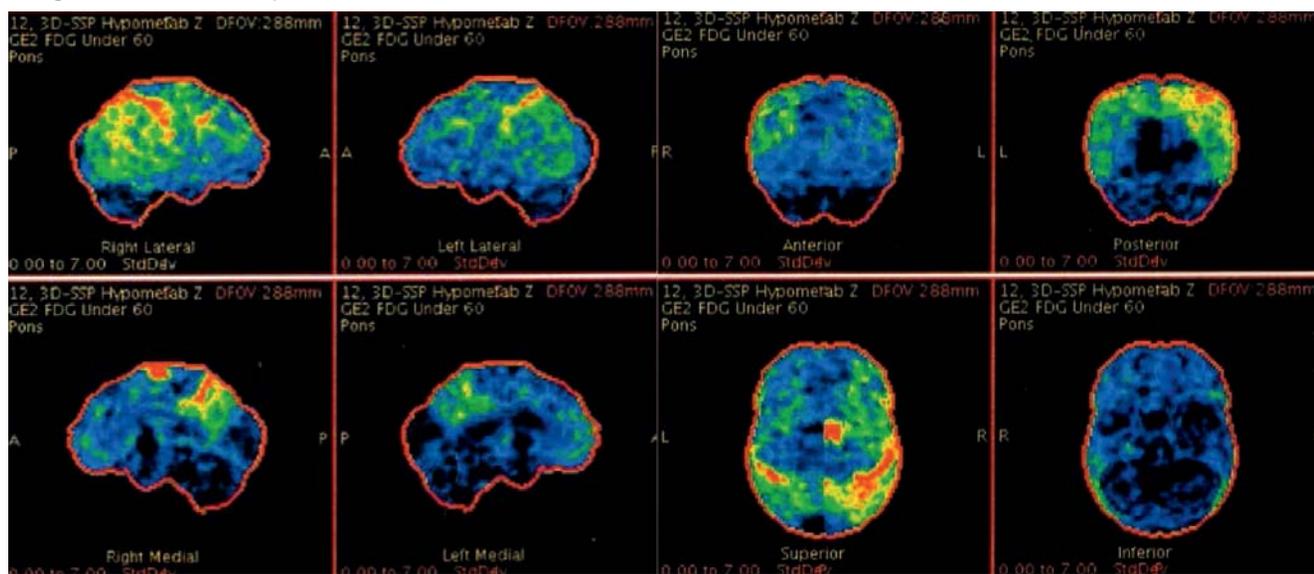
тивного и динамического праксиса. Сохраняются выраженные зрительно-пространственные нарушения в тесте рисования часов – 4 балла (без изменения). По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 13 баллов, по шкале оценки лобной дисфункции – 9 баллов. Сохраняется акалькулия. При исследовании эмоционального статуса – Корнельская шкала депрессии при деменции – 16 баллов, что свидетельствует о возможной депрессии. При тестировании по нейропсихиатрическому опроснику пациентка набрала 14 баллов из 144 (клинически значимой была апатия – 8 баллов), при дистрессе – 6 баллов. При повторном исследовании в анализе крови витамина В12 выявлена нормализация его показателей на фоне терапии.

На момент повторного обследования результаты нейропсихологического тестирования соответствуют деменции умеренной степени выраженности. Рекомендовано продолжить терапию Акатинолом Мемантином в суточной дозе 30 мг, добавить к лечению галантамин по схеме: 1-й месяц – 8 мг (капсулы ретард) утром 1 раз в день, со 2-го месяца – по 16 мг утром 1 раз в день длительно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлена пациентка среднего возраста с развивающимися когнитивными нарушениями, которые в течение 2–3 лет достигают выраженности умеренной деменции. У пациентки имеется отягощенный наследственный анамнез (у отца в более пожилом возрасте отмечались выраженные мнестические нарушения). Немногочисленные эпидемиологические исследования БАСРН показывают, что подавляющее большинство случаев не являются семейными, составляя около 4–6% от всей заболеваемости БА [2]. Эти показатели заболеваемости и распространенности БАСРН возрастают экспоненциально по мере того, как пациенты приближаются к 65-летнему возрасту [3]. О нейродегенеративной природе когнитив-

- **Рисунок 2.** ПЭТ/КТ головного мозга пациентки П.
- **Figure 2.** PET/CT of the patient P brain



Зоны гипометаболизма – аметаболизма синим – черным цветом.

ных нарушений пациентки свидетельствуют прежде всего нарушения памяти. Повышенная забывчивость – основная жалоба самой пациентки. Она подтверждается супругом, возникла исподволь, без видимой причины, вне связи с какими-либо иными событиями. Ни сама пациентка, ни ее родственники не могут точно определить давность нарушений памяти. Расстройства затрагивают кратковременную оперативную память (пациентка не помнит, что куда положила) и память на недавние события (со слов супруга, она постоянно переспрашивает). На момент осмотра у пациентки нарушена память и на отдаленные события (не помнит, какое учебное заведение оканчивала, какое у нее образование, кто она по специальности). Нарушения памяти при БА отличаются своей спецификой – «гиппокампальный тип» расстройств. Для выявления данных мнестических нарушений используется следующий прием. Пациентке дают для заучивания слова, которые она должна отнести к определенным семантическим категориям. В дальнейшем название категории используется в качестве подсказки при воспроизведении слов. Неэффективность подсказок с высокой степенью вероятности указывает на «гиппокампальный тип» нарушения памяти, присущий БА. Описанная методология лежит в основе теста «12 слов», который использовался у нашей пациентки. Результаты нейропсихологического тестирования говорят о неэффективности семантических подсказок: пациентка после интерферирующей паузы, несмотря на подсказки, не смогла вспомнить 5 из 12 слов.

В данном случае можно говорить о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств. Одновременно у пациентки в картине когнитивных нарушений значительное место занимают нарушения праксиса (кинестетического, конструктивного и кинетического), счета и нарушение письма, что по степени выраженности настолько значительно, что мешает профессиональной деятельности пациентки. Нарушения письма значительно прогрессируют со временем, в отличие от мнестического дефекта, который на фоне лечения относительно стабилен (рис. 3). Достаточно часто БАсРН представляет собой фенотипические варианты, которые отличаются от обычного представления о типичной БА, что может быть причиной поздней диагностики (в среднем диагноз устанавливается со средней задержкой в 1,6 года) [4]. Пациенты с БАсРН в среднем отличаются от пациентов с поздним дебютом БА по ряду клинических, нейропсихологических, нейровизуальных и нейропатологических показателей. Несколько исследований показали, что у пациентов с БАсРН отмечается более агрессивное клиническое течение [5, 6]. У нашей пациентки симптоматика также прогрессирует достаточно быстро (за 2–3 года когнитивный дефицит достиг стадии умеренной деменции). При БАсРН, по сравнению с БА с поздним дебютом, реже встречается дефицит памяти, пациенты с БАсРН отличаются более выраженными нарушениями внимания, исполнительных функций, идеомоторного праксиса и визуально-пространственных функций [7, 8]. У нашей пациентки имеющийся несомненный мнестический дефект отходит на второй план на фоне грубых нарушений праксиса, письма, счета и речи. Некоторые исследователи предполагают, что бипариетальный вариант с прогрессирую-

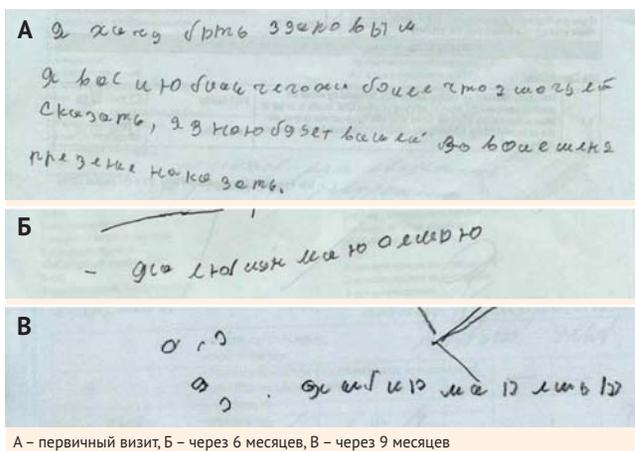
щей идеомоторной апраксией, а также зрительно-пространственными и другими нарушениями является распространенной формой БАсРН [9]. По всей видимости, данный клинический вариант наблюдается и у нашей пациентки. В литературе отмечается наличие поведенческого варианта, иногда он упоминается как «фронтальный вариант БА» [10]. У нашей пациентки выявляется дефицит регуляторных функций, но яркие поведенческие нарушения не отмечались.

У нашей пациентки при первичном визите отмечались отчетливые выраженные симптомы депрессии. Они достаточно распространены при БА и встречаются примерно у 20–30% пациентов с БА. Эпидемиологические исследования показали возможную связь между депрессией и БА. Тем не менее все еще остается спорным, являются ли депрессивные симптомы фактором риска развития БА, ранним симптомом нейродегенерации или реакцией на ранний когнитивный дефицит [11]. На фоне терапии антидепрессантами и Акатинолом Мемантином мы получили положительную динамику регресса эмоциональных нарушений.

На МРТ у пациентов с БАсРН чаще отмечается более выраженная теменная атрофия и менее выраженная атрофия гиппокампа по сравнению с пациентами с классической поздней формой БА [12, 13]. У нашей пациентки, наряду с атрофией теменно-височных отделов коры головного мозга, имеется выраженная атрофия вещества гиппокампов. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) у пациентов с БАсРН показывает более выраженное снижение метаболизма в теменной коре (больше слева) по сравнению с наличием двустороннего височного гипометаболизма при БА с поздним дебютом [14, 15]. У нашей пациентки при ПЭТ/КТ выявляется асимметричное снижение метаболизма, вплоть до его полного отсутствия в части отделов левой височно-теменной области, что вполне коррелирует с данными литературы.

Около 22–64% случаев БАсРН представляют собой неамнестические клинические варианты, которые отличаются от типичного амнестического варианта БА не только выраженностью нарушения памяти [16], но также снижением распространенности аполипептоина E (APOE),

● Рисунок 3. Динамика изменения письма пациентки П.
● Figure 3. Dynamics of change in the patient P writing



аллель $\epsilon 4$ [6], и относительной сохранностью гиппокампов [17]. У нашей пациентки при генетическом исследовании аллелей, предрасполагающих к развитию болезни Альцгеймера, не было обнаружено. Генетические изменения становятся все более важными в анализе и понимании БАсРН. В последнее время обнаружены новые генетические мутации, которые повышают вероятность развития БАсРН. Несмотря на аутосомно-доминантный характер наследования примерно у 14,2% людей с БАсРН, только 1,6% от общей численности пациентов с БАсРН являются носителями пресенилина 1, пресенилина 2 или гена белка-предшественника амилоида [18]. Эти три патогенные мутации, которые приводят к агрегации белка-предшественника амилоида, вызывают более типичную амнестическую форму БА. Тем не менее необходимо обследовать пациентов с БАсРН на наличие этих мутаций. Исследователи сообщали о мутации пресенилина 1 в анализе образца первой пациентки А. Альцгеймера [19]. Значительно повышает риск развития БА наличие аллеля АРОЕ $\epsilon 4$ (у нашей пациентки он не обнаружен). АРОЕ является регулятором метаболизма липопротеинов, которые связывают растворимый β -амилоид и влияют на его агрегацию. Выявлено, что наличие аллелей $\epsilon 4$ ускоряет отложение β -амилоида; наличие одного аллеля увеличивает риск развития БА в три раза, а наличие двух аллелей увеличивает риск развития БА в двенадцать раз [20]. Для типичной амнестической формы БА присутствие аллеля $\epsilon 4$ снижает возраст дебюта болезни [20], тогда как аллели $\epsilon 3$, как правило, обнаруживаются при различных фенотипах БАсРН, а аллели $\epsilon 2$ снижают риск или замедляют развитие БА. Другие редкие варианты, которые увеличивают риск развития БАсРН, встречаются в генах, включая SORL1 (родственный рецептору сортилина L) [21].

Пациентке после установления диагноза было начато лечение Акатинолом Мемантином. Селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин (Акатинол Мемантин) удовлетворяет всем критериям базисной терапии деменций. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, особенно в области неокортекса и гиппокампов. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению распознавания значимого импульса на фоне возрастания «уровня фонового шума», который вызывается активизацией постсинаптических рецепторов посторонней экзогенной стимуляцией. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [22]. Способность мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Было показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием β -амилоида, кроме того, мемантин уменьшает аномальное гиперфосфорилирование τ -протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного τ -протеина в цереброспинальной

жидкости [23]. Schmidt et al. показали, что на фоне приема мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа [24]. Наличие у Акатинола Мемантина нейропротективных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе даже умеренных когнитивных нарушений. По некоторым данным [25], при лечении Акатинолом Мемантином у пациентов с амнестическим вариантом УКР наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в цереброспинальной жидкости. Эффективность Акатинола мемантина при БА показана в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продолжительностью около 6 мес., в том числе 3 исследования проводились у больных с умеренной и тяжелой БА и 3 исследования – у пациентов с легкой и умеренной БА [26–29]. При выборе препарата, помимо эффективности, большое значение имеет безопасность терапии. Акатинол Мемантин обладает высоким профилем безопасности и переносимости по сравнению с другой группой базисных антидементных препаратов – ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Трехлетняя открытая фаза двух клинических испытаний Акатинола Мемантина у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией при БА показала, что на фоне длительной терапии происходит практически двукратное замедление нарастания когнитивных нарушений [30, 31]. В предыдущих публикациях было продемонстрировано, что длительное использование Акатинола Мемантина в лечении БА уменьшает количество нерастворимого β -амилоида и растворимых β -олигомеров на животных моделях БА [32]. Механизмы, с помощью которых Акатинол Мемантин снижает уровни β -амилоида в головном мозге, оценивались путем определения влияния мемантина на агрегацию β -амилоида с использованием просвечивающей электронной микроскопии. Акатинол Мемантин вызывал ингибирование агрегатов β -амилоида. Ингибирование продукции β -амилоида Акатинолом Мемантином происходило посредством регулирования внутриклеточной транскрипции белка-предшественника амилоида на поверхности клетки без изменения общего количества этого белка. Кроме того, Акатинол Мемантин ингибировал образование различных типов агрегатов β -амилоида, включая связанные с семейными мутациями БА, и расщеплял предварительно сформированные фибриллы β -амилоида [32]. Наша пациентка была переведена на комбинированную терапию Акатинолом Мемантином и ингибитором ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) – галантамином (Реминил, капсулы ретард). В ряде двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований была показана эффективность и безопасность комбинированной терапии Акатинолом Мемантином в сочетании с ИАХЭ у пациентов с БА умеренной и тяжелой деменции [27]. Согласно полученным данным, Акатинол Мемантин значительно уменьшал симптомы БА по всем исследуемым критериям: когнитивной деятельности, поведению, общему состоянию и функциональной активности. Полученные данные подтвердили, что комбинированная терапия ассоциируется с клинически значимым уменьшением прогрессирования БА в течение 24-недельного периода. У нашей пациентки мы добились

относительной стабилизации состояния на фоне медикаментозной терапии. Однако большое значение при ведении пациентов с когнитивными нарушениями имеют немедикаментозные методы лечения: образ жизни, где необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (пешие прогулки, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т. д.), социальные контакты (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями), вопросы питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете) и активная умственная деятельность, которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что, в свою очередь, обеспечивает

большие возможности компенсации и более медленное развитие когнитивных нарушений. Необходимо проведение беседы с родственниками пациента и с ним самим о данном заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения. Для сохранения когнитивных функций у пациентов с БА большое значение имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [33, 34].

Таким образом, адекватная базисная терапия основного заболевания и коррекция дефицитарных и эмоциональных расстройств в сочетании с немедикаментозными методами (когнитивный тренинг) у пациентки с БАСРН позволили добиться стабилизации достаточно быстро прогрессирующих когнитивных нарушений.



Получила/Received 09.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Terry R.D., Davies P. Dementia of the Alzheimer type. *Annu Rev Neurosci.* 1980;3:77–95.
2. Zhu X.C., Tan L., Wang H.F., et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of translational medicine.* 2015;3(3):38.
3. Lambert M.A., Bickel H., Prince M., et al. Estimating the burden of early onset dementia: systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol.* 2014;21(4):563–569.
4. van Vliet D., de Vugt M.E., Bakker C., et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med.* 2013;43(2):423–432.
5. Stanley K., Walker Z. Do patients with young onset Alzheimer's disease deteriorate faster than those with late onset Alzheimer's disease? A review of the literature. *International psychogeriatrics. IPA.* 2014; 26(12):1945–1953;
6. Smits L.L., Pijnenburg Y.A., van der Vlies A.E., et al. Early onset APOE E4-negative Alzheimer's disease patients show faster cognitive decline on non-memory domains. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2015.
7. Palasi A., Gutierrez-Iglesias B., Alegret M., et al. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol.* 2015;262(5):1238–1246.
8. Joubert S., Gour N., Guedj E., et al. Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex.* 2016;74:217–232.
9. Koedam E.L., Lauffer V., van der Vlies A.E., van der Flier W.M., Scheltens P., Pijnenburg Y.A. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1401–1408.
10. Ossenkoppele R., Pijnenburg Y.A., Perry D.C., et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015;138(Pt 9):2732–2749.
11. Tsuno N., Homma A. What is the association between depression and Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother.* 2009 Nov;9(11):1667–76.
12. Cho H., Jeon S., Kang S.J., et al. Longitudinal changes of cortical thickness in early-versus late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging.* 2013;34(7): 1921–e9.
13. Migliaccio R., Agosta F., Possin K.L., et al. Mapping the Progression of Atrophy in Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 46:351–364.
14. Chiaravalloti A., Koch G., Toniolo S., et al. Comparison between Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease Patients with Amnesic Presentation: CSF and (18) F-FDG PET Study. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra.* 2016;6(1):108–119.
15. Kaiser N.C., Melrose R.J., Liu C., et al. Neuropsychological and neuroimaging markers in early versus late-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012;27(7):520–529.
16. Palasi A., Gutierrez-Iglesias B., Alegret M., et al. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol.* 2015; 262:1238–1246.
17. Murray M.E., Graff-Radford N.R., Ross O.A., Petersen R.C., Duara R., Dickson D.W. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):785–796.
18. Jarmolowicz A.I., Chen H.Y., Panegyres P.K. The patterns of inheritance in early-onset dementia: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015;30(3):299–306.
19. Muller U., Winter P., Graeber M.B. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):129–130.
20. De Luca V., Orfei M.D., Gaudenzi S., Caltagirone C., Spalletta G. Inverse effect of the APOE epsilon4 allele in late- and early-onset Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Oct 29;266(7):599–606. Epub 2015 Dec 29.
21. Nicolas G., Charbonnier C., Wallon D., et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry.* 2016;21(6):831–836.
22. Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера: новые критерии диагностики и терапевтические аспекты в зависимости от стадии болезни. *Медицинский Совет.* 2017;10:18–24. [Koberskaya N.N. Alzheimer's disease: new diagnostic criteria and therapeutic aspects depending on the stage of the disease. *Medical Council [Meditsinskiy Sovet]*, 2017;10:18–24.] (in Russ).
23. Cummings J., Aisen P., DuBois B. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Cummings et al. Alzheimer's Research & Therapy.* 2016;8:39.
24. Schmidt R., Ropele S., Ebenbauer B. et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients. *Eur J Neurology.* 2007;14(1): 2526.
25. Коберская Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа. *Медицинский Совет.* 2015;5:40–45. [Koberskaya N.N. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of moderate cognitive amnesic-type disorders. *Medical Council [Meditsinskiy Sovet]*. 2015;5:40–45.] (in Russ).
26. Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N. et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:704–15.
27. Porsteinsson A., Grossberg G., Mintzer J., Olin J. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res.* 2008;5(1):83–89.
28. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., Schmitt F. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348:1333–41.
29. Reisberg B., Doody R., Stoffler A. et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 2006;63:49–54.
30. Tocco M., Resnick E.M., Graham S. et al. Cognitive effects of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a responder analysis. *Eur J Neurology.* 2007;14(1):1098.
31. Winblad B., Jones R., Wirth Y. et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24:20–7.
32. Ito K. et al. Memantine inhibits beta-amyloid aggregation and disassembles preformed beta-amyloid aggregates. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2017;493(1):158–163.
33. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. [Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive disorders. М.: Remedium, 2014.] (in Russ).
34. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет.* 2015;5:28–33. [Parfenov V.A. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Medical Council [Meditsinskiy Sovet]*. 2015;5:28–33.] (in Russ).

Акатинол.

Если дальше
не вяжется.

Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.

Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123112, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru



XV

Вейновские Чтения

15-я ежегодная конференция,
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

28 февраля - **2** марта
2019г. 2019г.



Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр.6

Приглашаем Вас на 15-ую Междисциплинарную конференцию с международным участием «Вейновские чтения», посвященную памяти выдающегося российского невролога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии СССР, профессора Александра Моисеевича Вейна.

Безопасность терапии EGb 761® у коморбидных пациентов

Н.В. ПИЗОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Информация об авторе:

Пизова Наталия Вячеславовна – д.м.н., профессор, кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные различных исследований о частоте хронических заболеваний и состояний среди взрослых, что является серьезной проблемой общественного здравоохранения сегодня. Освещена проблема коморбидности в условиях демографического старения населения. Представлены результаты недавно проведенных исследований по частоте развития побочных явлений в зависимости от количества принимаемых лекарственных препаратов. Показано, что в пожилом возрасте еще одной проблемой становится развитие когнитивных нарушений. Описаны результаты выявления когнитивных нарушений среди пациентов стационаров общего профиля. Представлены данные об эффективности применения препарата из стандартизованного экстракта листьев гинкго билоба EGb 761® для профилактики и лечения когнитивных расстройств. Рассмотрен вопрос воздействия препарата EGb 761® у коморбидных пациентов, принимающих антиагреганты и антикоагулянты, на коагуляционные свойства крови.

Ключевые слова: коморбидность, когнитивные нарушения, стандартизованный экстракт листьев гинкго билоба EGb 761®, Мемоплант

Для цитирования: Пизова Н.В. Безопасность терапии EGb 761® у коморбидных пациентов. *Медицинский совет.* 2019; 1: 19-23. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-19-23>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Safety of EGb 761® therapy in comorbid patients

Natalia V. PISOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 150000, Russia, Yaroslavl, 5, Revolutsionnaya St.

Author credentials:

Pizova Natalia Vyacheslavovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Department of Nervous Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (4852) 45-81-95; e-mail: pizova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

The article presents data from various studies on the incidence of chronic diseases and conditions among adults, which is a serious public health problem today. The problem of comorbidity in the conditions of demographic aging of the population is highlighted. The results of recent studies on the frequency of side effects depending on the number of drugs taken are presented. It is shown that in old age another problem is the development of cognitive impairment. The results of detection of cognitive disorders among patients of general hospitals are described. Data on the efficacy of the drug application from the standardized extract of ginkgo biloba leaves EGb 761® for prophylaxis and treatment of cognitive disorders are presented. The question of the effect of EGb 761® preparation on blood coagulation properties in comorbid patients taking antiagregants and anticoagulants was considered.

Keywords: comorbidity, cognitive disorders, standardized extract of ginkgo biloba leaves EGb 761®, Memoplant

For citing: PISOVA N.V. Safety of EGb 761® therapy in comorbid patients. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 19-23. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-19-23>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Высокая распространенность хронических заболеваний и состояний среди взрослых во всем мире все чаще признается в качестве серьезной проблемы общественного здравоохранения. В медицинской практике врачам часто приходится лечить больных с сочетанием нескольких заболеваний и синдромов.

С одной стороны, такие ситуации обусловлены широкой распространенностью основных хронических неинфекционных заболеваний и их тесными патогенетическими взаимосвязями. С другой стороны, сочетанная патология создает новую клиническую ситуацию, требующую учета ее особенностей при выборе лекарственных средств.

Проблема коморбидности (от *лат.* со – вместе, *morbus* – болезнь) становится особенно актуальной в условиях демографического старения населения. Доля людей в возрасте старше 65 лет в Европе быстро растет, и, по оценкам ученых, эта возрастная группа к 2060 г. будет составлять 29,5% от общей численности населения, увеличившись с 17,4% в 2010 г. [1]. Наибольшее количество людей старше 65 лет в Европе наблюдается в Германии и Италии, где их число удвоилось менее чем за 60 лет и превысило 21% в 2014 г. [2]. Одним из основных последствий старения населения является увеличение распространенности хронических заболеваний, поскольку известно, что возраст является немодифицируемым фактором риска для некоторых из этих расстройств [3–5]. Такие заболевания, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, хронические респираторные заболевания и психические расстройства, широко распространены: более 92% пожилых людей в США имеют по крайней мере одно заболевание, в то время как 77% – по крайней мере два [6]. В другом исследовании, включившем 840 319 пациентов старше 65 лет (359 289 мужчин и 481 030 женщин), которых консультировали врачи общей практики в период с января по декабрь 2014 г., было выявлено, что более 50% пациентов имели от одного до трех хронических заболеваний и около 25% – по меньшей мере четыре заболевания [7]. По данным российского исследования, основанного на материалах более 3 000 патолого-анатомических секций ($n = 3\ 239$) больных соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ года), частота коморбидности составляет 94,2% [8].

Еще одной проблемой здравоохранения, связанной со старением населения, является тот факт, что число людей с множественными хроническими заболеваниями увеличивается, что приводит к серьезным изменениям в использовании и стоимости медицинского обслуживания. В 2011 г. Lehnert T. и его коллеги проанализировали 35 исследований, изучающих эту взаимосвязь, и продемонстрировали, что растущее число пациентов с множественными хроническими заболеваниями связано с увеличением посещений врачей, госпитализаций и употребления большого количества лекарств [9]. Также показано, что увеличение числа сопутствующих заболеваний снижает качество жизни [10–14]. Риск побочных явлений оценивается в 13% при использовании 2 препаратов, но возрастает до 58% при использовании 5 препаратов и 82% при приеме 7 или более препаратов [15]. В одном из недавних исследований отмечено, что 27% пожилых пациентов сообщили о регулярном приеме 5 или более препаратов, причем 12% сообщили о нежелательных явлениях, требующих медицинской помощи, по сравнению с 5% пациентов, принимающих только 1–2 препарата [16]. В другом исследовании, где были включены 265 пациентов в возрасте 65 лет и старше, из которых женщины составляли 57%, среднее количество употребляемых лекарств составило $5,7 \pm 4,4$ [17].

Другим важным следствием множественных хронических заболеваний является то, что пациенты пользуются различными медицинскими услугами и имеют более высокий риск неоптимального качества медицинской помощи [18]. Наконец, люди с несколькими хроническими заболеваниями также представляют собой экономическую проблему, т. к. затраты, связанные с их лечением, особенно высоки [19].

В настоящее время отмечено, что у пожилых лиц хронические соматические заболевания нередко сочетаются с неврологическими заболеваниями. Чем старше население, тем больше вероятность наличия когнитивных расстройств. Так, при обследовании 1 469 пациентов старше 65 лет в 172 стационарных отделениях 33 больниц общего профиля было выявлено, что 40,0% из них имели как минимум легкое когнитивное нарушение. Распространенность деменции составила 18,4%. Легкая деменция присутствовала в 6,8%, умеренная деменция – у 6,6% и тяжелая деменция – у 5,0% участников. В этом исследовании показано, что два пожилых пациента из пяти в больницах общего профиля страдают от когнитивных нарушений [20].

Наиболее перспективным направлением профилактики и лечения когнитивных нарушений в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы, а также лекарственных препаратов, действующим веществом которых выступает стандартизированный экстракт листьев гинкго билоба EGb 761®. Одним из таких препаратов является Мемоплант, который содержит стандартизованный комплекс химических веществ, имеющих строго определенный стабильный состав. Экстракт гинкго билоба EGb 761® влияет на патогенетические механизмы, участвующие в формировании когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Он восстанавливает нарушенную функцию митохондрий, тем самым улучшая снабжение нейронной энергией, улучшает нарушенный нейрогенез гиппокампа и нейропластичность, ингибирует агрегацию и токсичность белка Аβ, снижает вязкость крови и усиливает микроперфузию [21–24]. Широко используемый и хорошо стандартизированный экстракт гинкго билоба EGb 761® содержит 24% флавоноидов и 6% терпенов [25]. Было показано, что эти соединения как по отдельности, так и в комбинации влияют на электрохимические, физиологические показатели, а также на показатели нервной и сосудистой систем организма человека и животных [26, 27]. Возможные механизмы действия включают вазодилататорные эффекты, опосредованные взаимодействием с эндотелиальными или гладкомышечными клетками, или ингибирование агрегации тромбоцитов, хотя последнее является сложным и противоречивым [25, 28–35].

К настоящему времени проведено большое число клинических исследований, в т. ч. рандомизированных, выполненных двойным слепым методом, плацебо-контролируемых, подтвердивших эффективность EGb 761® у больных с когнитивными нарушениями различного гене-

за. В одном из первых систематизированных обзоров было отмечено наличие большого числа положительных результатов проведенных исследований, свидетельствующих о достаточной эффективности применения EGb 761® с целью коррекции когнитивных нарушений [36].

Результаты подавляющего большинства проведенных исследований, посвященных изучению эффективности клинического применения EGb 761®, свидетельствуют о том, что препарат характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью, что позволяет принимать его на протяжении длительного времени без риска развития побочных эффектов. Это очень важно, поскольку в большинстве случаев больные получают данный препарат в амбулаторных условиях [37]. Многолетний опыт применения EGb 761® не позволил установить существенных взаимодействий с другими лекарственными средствами, что позволяет назначать его одновременно с ноотропными, психотропными, сосудорасширяющими и другими препаратами. Однако данные о влиянии на коагуляцию крови неоднозначны, т. к. были получены сообщения о случаях (часто с предоставлением недостаточной документации) спонтанного кровотечения после приема препаратов на основе гинкго. Первое сообщение, в котором описывался случай субдуральной гематомы, было получено в 1996 г., и до 2007 г. сообщалось о 21 случае спонтанного кровотечения [38]. Почти в трети случаев прием препаратов гинкго билоба осуществлялся в сочетании с антиагрегантами и антикоагулянтами [39].

Для дальнейшего изучения этого спорного вопроса было проведено исследование, цель которого заключалась в оценке потенциальных нежелательных эффектов одновременного применения аспирина и гинкго билоба на функцию тромбоцитов [40]. Влияние EGb 761® в дозе 300 мг/сут на показатели агрегации тромбоцитов сравнивалось с плацебо у взрослых, принимающих аспирин в дозе 325 мг/сут в 4-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах. Участниками были взрослые в возрасте 69 ± 10 лет с болезнью периферических артерий или с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сахарный диабет, гиперхолестеринемия или артериальная гипертензия. Показатели исхода включали анализ функции тромбоцитов (анализатор PFA-100) с использованием в качестве агониста АДФ ($n = 26$ плацебо; $n = 29$ гинкго), а также анализ агрегации тромбоцитов с использованием в качестве агонистов АДФ, адреналина, коллагена и ристоцетина ($n = 21$ плацебо; $n = 23$ гинкго). Пациенты вели ежедневные записи о появлении кровотечений или кровоподтеков. Клинически или статистически значимых различий между группами лечения EGb 761® или плацебо не выявлено как при анализе с помощью PFA-100, так и в отношении агрегации тромбоцитов. Кровотечения или кровоподтеки возникали одинаково редко в обеих группах исследования. По результатам данного исследования было сделано заключение, что у

МЕМОПЛАНТ 120 мг

EGb761®

**При умеренных
когнитивных нарушениях²**



- > Мемоплант способствует улучшению памяти и повышению концентрации внимания¹
- > Мемоплант положительно влияет на эмоциональные расстройства²
- > Мемоплант существенно улучшает качество жизни пациентов²
- > Мемоплант 120 мг 1-2 раза в день не менее 8 недель³.

Литература: 1. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel REffects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment Neuroscience & Medicine, 2011, 2, 48-56 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. Щукин и др. Возможности 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



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

Реклама

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

взрослых старшего возраста с болезнью периферических артерий или риском развития сердечно-сосудистых заболеваний относительно высокие дозы EGb 761® в комбинации с аспирином в дозе 325 мг/сут каждый день не имели клинические или статистически определяемого влияния на показатели системы коагуляции в течение 4 недель по сравнению с эффектом монотерапии аспирином [40]. Полученные результаты были сопоставимы с данными других исследований. Так, S. Kohler с соавт. на основании ранее проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования сообщили, что прием EGb 761® (Мемоплант) в дозе 240 мг/сут у 50 здоровых мужчин не имел существенного влияния ни на один из 29 различных показателей свертывания крови, морфологию тромбоцитов или время кровотечения [35].

В дальнейшем для оценки влияния гинкго билоба (EGb 761®) на различные показатели свертывания крови был проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований для оценки воздействия EGb 761® при монотерапии по сравнению с плацебо на риск развития кровотечения [41]. Включались исследования, соответствующие следующим критериям: рандомизированные контролируемые исследования у взрослых лиц; опубликованные на английском, немецком или французском языках; в которых производилось изучение стандартизированного EGb 761®, принимаемого перорально на протяжении более 1 недели; если первичные или вторичные исходы включали показатели, характеризующие гемостаз, с указанием доступных интерпретаций данных. Метаанализ включил 18 рандо-

мированных контролируемых исследований. В общей сложности были зарегистрированы 1 985 взрослых, получавших EGb 761® или плацебо; 87% были пациентами с деменцией, заболеванием периферических артерий или сахарным диабетом; 13% были здоровыми добровольцами. Были оценены следующие параметры гемостаза: кровоток, вязкость крови, агрегация тромбоцитов, вызванная аденозин-5'-дифосфатом (ADP), концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПВ). Метаанализ показал положительный эффект EGb 761® на перфузию крови, т. к. отмечалось снижение вязкости крови, но не было получено данных, свидетельствующих о каком-либо влиянии на показатели функции тромбоцитов (АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов) и коагуляцию (концентрация фибриногена, АЧТВ, ПВ). Анализ в подгруппах не показал статистически значимых различий в ПВ, но было продемонстрировано статистически значимое, но не значимое клинически уменьшение АЧТВ в подгруппах, получавших высокие дозы EGb 761® 240 мг в день или более в исследованиях, в которые были включены только пациенты (а не здоровые добровольцы) [41].

Таким образом, исходя из доступных данных, касающихся показателей гемостаза, препарат Мемоплант на основе стандартизированного сухого экстракта листьев гинкго билоба не вызывает увеличения риска кровотечения. С учетом вышеизложенных данных у коморбидных пациентов препарат EGb 761® (Мемоплант) целесообразно использовать для профилактики и лечения когнитивных нарушений как в монотерапии, так и в составе комплексного лечения.



Поступила/Received 07.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. European Commission. Active ageing. [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=1062>.
2. The World Bank. Population ages 65 and above (% of total) [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS>.
3. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May;97(18):1837–1847.
4. McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000 Sep;321(7261):624–628.
5. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047–1053.
6. National Council on Aging. Fact Sheet – healthy aging. [Accessed July 21 2015];2015 https://www.ncoa.org/wp-content/uploads/FactSheet_HealthyAging.pdf.
7. Jacob L., Breuer J., Kostev K. Prevalence of chronic diseases among older patients in German general practices. *Ger Med Sci*. 2016 Mar 3;14:Doc03.
8. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагност. М., 2008. [A.L. Vertkin, O.V. Zairatyants, E.I. Vovk Final diagnosis. M., 2008.] (In Russ).
9. Lehnert T., Heider D., Leicht H., Heinrich S., Corrieri S., Luppia M., Riedel-Heller S., König H.H. Review: health care utilization and costs of elderly persons with multiple chronic conditions. *Med Care Res Rev*. 2011 Aug;68(4):387–420.
10. Lankarani M.M., Assari S. Association between number of comorbid medical conditions and depression among individuals with diabetes; race and ethnic variations. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2015;14(56):8.
11. Assari S. Cross-county variation in additive effects of socio-economics, health behaviors, and comorbidities on subjective health of patients with diabetes. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2014;13(36):11.
12. Assari S., Lankarani M.M., Ahmadi K. Comorbidity influences multiple aspects of well-being of patients with ischemic heart disease. *Int. Cardiovasc. Res. J*. 2013;7(4): 118–123.
13. Baumeister H., Balke K., Harter M. Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients. *J. Clin. Epidemiol*. 2005;58:1090–1100.
14. Diederichs C., Berger K., Bartels D.B. The measurement of multiple chronic diseases – a systematic review on existing multimorbidity indices. *J. Gerontol*. 2010;66A(3):301–311.
15. Prybys K.M., Melville K.A., Hanna J.R. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice. Part I: overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep*. 2002;1:145–51.
16. Reason B., Turner M., Moses McKeag A., Tipper B., Webster G. The impact of polypharmacy on the health of Canadian seniors. *Fam Pract*. 2012;29(4):427–32.
17. Hu T., Dattani N.D., Cox K.A., Au B., Xu L., Melady D., Jaakkimainen L., Jain R., Charles J. Effect of comorbidities and medications on frequency of primary care visits among older patients. *Can Fam Physician*. 2017 Jan;63(1):45–50.
18. Vogeli C., Shields A.E., Lee T.A., Gibson T.B., Marder W.D., Weiss K.B., Blumenthal D. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med*. 2007 Dec;22 Suppl 3:391–395.
19. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med*. 2002 Nov;162(20):2269–2276.
20. Bickel H., Hendlmeier I., Heßler J.B., Junge M.N., Leonhardt-Achilles S., Weber J., Schäufele M. The Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment in Hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Nov 2;115(44):733–740.
21. Abdel-Kader R., Hauptmann S., Keil U., et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761®). *Pharmacol Res*. 2007;56(6):493–502.

22. Tchanchou F., Xu Y., Wu Y., Christen Y., Luo Y. EGb 761® enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2007;21(10):2400–2408.
23. Wu Y., Wu Z., Butko P., et al. Amyloid- β -induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761® and ginkgolides in transgenic *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci.* 2006;26(50):13102–13113.
24. Költringer P., Langsteiger W., Ober O. Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract EGb 761. *Clin Hemorheol.* 1995;15(4):649–656.
25. Mehlsen J., Drabaek H., Wiinberg N., Winther K. Effects of a Ginkgo biloba extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers. *Clin Physiol Fund Imaging.* 2002;22:375–378.
26. Diamond B.J., Shiflett S.C., Feiwel N., Matheis R.J., Noskin O., Richards J.A., Schoenberger N.E. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:663–678.
27. Liebgott T., Miollan M., Berchadsky Y., Drieu K., Culcasi M., Pietri S. Complementary cardioprotective effects of flavonoid metabolites and terpenoid constituents of Ginkgo biloba extract (EGb 761) during ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol.* 2000;95:368–377.
28. Akiba S., Kawauchi T., Oka T., Hashizume T., Sato T. Inhibitory effect of the leaf extract of Ginkgo biloba L on oxidative stress-induced platelet aggregation. *Biochem Mol Biol Int.* 1998;46:1243–1248.
29. Chung K.F., Dent G., McCusker M., Guinot P., Page C.P., Barnes P.J. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet.* 1987;1:248–251.
30. Guinot P., Caffrey E., Lambe R., Darragh A. Tanakan inhibits platelet activating-factor-induced platelet aggregation in healthy male volunteers. *Haemostasis.* 1989;19:219–223.
31. Kudolo G.B., Dorsey S., Blodgett J. Effect of the ingestion of Ginkgo biloba extract on platelet aggregation and urinary prostanoid excretion in healthy and type 2 diabetic subjects. *Thromb Res.* 2002;108:151–160.
32. Baf Dit Sollier C., Caplain H., Drouet L. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study. *Clin Lab Haematol.* 2003;25:251–253.
33. Braquet P. Cedemin, a Ginkgo biloba extract, should not be considered as a PAF antagonist [response]. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2138.
34. Koch E. Inhibition of platelet activating factor (PAR)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of Ginkgo biloba extracts. *Phytomedicine.* 2005;12:10–16.
35. Kohler S., Funk P., Weser M. Influence of a 7-day treatment with Ginkgo biloba special extract EGb 761 on bleeding time and coagulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2004;15:303–309.
36. Dos Santos-Neto L., de Vilhena Toledo M., Medeiros-Souza P., de Souza G. The use of herbal medicine in Alzheimer's disease—a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3:441–445.
37. Bohlken J. Anti-dementia preparations compared. *Der Allgemeinarzt.* 2003;19:1446–1448.
38. Rowin J., Lewis S.L. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology.* 1996;46:1775–6.
39. Bone K.M. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *Mol Nutr Food Res.* 2008;52:764–71.
40. Gardner C.D., Zehnder J.L., Rigby A.J., Nicholus J.R., Farquhar J.W. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2007;18:787–793.
41. Kellermann A.J., Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011 May;31(5):490–502.

Патофизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний И ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. КОСТЕНКО^{1,2}, Л.В. ПЕТРОВА¹

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»: 105120, Россия, г. Москва, Земляной вал, д. 53

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Костенко Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры неврологии, медицинской генетики и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий

научный сотрудник, заведующая филиалом №7 Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: + 7 (905) 768-58-56; e-mail: ekostenko58@mail.ru

Петрова Людмила Владимировна – к.м.н., заведующая отделением филиала №7 Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: + 7 (916) 394-07-42; e-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются принципы нейропротективной терапии как патофизиологически обоснованного направления при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ХЦВЗ). Представлен обзор исследований, доказывающих эффективность и высокий профиль безопасности мощного антиоксиданта идебенона (Нейромет), а также отечественного цитопротектора холина альфосцерата (Церепро®), влияющих на основные патофизиологические процессы ишемического каскада при ХЦВЗ. Подчеркнута роль рациональной мультимодальной фармакотерапии ХЦВЗ, которая позволяет обеспечить необходимой энергией процессы нейропротекции и нейропластичности клеток мозга

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная болезнь, ишемический каскад, нейроцитопротекция, нейропластичность, идебенон, холин альфосцерат, комплексная реабилитация, мультимодальная терапия, когнитивные функции

Для цитирования: Костенко Е.В., Петрова Л.В. Патофизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии. *Медицинский совет.* 2019; 1: 24-30. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-24-30>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiological features of chronic cerebrovascular diseases

AND POSSIBILITIES OF COMPLEX NEUROPROTECTIVE THERAPY

Elena V. KOSTENKO^{1,2}, Lyudmila V. PETROVA¹

¹ Moscow State Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Health Care Department»: 105120, Russia, Moscow, Zemlyanoy Val, 53

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Kostenko Elena Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Neurology, Medical Genetics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, a lead researcher,

Head of Branch 7 of Moscow Autonomous Healthcare Institution «Moscow State Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Health Care Department»; Tel.: + 7 (905) 768-58-56; e-mail: ekostenko58@mail.ru

Petrova Lyudmila Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of Branch 7 of Moscow Autonomous Healthcare Institution «Moscow Scientific and Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Health Care Department»; Tel.: + 7 (916) 394-07-42; e-mail: ludmila.v.petrova@yandex.ru

The article discusses the principles of neuroprotective therapy as a pathogenetically justified direction in chronic cerebrovascular diseases (CVD). The results of numerous clinical trials demonstrated efficacy, safety, a wide range of pharmacological effects and good tolerability of the powerful antioxidant Idebenone (Neyromet), as well as domestic cytoprotector, Choline alphosceratus of (Cerepro®), affecting the basic pathophysiological processes of the ischemic cascade at CVD. The role of rational multimodal pharmacotherapy of CVD, which provides the necessary energy for the processes of neuroprotection and neuroplasticity of brain cells, is emphasized.

Keywords: chronic cerebrovascular diseases (CVD), ischemic cascade, neurocytoprotection, neuroplasticity, idebenone, choline alphosceratus, comprehensive rehabilitation, multimodal therapy, complex rehabilitation, cognitive function

For citing: Kostenko E.V., Petrova L.V. Pathophysiological features of chronic cerebrovascular diseases and possibilities of complex neuroprotective therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 1: 24-30. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-24-30>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Хроническая цереброваскулярная болезнь (ХЦВБ), являющаяся ведущей причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации, представляет собой большую гетерогенную группу нозологий. Накопленные в настоящее время данные позволяют рассматривать ХЦВБ как группу патологических состояний, сопровождающихся хронической ишемией мозга, обусловленной редукцией мозгового кровообращения, с диффузным и лакунарным поражением головного мозга, повторными транзиторными ишемическими атаками (ТИА) и перенесенными инфарктами мозга [1].

Течение клинической картины ЦВБ может быть постепенно прогрессирующим, что вызвано постоянной и длительной цереброваскулярной недостаточностью, или иметь ступенеобразный характер с чередующимися периодами ухудшения, частичным регрессом и относительной стабилизацией в связи с повторяющимися эпизодами острого цереброваскулярного синдрома (ОЦВС). Понятие «ОЦВС» предложено в 2008 г. членами TIAregistr.org для ТИА в острой стадии для того, чтобы подчеркнуть важность незамедлительной оценки и начала лечения [2].

Отличительными признаками ХЦВБ являются постепенное развитие, нередко с длительным клинически «скрытым» периодом, и мультифокальность, диффузность поражения головного мозга. Прогрессирование симптоматики при ХЦВБ связано с кумуляцией ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге [3].

Клинические проявления ХЦВБ зависят от тяжести и распространенности процесса. Стадийность развития ХЦВБ определяет последовательное формирование клинико-неврологического симптомокомплекса, проявляющегося в различных сочетаниях цефалгического, вестибуло-атактического, пирамидного, экстрапирамидного, астенического синдромов, депрессивных расстройств и синдрома когнитивных нарушений [4].

На начальных этапах неврологические проявления характеризуются преимущественно субъективными расстройствами в виде жалоб на непостоянное чувство тяжести в голове, кратковременное головокружение, ощущение неустойчивости при ходьбе, нарушение сна, слабость, утомляемость, эмоциональную лабильность. Нарушения памяти носят в основном оперативный характер. В неврологическом статусе выявляется наличие рассеянной мелкоочаговой неврологической симптоматики,

которая недостаточна по своей выраженности для диагностики очерченного неврологического синдрома. При назначении адекватной терапии большинство симптомов поддается полной или частичной коррекции.

Нарастающие проявления ХЦВБ приводят к развитию II стадии, для которой характерен тот же набор жалоб, что и для первой стадии, но выраженных в большей степени: нарастают когнитивные и эмоциональные расстройства, значимо снижается работоспособность, развивается брадипсихия, возможны личностные изменения: обидчивость, эгоистичность, сужение круга интересов. Неврологические расстройства достигают синдромального значения (умеренные когнитивные нарушения, пирамидный, экстрапирамидный, псевдобульбарный или атактический синдромы). Возможно снижение профессиональной и социальной адаптации.

В дальнейшем (III стадия) происходит постепенное усугубление изменений, присущих II стадии, уменьшается объем жалоб в сочетании со снижением критики к своему состоянию. Когнитивные нарушения нарастают и достигают степени выраженных когнитивных нарушений, характерно сочетание нескольких неврологических синдромов, которые свидетельствуют о многоочаговом поражении головного мозга в виде пирамидной недостаточности, экстрапирамидной патологии, мозжечковых расстройств, псевдобульбарных симптомов, часто наблюдаются пароксизмальные состояния. Характерно снижение или утрата возможностей самообслуживания, больные нуждаются в постороннем уходе.

Характерным отличием третьей стадии от второй является наличие нескольких клинически выраженных синдромов и выраженных когнитивных нарушений со снижением бытовой, социальной и профессиональной адаптации.

Для всех стадий типично наличие астенического синдрома и эмоциональных нарушений. Астенический, тревожный, депрессивный синдромы выражаются снижением активности, неспособностью к длительному интеллектуальному и физическому напряжению, преобладанием депрессивного фона настроения.

Основными патогенетическими механизмами развития ХЦВЗ являются снижение кровотока, истощение механизмов церебральной ауторегуляции и нарушение микрогемодикуляции, неадекватность энергетических

ресурсов для обеспечения функционирования мозга, глутаматная эксайтотоксичность, что обуславливает гипоксию и гипоксемию тканей мозга. В условиях ацидоза происходит истощение энергетических ресурсов, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукция активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса. Мембранные фосфолипиды являются основным субстратом свободнорадикального окисления. Поэтому ткань мозга, особенно богатая ненасыщенными липидами, оказывается наиболее чувствительной к окислительному стрессу. Перекисное окисление липидов стремительно нарушает метаболизм нервных клеток с последующим истощением антиоксидантных систем и стимуляцией апоптоза [5].

Одним из универсальных механизмов патофизиологии ХЦВЗ принято считать нарушение клеточной энергетики, причина которого обусловлена высокой энергозависимостью нервной клетки. Дефицит энергообеспечения сопровождается активацией глутаматергической системы, что приводит к деполяризации клеточных мембран, активации глутаматных NMDA-рецепторов, вольтажзависимых кальциевых каналов и массивному поступлению ионов Са в клетку. Формируется неблагоприятный каскад патобиохимических процессов с лактоацидозом, активацией ферментов (каспаз, протеаз), повышением синтеза азота, развитием окислительного стресса, что инициирует аутолиз и апоптоз. Патологический каскад биохимических процессов при ХЦВЗ, вызывающий энергетический дефицит, сопровождается нарушениям ГАМК-зависимых процессов, снижением активности церебральных нейротрансмиттерных систем: нарушается ацетилхолинергическая трансмиссия, норадреналинергическая и дофаминергическая медиация [6].

С.Н. Иллариошкин предлагает рассматривать энергетическую недостаточность при ХЦВЗ как вторичную митохондриальную недостаточность с дефицитом клеточной энергетики, связанную с длительно существующим ограничением притока к мозгу кислорода и глюкозы. Патофизиологическая гетерогенность нарушения энергообеспечения нервной клетки зависит от нозологических различий формирования ХЦВЗ. Так, например, ХЦВЗ, наблюдающиеся на фоне гипертонической болезни, характеризуются развитием микроангиопатии (болезнь мелких сосудов), нарушением реологических свойств крови, что сопровождается ишемией глубоких отделов вещества мозга и нарушением синтеза АТФ [6].

Стратегия лечения хронической цереброваскулярной недостаточности предполагает в первую очередь воздействие на основной патологический процесс, базовые звенья которого – гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет. Адекватное сочетание антигипертензивных препаратов с диуретиками, статинами, противодиабетическими средствами позволяет в большинстве случаев стабилизировать трофическую дисрегуляцию нейронов и каскад последующих патобиохимических реакций [7].

С позиций современной реабилитологии к важной составляющей восстановительного процесса при ЦВБ

относят использование нейроцитопротекторов и средств, стимулирующих нейропластичность центральной нервной системы [8]. Поиск перспективных методов нейропротекции привел к применению антиоксидантов как специфических корректоров энергетического метаболизма мозга, действующих именно в условиях ишемии и гипоксии.

Одним из самых мощных и фармацевтически доступных антиоксидантов является идебенон (Нейромет), синтетический аналог коэнзима Q10 (CoQ10), липофильного носителя электронов и эндогенного антиоксиданта, обнаруженного во всех клеточных мембранах митохондрий. Конструктивным отличием идебенона от CoQ10 считается наличие дополнительной боковой цепи из 10 атомов углерода, что делает его менее липофильным. Однако растворимость идебенона в воде остается очень низкой, аналогичной материнскому соединению, а это ограничивает создание его парентеральных форм [11, 12].

Тем не менее боковая цепь идебенона, по-видимому, имеет идеальную длину для влияния на митохондриальную мембрану и лучшую проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) по сравнению с CoQ10 [13].

Как и другие антиоксиданты, идебенон способствует предотвращению окислительного фосфорилирования. При изучении влияния идебенона на астроглиальные клетки выявлена блокада ферментационного метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназой и липооксигеназой. Этим, вероятно, обусловлена потенциальная противоспалительная активность идебенона на уровне ЦНС [14].

При экспериментальном повреждении клеток коры головного мозга крыс идебенон предупреждает и образование активных форм кислорода в цитозоле и митохондриях, снижение содержания показателей окисления белков (в частности, белка-сульфгидрила) по сравнению с контролем [15].

Кроме того, идебенон осуществляет функцию переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрий, схожую с CoQ10, что подтверждается в исследованиях японских ученых на мозге собак. Хотя идебенон блокирует комплекс I (дегидрогеназу NADH), он действует как мощный противокислительный агент, являясь эффективным переносчиком электронов от комплекса II (дегидрогеназы сукцината) к комплексу III дыхательной цепи. Поскольку он блокирует митохондриальное перекисное окисление липидов, это можно интерпретировать как мембранопротективное действие препарата [16].

Другие исследования на животных также доказывают защитный эффект идебенона в отношении мембраны митохондрий. Применение идебенона у крыс с экспериментальной ишемией головного мозга ингибирует снижение концентрации ацетилхолина в области переднего мозга, предотвращает увеличение лактата и свободных жирных кислот и стимулирует выработку АТФ в коре головного мозга [17, 18]. Такие результаты подчеркивают нейропротективный эффект идебенона при ишемическом повреждении.

В экспериментах на животных было показано, что идебенон способствует улучшению памяти и обучаемо-

сти при ишемических повреждениях головного мозга. В недавнем исследовании на животных было обнаружено, что идебенон защищает клетки гиппокампа HT22 от гибели клеток, индуцированной глутаматом *in vitro* [19]. Назначение идебенона крысам стимулирует увеличение концентрации фактора роста нерва, мРНК и активность холинэстеразы в поврежденных базальных отделах переднего мозга. Улучшается выполнение поведенческих тестов, прохождение водного лабиринта и пассивного избегания задачи [20, 21].

Доклинические исследования показали, что идебенон вызывает нейропротекцию в отношении β -амилоида, подавляет нейротоксичность как *in vitro*, так и *in vivo* [22]. Крысы, получившие внутривенную инфузию β -амилоида, продемонстрировали значительное улучшение памяти и поведения после перорального приема идебенона и альфа-токоферола по сравнению с крысами, не получавшими данные препараты.

Исследования последних лет подчеркивают позитивное влияние идебенона на модуляцию уровней сывороточного сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), оксида азота (NO) [23]. Продемонстрированы инсулин-сенситизирующий и цитопротекторный, мощный обезболивающий и противовоспалительный эффекты идебенона в экспериментах на животных [10, 24, 25].

Суммируя все вышесказанное, основные свойства идебенона (Нейромет) как нейроцитопротектора следующие:

- активация дыхательного пути митохондрий;
- антиоксидантное действие;
- ингибирование процессов апоптоза;
- стимуляция выработки нейротрофических факторов;
- центральный противовоспалительный эффект;
- модулирующий эффект в отношении ряда центральных нейротрансмиттеров: ацетилхолина, серотонина, дофамина.

Учитывая механизм действия, в настоящее время рассматриваются вопросы о введении идебенона в стандарты лечения нейродегенеративных расстройств и заболеваний, проявляющих митохондриальную этиологию [26–30].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что митохондриальные дисфункции играют значительную роль в патофизиологических процессах наиболее распространенного нейродегенеративного расстройства – болезни Альцгеймера (БА) [31].

Клинические исследования показали нейропротекторные эффекты идебенона у пациентов с БА по шкале оценки БА (ADAS) [32]. Однако не удалось уменьшить когнитивное снижение, связанное с БА, в более крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [33].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 450 пациентов с БА рандомизированно выделены три группы больных. Пациенты 1-й группы получали плацебо в течение 12 мес. с последующим назначением идебенона 90 мг три раза в день в течение еще 12 мес. Второй группе больных назначался идебенон в дозе 90 мг три раза в день в течение 24 мес. Третья группа принимала идебенон в дозе

120 мг три раза в день в течение 24 мес. Значимые дозозависимые улучшения наблюдались при оценке клинического статуса и психоневрологических тестов во 2-й и 3-й группе пациентов по сравнению с плацебо. Эти улучшения прослеживались на протяжении двухлетнего исследования [34].

Из 300 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при БА часть больных получала идебенон 30 мг три раза в день, другая – по 90 мг три раза в день в течение 6 мес. Статистически значимое улучшение отмечено у всех пациентов по общему баллу шкалы оценки БА (ADAS-total) и в одном когнитивном параметре (ADAS-cog). При этом наблюдался лучший ответ по трем клиническим тестам (клинического глобального ответа, ADAS-cog и некогнитивные результаты) у пациентов, принимавших идебенон 90 мг три раза в день [35].

Эффективен идебенон при мультиинфарктной деменции, что подтверждено результатами многоцентровых исследований, проведенных в Италии [36]. По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 108 пациентов с мультиинфарктной деменцией, было показано статистически значимое улучшение в когнитивной сфере, а также уменьшение выраженности поведенческих расстройств после курса терапии. Препарат назначался в суточной дозе 90 мг, продолжительность лечения составила 120 дней. Сходные результаты были получены другими авторами.

Недавние исследования предоставили больше информации касательно возможного терапевтического использования идебенона для лечения или профилактики ХЦВБ путем улучшения митохондриальных дисфункций в эндотелиальных клетках [37]. Так, у 9 пациентов с ХЦВБ, получавших идебенон в дозе 90 мг ежедневно, были проконтролированы электроэнцефалограммы и клинические симптомы. Включение в схему реабилитации идебенона улучшило ЭЭГ и клинические симптомы (головная боль, головокружение, общая слабость) у данных больных.

При ХЦВБ различной степени выраженности проведение курса лечения идебенонем в дозе 90 мг/сут уже через 2 мес. лечения привело к улучшению когнитивных функций по шкалам, оценивающим как немедленное, так и отсроченное воспроизведение. После 3-месячного курса терапии идебенонем были выявлены положительные изменения в эмоционально-волевой сфере [38].

Действие препарата развивается постепенно. С первых дней приема идебенон проявляет антиастеническое, психостимулирующее и антидепрессивное действие; нейротрофическое действие – через 3–4 нед. регулярно приема.

Препарат демонстрирует высокую степень безопасности и хорошую переносимость [39–41]. Безопасность и переносимость идебенона были сопоставимы с плацебо в ходе двухлетнего исследования с использованием дозы до 360 мг в день [39].

Исследование эффективности и безопасности идебенона проводилось у 200 пациентов с БА, получавших 90 либо 270 мг идебенона в день на протяжении 6 мес.

Значимых побочных явлений или изменений жизненно важных показателей, ЭКГ и клинико-лабораторных показателей отмечено не было [40].

В ряде исследований *in vitro* обнаружено влияние идебенона на агрегацию тромбоцитов путем подавления активности фосфолипазы. В связи с этим Barkworth et al. изучали влияние идебенона в суточной дозе 300 мг в день на протяжении 35 дней у 10 здоровых волонтеров-мужчин на лабораторные показатели крови и мочи. Значимых отклонений от нормы выявлено не было [41].

Такой легкий дезагрегационный эффект может рассматриваться как положительный фактор в комплексной терапии ХЦВБ. Тем не менее предлагается осторожное использования идебенона у пациентов, получающих антитромботическую терапию или с перенесенным геморрагическим инсультом в анамнезе.

Важной особенностью применения идебенона (Нейромет) является возможность одновременного назначения и других препаратов, способствующих поддержанию функций ЦНС. Сложность и многокомпонентность механизмов нарушений мозгового метаболизма при ХЦВБ обуславливают необходимость комплексной медикаментозной терапии с использованием средств нейротрофического, нейроцитопротекторного действия и активирующих процессы нейропластичности [7].

Этим требованиям отвечают препараты с центральным холиномиметическим действием, к примеру холина альфосцерат (Церепро®). Участвуя в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипида), холина альфосцерат улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов (мембраностабилизирующее действие) 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. Вследствие этого считается, что холина альфосцерат (Церепро®) непосредственно связан с восстановлением пластичности клеточных мембран [42–44].

Результаты экспериментальных исследований демонстрируют ряд свойств холина альфосцерата, препятствующих нейродегенеративному поражению головного мозга. На модели спонтанно гипертензивных крыс было установлено, что препарат замедляет процессы астроглиоза, предупреждает разрушение фосфорилированных нейрофиламентов, тем самым предупреждая гибель нейронов [45].

Нейропротективные эффекты холина альфосцерата отчасти могут быть обусловлены синтезом под его воздействием некоторых гормонов, в частности гормона роста [46].

Препарат оказывает нейропротективное действие, активирующее влияние на структуры головного мозга, улучшает познавательные функции, внимание, запоминание и воспроизведение информации, а также повышает устойчивость центральной нервной системы. Многоцентровыми исследованиями доказана высокая эффек-

тивность препаратов холина альфосцерата при астенических и эмоционально-волевых расстройствах (снижение уровня тревоги и депрессии), когнитивных нарушениях различного генеза.

Огромный интерес представляют результаты применения холина альфосцерата при хронических формах цереброваскулярной патологии, сопровождающихся когнитивными нарушениями различной степени и выраженности. Эти исследования подтвердили эффективность препарата у больных с когнитивными нарушениями различного генеза (сосудистые, БА) и различной степени выраженности (вплоть до деменции). Холина альфосцерат оказывал статистически значимое положительное влияние на интеллектуально-мнестические расстройства [47–51]. Как показали результаты исследования, на фоне лечения улучшались память, ориентация и способность к усвоению новой информации, повышались общительность и уровень самооценки, что свидетельствовало о его благоприятном влиянии на интегральный показатель качества жизни. Наибольший эффект холина альфосцерата достигался при назначении дозы 1 200 мг/сут с продолжительностью курса лечения от 30 дней до 2 мес. Прием препарата оказывал выраженный положительный эффект на различные показатели памяти, внимания, умственной работоспособности, астенический синдром у пожилых людей вне зависимости от нозологической принадлежности когнитивных нарушений [43].

Результаты проведенных многочисленных исследований свидетельствуют о хорошей переносимости холина альфосцерата; побочные эффекты отмечались редко. Как правило, проявлялись чувством дискомфорта со стороны пищеварительного тракта и беспокойством.

Таким образом, включение в терапевтическую схему реабилитации пациентов с ХЦВБ комбинации препаратов холина альфосцерата (Церепро®) и идебенона (Нейромет) патогенетически обосновано. Механизмы действия и фармакологические свойства холина альфосцерата и идебенона дополняют друг друга с точки зрения влияния как на когнитивные функции, так и на астенический и психоэмоциональные симптомокомплексы при ХЦВБ.

Поскольку действие препаратов развивается постепенно, курс лечения должен составлять не менее 1,5–2 мес. с последующим перерывом. Целесообразно ступенчатое применение холина альфосцерата (Церепро®). Предпочтительно начинать терапию с парентеральной формы в дозе 1 000 мг/сут курсом 10–15 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1200 мг/сут на протяжении 2 мес. Одновременно назначается идебенон (Нейромет) 30–45 мг 2–3 раза в сутки курсом 1,5–2 мес. Так как холина альфосцерат и идебенон обладают психоактивирующим действием, рекомендован последний прием препаратов не позже 17 ч.

В 2003 г. А.И. Федин сформулировал принцип мультимодальной терапии в неврологии, обоснованный мультифакторностью этиопатогенеза многих неврологических заболеваний. Основные эффекты мультимодальной фармакотерапии при ХЦВБ включают мембраностабилизиру-

ющее действие, потенцирование адекватной клеточной энергетики мозга, коррекцию нейротрансмиттерной дисфункции, улучшение церебральной гемодинамики и реологических свойств крови.

Совместное назначение холина альфосцерата (Церепро®) и идебенона (Нейромет) можно рассматривать как рациональную мультимодальную фармакотерапию ХЦВЗ, которая позволяет обеспечить необходимой

энергией процессы нейропротекции и нейропластичности клеток мозга. Синергизм между компонентами данной комбинации, обусловленный их действием на разные звенья патогенеза, должен способствовать потенцированию терапевтического эффекта и, возможно, сокращению длительности лечения больных с цереброваскулярными заболеваниями.



Поступила/Received 11.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Федин А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга. *Consilium medicum*. 2016;18(2):8-12. [Fedin A.I. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):8-12.] (In Russ).
- Johnston S.C., Nquyen-Huynh M.N., Schwarz M.E. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol*. 2008;60:301-303.
- Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997. [Vereshchagin N.V. et al. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. М., 1997.] (In Russ).
- Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002. [Nikiforov A.S., Kononov A.N., Gusev E.I. Clinical neurology. М.: Medicine, 2002.] (In Russ).
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Cerebral ischemia. М.: Medicine, 2001.] (In Russ).
- Иллариошкин С.Н. Нарушения клеточной энергетики при заболеваниях нервной системы. *Нервные болезни*. 2012;1:34-38. [Illarioshkin S.N. Cellular energy dysfunction in nervous system diseases. *Nervnye Bolezni*. 2012;1:34-38.] (In Russ).
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта. *Consilium medicum (специальный выпуск «Неврология»)*. 2003;18-25. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Platonova I.A. Treatment of ischemic stroke. *Consilium Medicum (Spetsvypusk Nevrologiyi)*. 2003:18-25.] (In Russ).
- Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. *Consilium Medicum*. 2016;13:9-13. [Ivanov G.E. Medical rehabilitation in Russia. Development prospects. *Consilium Medicum*. 2016;13: 9-13.] (In Russ).
- Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Жданова С.В. Коррекция свободнорадикального окисления у больных с расстройствами мозгового кровообращения. *Трудный пациент*. 2010;8(6-7):26-33. [Kamchatnov P.R., Mikhailova N.A., Zhdanova S.V. Correction of free-radical oxidation in patients with cerebral circulation disorders. *Trudny Patsient*. 2010;8(6-7):26-33.] (In Russ).
- Montenegro L., Turnaturi R., Parenti C., Pasquinnuci L. Idebenone: Novel Strategies to Improve Its Systemic and Local Efficacy. *Nanomaterials (Basel)*. 2018 Feb 5;8(2). pii: E87. doi: 10.3390/nano8020087.
- Рачин А.П., Аверченкова А.А. Идебенон (Нобен) – от теории к практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011;5:81-84. [Rachin A.P., Averchenkova A.A. Idebenon (Noben): from theory to practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii*. 2011;5:81-84.] (In Russ).
- Meier T., Buys G. Idebenone: An emerging therapy for Friedreich ataxia. *J. Neurol*. 2009;256:25-30.
- El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol. Genet. Metab*. 2017;122:1-9.
- Erb M., Hoffmann-Enger B., Deppe H., Soeberdt M., Haefeli R.H., Rummey C., Feurer A., Gueven N. Features of idebenone and related short-chain quinones that rescue ATP levels under conditions of impaired mitochondrial complex I. *PLoS ONE*. 2012;7:e36153.
- Civenni G., Bezzi P., Trotti D., et al. Inhibitory effect of the neuroprotective agent idebenone and arachidonic acid metabolism in astrocytes. *Eur J Pharmacol*. 1999;370:161-167.
- Cardoso S.M., Pereira C., Oliveira C.R. The protective effect of vitamin E, idebenone and reduced glutathione on free radical mediated injury in rat brain synaptosomes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;246:703-710.
- Jaber S., Polster B.M. Idebenone and Neuroprotection: Antioxidant, Pro-oxidant, or Electron Carrier? *J. Bioenerg. Biomembr*. 2015;47:111-118.
- Kakihana M., Yamazaki N., Nagaoka A. Effects of idebenone on the levels of acetylcholine, choline, free fatty acids, and energy metabolites in the brains of rats with cerebral ischemia. *Arch Gerontol Geriatr*. 1989;8:247-256.
- Kakihana M., Yamazaki N., Nagaoka A. Effects of idebenone (CV-2619) on the concentrations of acetylcholine and choline in various brain regions of rats with cerebral ischemia. *Jpn J Pharmacol*. 1984;36:357-365.
- Fiebiger S.M., Bros H., Grobosch T., Janssen A., Chanvillard C., Paul F., Dörr J., Millward J., Infante-Duarte C. The antioxidant idebenone fails to prevent or attenuate chronic experimental auto-immune encephalomyelitis in the mouse. *J. Neuroimmunol*. 2013;262:66-71.
- Nabeshima T., Nitta A., Fujii K., et al. Oral administration of NGF synthesis stimulators recovers

ЦЕРЕПРО®
НЕЙРОПРОТЕКТОР С КОМПЛЕКСНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ¹

veropharm
Церепро®
Холина альфосцерат
Капсулы 400 мг, № 14, № 28, № 56
Ампулы 250 мг/мл, № 3, № 5

- УЛУЧШЕНИЕ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ²
- ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПОВСЕДНЕВНОЙ АКТИВНОСТИ³
- СНИЖЕНИЕ РИСКА ИНВАЛИДИЗАЦИИ³

На правах рекламы. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т. п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата «Церепро®».

Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Церепро® вы можете найти на сайте: <https://products.veropharm.ru/>

1. В. В. Афанасьев. Фармакология и клиническое применение холинотропных средств. ИПИ Искусство России 2011.
2. A. Mizalogo I., U. Volpicelli. Нейротропный подход к лечению мультиинфарктной деменции с использованием холина альфосцерата. Международный неврологический журнал № 3(85), 2014.
3. П.В. Стаховская, С.А. Румянцева, Е.В. Солина и соавт. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиции доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования). Фарматека № 8, 2011, стр. 60-66.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Церепро®.
5. Средняя цена ампул среди МНН холина альфосцерата 400 мг в сравнении с Глиатилином, данные MedRx.ru 06.2018.

АО «ВЕРОФАРМ», 107023, Россия, г. Москва, Барабаный пер., д. 3. Тел.: (495) 792-53-30, факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru, www.veropharm.ru, VERCER180665 от 13.09.2018.

НОВАЯ ЭКОНОМИЧНАЯ УПАКОВКА* — В 2 РАЗА МЕНЬШЕ УПАКОВОК НА КУРС* И ДО 50 % ВЫГОДНЕЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ⁵

- reduced brain NGF content in aged rats and cognitive dysfunction in basal-forebrain-lesioned rats. *Gerontology*. 1994;40:546-556.
22. Nitta A., Hasegawa T., Nabeshima T. Oral administration of idebenone, a stimulator of NGF synthesis, recovers reduced NGF content in aged rat brain. *Neurosci Lett*. 1993;163:219-222.
 23. Yamada K., Tanaka T., Han D., et al. Protective effects of idebenone and alpha-tocopherol on beta-amyloid-(142)-induced learning and memory deficits in rats: implication of oxidative stress in beta-amyloid-induced neurotoxicity in vivo. *Eur J Neurosci*. 1999;11:83-90.
 24. Fadda L.M., Hagar H., Mohamed A.M., Ali H.M. Quercetin and Idebenone Ameliorate Oxidative Stress, Inflammation, DNA damage, and Apoptosis Induced by Titanium Dioxide Nanoparticles in Rat Liver. *Dose Response*. 2018 Dec 9;16(4):1559325818812188.
 25. Lauro F., Ilari S., Giacotti L.A., Ventura C.A., Morabito C., Gliozzi M., Malafoglia V., Palma E., Paolino D., Mollace V., Muscoli C. Pharmacological effect of a new idebenone formulation in a model of carrageenan-induced inflammatory pain. *Pharmacol Res*. 2016 Sep;111:767-773. doi: 10.1016/j.phrs.2016.07.043.
 26. Tomilov A., Allen S., Hui C.K., Bettaieb A., Cortopassi G. Idebenone is a cytoprotective insulin sensitizer whose mechanism is Shc inhibition. *Pharmacol Res*. 2018 Nov;137:89-103. doi: 10.1016/j.phrs.2018.09.024.
 27. Zhang Z.W., Xu X.C., Liu T., Yuan S. Mitochondrion-permeable antioxidants to treat ROS-burst-mediated acute diseases. *Oxidative Med. Cell. Longev*. 2016;2016:6859523.
 28. Parkinson M.H., Schulz J.B., Giunti P. Co-enzyme Q10 and idebenone use in Friedreich's ataxia. *J Neurochem*. 2013;1:125-141.
 29. Strawser C., Schadt K., Hauser L., McCormick A., Wells M., Larkindale J., Lin H., Lynch D.R. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: The present state. *Expert Rev Neurother*. 2017;17:895-907.
 30. Strawser C.J., Schadt K.A., Lynch D.R. Therapeutic approaches for the treatment of Friedreich's ataxia. *Expert Rev Neurother*. 2014;14:949-957.
 31. El-Hattab A.W., Zarante A.M., Almannai M., Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol. Genet. Metab*. 2017;122:1-9.
 32. Kumar A., Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions. *Front. Pharmacol*. 2015;6:206.
 33. Gutzmann H., Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: Update on a 2-year double-blind multicentre study. In *Alzheimer's Disease - From Basic Research to Clinical Applications*; Springer: Vienna, Austria, 1998; 54:301-310.
 34. Thal L.J., Grundman M., Berg J., Ernstrom K., Margolin R., Pfeiffer E., Weiner M.F., Zamrini E., Thomas R.G. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003;61:1498-1502.
 35. Gutzmann H., Kuhl K.P., Hadler D. et al. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:12-18.
 36. Hashimoto K. Idebenone. In: Evidence-based dementia practice. Eds. N. Qizilbash et al. Oxford: Blackwell Sciences. 2002:530-535.
 37. Дамулин И.В. Применение идебенона (нобена) в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;11:66-71. [Damulin I.V. Use of idebenone (noben) in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006; 11: 66-71.] (In Russ).
 38. Lin P., Liu J., Ren M., Ji K., Li L., Zhang B., Gong Y., Yan C. Idebenone protects against oxidized low density lipoprotein induced mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells via GSK3 β /catenin signalling pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2015;465:548-555.
 39. Nakano T., Miyasaka M., Mori K., et al. Effects of idebenone on electroencephalograms of patients with cerebrovascular disorders. *Arch Gerontol Geriatr*. 1989;8:355-366.
 40. Gutzmann H., Hadler D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm*. 1998;54:S301-S310.
 41. Weyer G., Babej-Dolle R.M., Hadler D. et al. A controlled study of two doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*. 1997;36:73-82.
 42. Bergamasco B., Scarzella L., La Commare P. Idebenone, a new drug in the treatment of cognitive impairment in patients with dementia of the Alzheimer type. *Funct Neurol*. 1994;9:161-168.
 43. Батышева Т.Т., Зайцев К.А., Камчатнов П.Р., Бойко А.Н. и соавт. Эффективность применения альфосцерата холина (глиатилин) при легких когнитивных нарушениях сосудистого генеза. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. В помощь практическому врачу*. 2011;9/2:41-45. [Batysheva T.T., Zaitsev K.A., Kamchatnov P.R., Boyko A.N., et al. Efficacy of choline alfoscerate (gliatilin) in patients mild cognitive impairment of vascular genesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova. V Pomosch Prakticheskomu Vrachu*. 2011;9/2:41-45.] (In Russ).
 44. 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.
 45. Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glycerolphosphorylcholine) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(10):1070-1079.
 46. Tayebati S., Di Tullio M., Tomassoni D., Amenta F. Neuroprotective effect of treatment with galantamine and choline alfoscerate on brain microanatomy in spontaneously hypertensive rats. *J Neurol Sci*. 2009;15;283(1-2):187-194.
 47. Ceda G. GH responses to GHRH in old subjects and in patients with senile dementia of the Alzheimer's type: the effects of an acetylcholine precursor. *Advances in the Biosciences*. 1993;87:425-428.
 48. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(16):2041-2055.
 49. Parnetti L., Abate G., Bartorelli L. et al. Multicentre study of l-alpha glyceryl-phosphorylcholine vs. ST200 among patients with probable senile dementia of Alzheimer's type. *Drugs Aging*. 1993;3:159-164.
 50. Батышева Т.Т., Нестерова О.С., Отческая О.В. и др. Применение Церетона у больных с умеренными когнитивными расстройствами сосудистого генеза. *Трудный пациент*. 2009;4-5:10-2. [Batysheva T.T., Nesterova O.S., Otcheskaya O.V., et al. Use of Cereton in patients with mild cognitive impairment of vascular origin. *Trudny Patsient*. 2009;4-5:10-2.] (In Russ).
 51. Шавловская О.А. Опыт применения препарата Церетон® (холин альфосцерат) в клинической практике. *РМЖ*. 2011;9:557. [Shavlovskaya O.A. Experience of using Cereton® (choline alfoscerat) in clinical practice. *RMJ*. 2011;9:557.] (In Russ).

14-15 марта
2019 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

XI Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2019

«ОТ ТРАДИЦИЙ К ВЫСОКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ»

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



**XV ЮБИЛЕЙНЫЙ
ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ 2019

**13-14 МАРТА 2019 ГОДА,
Г. МОСКВА**

**ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 ФЕВРАЛЯ 2019 Г.**

WWW.GIPERTONIK.RU

Хронобиологические особенности первичных головных болей

И РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ

Е.М. ЕВДОКИМОВА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11

Информация об авторах:

Евдокимова Елена Михайловна – врач-невролог, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел. +7 (903) 150-52-74; e-mail: chernoalnm@inbox.ru

Полуэктот Михаил Гурьевич – доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел. +7 (926) 525 89-44; e-mail: polouekt@mail.ru

Табеева Гюзья Рафкатовна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел. +7 (916) 990-31-01; e-mail: grtabeeva@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Периодичность рассматривается как ключевой признак течения некоторых форм первичных головных болей (ПГБ). Одними из наиболее ярких представителей является гипническая и кластерная головная боль, что и предопределило их название. Клинические наблюдения демонстрируют четкий циркадианный суточный и сезонный паттерн пучковой головной боли и приступов мигрени. В соответствии с современными представлениями феномен периодичности болевых эпизодов ряда форм первичных головных болей связывают с дисфункцией супрахиазматного ядра гипоталамуса, являющегося главным пейсмекером биологических ритмов – «эндогенными часами». Связь ПГБ с хронопатологией подтверждается и нарушением секреции мелатонина, обнаруженной при мигрени и пучковой головной боли. Применение препаратов мелатонина при этих формах ПГБ оказывается эффективным.

Ключевые слова: первичные головные боли, мигрень, кластерная головная боль, головная боль напряжения, мелатонин, биологические ритмы, хронобиология

Для цитирования: Евдокимова Е.М., Полуэктот М.Г., Табеева Г.Р. Хронобиологические особенности первичных головных болей и роль мелатонина в регуляции биологических ритмов. *Медицинский совет*. 2019; 1: 33-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-33-38>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronobiological features of primary headaches

AND THE ROLE OF MELATONIN IN THE REGULATION OF BIOLOGICAL RHYTHMS

Elena M. EVDOKIMOVA, Mikhail G. POLUEKTOV, Gyuzyal R. TABEEVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 11, Rossolimo St., Moscow, 119021

Author credentials:

Evdokimova Elena Mikhailovna – neurologist, postgraduate student, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (903) 150-52-74; e-mail: chernoalnm@inbox.ru

Poluektov Mikhail Guryevich – neurologist, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (926) 52589-44; e-mail: polouekt@mail.ru

Tabeyeva Gyuzyal Rafkatovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery at the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (916) 990-31-01; e-mail: grtabeeva@gmail.com

Frequency is considered as a key sign of the course of some forms of primary headaches (PH). One of the most prominent representatives is the hypnic and cluster headache, which predetermined their name. Clinical observations demonstrate a clear circadian rhythm and seasonal pattern of cluster headache (CH) and migraine (M) attacks. In accordance with modern concepts, the phenomenon of the periodicity of painful episodes of a number of forms of primary headaches is associated with dysfunction of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus, the main pacemaker of biological rhythms. The connection of PH with chronopathology is confirmed by revealing the disturbances of melatonin secretion in CH and M. Melatonin has proven to be effective in treatment of these PH.

Keywords: primary headaches, migraine, cluster headache, tension type headache, melatonin, biological rhythms, chronobiology

For citing: Evdokimova E.M., Poluektov M.G., Tabeeva G.R. Chronobiological features of primary headaches and the role of melatonin in the regulation of biological rhythms. *Meditinsky Sovet*. 2019; 1: 33-38. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-33-38>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Все живое на нашей планете несет отпечаток ритмического рисунка событий и физиологических процессов. В сложной системе биоритмов: от коротких, на молекулярном уровне, с периодом в несколько секунд, до глобальных, связанных с годовыми изменениями солнечной активности, – живет и человек. Большинство живых организмов имеют автономно регулируемые комплексы эндогенных временных программ, которые синхронизированы с 24-часовым циклом смены света и темноты. Эти внутренние эндогенные ритмы называются циркадианными ритмами (от *лат.* *circa* – около и *diās* – день) и запускаются механизмами, которые метафорически называют биологическими часами. Со второй половины XX в. наблюдается возрастающий интерес к исследованиям в области хронобиологии. Термин «хронобиология» (от *греч.* *chronos* – время и *bios* – жизнь) предложен в 1959 г. F. Halberg для обозначения эффектов времени на живые системы [1]. Практически хронобиология предполагает исследование закономерностей биологических ритмов и роль биологических часов [2]. Существует несколько ритмов с более высокой и более низкой частотой, чем циркадианные, они, соответственно, называются ультрадианные и инфрадианные. Ультрадианные ритмы – краткие ритмы, такие как 90-минутный цикл REM-фазы сна или трехчасовой цикл продуцирования гормона роста. Инфрадианные – более долгосрочные, продолжительные ритмы, наиболее ярким представителем которых является менструальный цикл. Для обозначения ритмов, которые синхронны с ритмами среды, употребляют термины «циркадиальный» (околоприливной), «циркалунарный» (окололунный), «циркааннуальный» (окологодовой) [3]. Биологический ритм представляет собой один из важнейших инструментов исследования фактора времени в деятельности живых систем и их временной организации. Периодическим колебаниям в организме человека подвергается большинство физиологических процессов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НЕКОТОРЫХ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ТЕЧЕНИЯ

Основываясь на клинических наблюдениях и исследованиях временного распределения приступов, многие

ученые склонны рассматривать ряд первичных головных болей как заболевания, фундаментальной характеристикой которых является периодичность. Одним из наиболее ярких представителей таких болей является гипническая, или будильниковая, головная боль (ГГП), характеризующаяся возникновением приступов диффузной ГБ исключительно через 2–6 часов после засыпания и всегда пробуждающая пациента от ночного сна. Подобные приступы никогда не возникают во время бодрствования; в 10% случаев ГГБ развивается во время эпизодов дневного сна [4].

Периодичность клинического течения является самой примечательной характеристикой пучковой (кластерной) головной боли (ПГБ), что и предопределило ее название. Кластерной ее называют в связи с закономерной сменой болевых периодов и ремиссией, которые отмечают 96–98% больных. Приступы (атаки) – единичные эпизоды чрезвычайно интенсивной головной боли одностороннего характера, формирующиеся в «пучок» («кластерный период»), в течение которого у пациента возникают множественные повторные болевые приступы. Каждый кластерный период сменяется последующей ремиссией – периодом, свободным от приступов боли.

Циркадианное (околосуточное) распределение приступов ГБ в период кластерного периода имеет очевидную закономерную связь с характеристиками ночного сна. Ночные атаки, как и при ГГБ, являются облигатными для этой формы цефалгии. Ночные приступы пробуждают пациентов ото сна чаще всего между 1 и 2 часами, преимущественно через 1,5–2 часа после засыпания. Этот период соответствует фазе сна с быстрым движением глаз (быстрый сон) [5]. Последние клинические наблюдения и полисомнографические данные указывают, что некоторая категория пациентов с ПГБ могут испытывать приступы головной боли в обе фазы сна (медленноволновый и быстрый сон) одинаково [6]. Предполагают, что пусковым фактором ночных атак ПГБ и ГГБ могут являться нарушения дыхания во сне, а именно сонные апноэ, сопровождающиеся десатурацией (снижением насыщения крови кислородом ниже 94%) [7, 8].

Суточным вариациям распределения атак кластерной боли посвящено несколько исследований. M. Barloese с

соавт. [9] был проведен анализ 226 приступов ГБ в кластерный период. Авторы пришли к выводу, что 82% атак имели четкий циркадианный паттерн увеличения частоты в 2:00 ч, при этом суточные вариации приступов кластерной боли в периоды 09:00, 12:00 и 18:00 ч были минимальными. Это клиническое наблюдение было подтверждено в исследовании T. Rozen и R. Fishman [10], в котором значительное увеличение частоты атак ПГБ приходилось на ночные часы, а эквивалентное снижение соответствовало промежуткам 08:00, 11:00 и 17:00 ч в течение дня. В исследовании, построенном на анализе данных дневников пациентов с ПГБ, проживающих в зоне Арктического пояса, с фиксацией времени возникновения атак в течение дня за 12-месячный период было показано, что 59% приступов имели четкий циркадианный тренд периодичности и происходили в промежутке между 24:00 и 04:00 ч [11]. В другом небольшом исследовании, проведенном в Италии, регистрировались приступы у 180 пациентов в течение 12 месяцев. Наиболее четкий суточный тренд с закономерным учащением приступов отмечался в 14 ч [12]. Противоречивость полученных некоторых данных, вероятно, свидетельствует о том, что на циркадианную периодичность заболевания разнонаправлено могут влиять социокультуральные факторы и экзогенные ритмические процессы, характерные для того или иного региона [13, 14].

Существуют многочисленные клинические наблюдения, оценивающие сезонное (цирканнуальное) распределение приступов ПГБ. Замечено, что кластерные периоды имеют временную связь с датами с наиболее длинной и, наоборот, короткой продолжительностью светового дня и с днями высокого солнцестояния [15]. В цитируемом исследовании L. Kudrow [15] при оценке 892 кластерных атак было обнаружено значительное учащение приступов в июле и январе, которые регистрировались непосредственно через 7–10 дней после наступления дней зимнего или летнего солнцестояния. Согласно ретроспективному исследованию T. Rozen и R. Fishman на материале 1 134 наблюдений наибольшее количество обращений с кластерной ГБ отмечалось в апреле и октябре [10]. H. Ofte с соавт. провели исследование в популяции жителей Арктического пояса с фиксацией времени возникновения атак за 12-месячный период [11]. Кроме циркадианной закономерности, ими также было обнаружено значительное учащение приступов в весенние и летние периоды. В исследовании датских исследователей M. Barloese и N. Lund (2014 г.) оценка течения 226 атак ПГБ в зависимости от продолжительности светового дня и чувствительности к воздействию солнечного света не выявила четкой цирканнуальной периодичности, однако в период с мая по сентябрь кластеры ПГБ были минимальны [9].

В соответствии с современными представлениями феномен периодичности болевых эпизодов ПГБ связывают с дисфункцией супрахиазмального ядра гипоталамуса. Это образование является главным пейсмейкером биологических ритмов – «внутренними часами». Патогенетическая роль дисфункции гипоталамической области при

этом заболевании подтверждается многими фактами: периодичностью возникновения в течение суток и сезонным течением ПГБ, тесной связью болевых приступов с фазами ночного сна, характерным изменением поведения пациентов во время атаки, эффективностью препаратов лития в предотвращении приступов, а также ролью нарушения циркадианных ритмов в провокации болевых периодов [13, 14].

Основываясь на клинических наблюдениях и исследованиях, большинство авторов несклонны рассматривать головную боль напряжения (ГБН) как заболевание с фундаментальной характеристикой четкого временного распределения приступов. Известно, что основными клиническими характеристиками ГБН является умеренная, двусторонняя, непугсирующая, сжимающая по типу обруча или каски ГБ. Временной характер ГБ связан, как правило, с пробуждением, может присутствовать на протяжении всего дня, то усиливаясь, то ослабевая. При отвлечении внимания или положительных эмоциях боль может ослабевать и даже полностью исчезнуть, затем возвратиться вновь. Среди основных провокаторов (триггеров) ГБН выделяют длительное статическое напряжение, обусловленное вынужденным положением шеи и головы, эмоциональный стресс, который, в свою очередь, вызывает усиление мышечного спазма и неукоснительно может спровоцировать очередной приступ ГБ во второй половине дня [16, 17]. Однако при формировании хронической формы ГБН можно отметить некоторые закономерности ее периодического течения. В связи с этими клиническими наблюдениями было высказано предположение, что гипоталамическая дисфункция может играть роль в патогенезе трансформации эпизодической ГБН в хроническую форму. Так, на основании клинического исследования O. Vruoga с соавт. предположили, что участие нейроэндокринных систем гипоталамуса, координирующих девиацию нормального циркадианного паттерна секреции гормона мелатонина, а именно дисфункция гипоталамо-пинеальной системы, может объяснять эффект трансформации эпизодической ГБН в хроническую форму [18].

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Мигрень проявляется приступами преходящих болевых и безболевых расстройств, разделенных бессимптомными безболевыми интервалами. Существуют клинические варианты течения мигрени, обусловленные влиянием разнообразных факторов (времени суток, сезонных колебаний, менструального цикла, авиаперелетов и т. д.), поэтому для описания периодичности мигрени используют разные термины. С одной стороны, основным свойством мигрени является закономерное течение приступов с последовательной сменой их фаз: продром – аура (1/5 части больных) – головная боль – постдром – межприступный период. С другой стороны, характерной особенностью возникновения приступов мигрени является четкая связь с определенным време-

нем суток [19]. Было подмечено, что у некоторых категорий больных приступы головной боли возникают преимущественно в определенное время суток [20]. Согласно клиническим наблюдениям большая часть пациентов с мигренью преимущественно испытывают атаки во время сна, но чаще это происходит рано утром или при пробуждении (42%). J. Dexter и T. Riley обозначили этот феномен как «мигрень сна», подобную закономерность традиционно принято связывать с инсомнией и недостаточной ресторативной функцией сна, также показано, что к мигрени тяготеют люди крайних «утреннего» или «вечернего» хронотипов [20, 21].

Суточной вариации распределения мигренозных атак было посвящено несколько исследований. G. Solomon при анализе 211 приступов мигрени выявил значительное увеличение частоты приступов в утренние часы и эквивалентное снижение – в вечерние/ночные [22]. Подобное наблюдение было подтверждено A. Fox и R. Davies при изучении записей дневников пациентов с мигренью [23]. Ими было проанализировано 3598 приступов и выявлено, что у 1698 пациентов суточное распределение приступов мигрени имело четкий циркадианный паттерн с увеличением частоты атак в период между 04:00 и 08:00 ч. Аналогичные результаты были получены S. Gori с соавт. в клиническом исследовании с участием 1000 пациентов с эпизодической мигренью без ауры [24]. Более чем 75% приступов приходилось на ночные и ранние утренние часы (между 3:00 и 7:00 ч). Наличие циркадианной закономерности распределения мигренозных приступов было подтверждено у 169 пациентов в исследовании K. Alstadhaug с соавт. [25]. Подобный анализ дневников пациентов с мигренью с фиксацией времени возникновения атак в течение дня за 11-месячный период показал, что в 2314 приступах выявлялся четкий 24-часовой циркадианный тренд их периодичности. Среднее время возникновения приступов приходилось в период между 13:00 и 16:00 ч. Сходная картина циркадианных флюктуаций приступов мигрени отмечается и в детской популяции, хотя имеются некоторые временные различия. S. Soriani с соавт. провели суточное распределение приступов мигрени у 115 детей с анализом 2517 мигренозных атак [26]. В результате оценки дневников обнаружена значительная циркадианная закономерность с наличием двух пиков частоты приступов мигрени рано утром (между 7:00 и 9:00 ч) и в середине дня (между 16:00 и 18:00 ч).

Наиболее ярким представителем циркадианного (окололунного) периодического течения мигрени является менструальная мигрень. В целом женщины испытывают мигренозные атаки в 2,5 раза чаще в первые три дня менструации, чем в другие дни менструального цикла. Подобная форма мигрени, возникающая исключительно в перименструальном окне (2 дня до и первые 3 дня менструации) и не возникающая в другие периоды цикла, обозначается как катамениальная, или истинная, менструальная мигрень [27]. Говоря о частоте истинной менструальной мигрени, необходимо отметить, что она не всегда бывает предменструальной; значительное число

женщин страдает приступами также во время и сразу после месячных. Подобная форма мигрени рассматривается как менструально-ассоциированная мигрень [27]. Эту закономерность менструальной мигрени связывают с падением уровня эстрогенов в позднюю лютеиновую фазу цикла.

Описание еженедельного паттерна учащения приступов в выходные дни в сравнении с другими днями недели рассматривается в концепции мигрени выходного дня [28]. Многочисленные наблюдения сезонной периодичности мигрени связаны с существованием распространенного термина «сезонная мигрень» [29]. Несмотря на многочисленные клинические наблюдения, существует всего несколько единичных исследований, оценивающих сезонное распределение приступов мигрени, подтверждающих концепцию, что начало атак может быть предсказуемо. В 2010 г. J. Hoffmann и P. Martus провели ретроспективное исследование 20 пациентов с эпизодической формой мигрени [30]. Они регистрировали приступы головной боли в течение 12 месяцев. Было показано, что достоверно чаще мигренозные атаки развивались в январе и в июле, эквивалентное снижение частоты приступов отмечалось в августе. В другом исследовании, проведенном в Норвегии, практически у 2/3 пациентов отмечалось значительное учащение приступов в летние месяцы, существенно чаще это наблюдалось у пациентов с мигренью с аурой по сравнению с пациентами с мигренью без ауры [31]. Среди пациентов с мигренью с аурой 62% отмечали повышенную чувствительность к свету в межприступный период и 86% жаловались на провокацию приступов воздействием яркого света. А среди пациентов с мигренью без ауры фотофобию в межприступный период времени отмечали 41% пациентов с провокацией приступов светом в 59% случаев.

Нами проведено собственное проспективное сравнительное исследование 60 пациентов с диагнозом мигрени (с аурой или без ауры) в возрасте от 18 до 65 лет. I группу составили 30 пациентов с мигренью и инсомнией (МИ), во II группу вошли 30 пациентов с мигренью без инсомнии (МБИ). В исследование были включены пациенты с эпизодической и хронической формами мигрени, диагноз которой устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Международной классификации головных болей 3-бета версии (2013) [32]. Участие в исследовании предусматривало 4 последующих очных визита в параллельных группах на протяжении года. Анализ данных дневников пациентов с МИ и МБИ с фиксацией времени возникновения атак в течение дня за 12-месячный период показал, что в группе МИ можно выделить четыре пика суточного распределения приступов: с 3:00 до 5:00 ч; с 7:00 до 10:00 ч; с 13:00 до 15:00 ч, с 17:00 до 20:00 ч. Значительная доля частоты атак приходилась на ранние утренние и утренние часы: так, 13,4% приступов наблюдались в промежутке от 4 до 5 ч утра, большее число атак (23,3%) отмечалось в 8:00 ч и 19:00 ч; в середине дня в 14:00 ч 20% всех мигренозных приступов приходились на данный интервал. В целом суточное распределение приступов мигрени во второй группе

приходилось на утренние и дневные часы: 16,7% приступов мигрени наблюдались от 8 до 9 ч, максимальное число атак регистрировалось в 14 ч – 23,3%.

Детальное изучение циркалунарного распределения приступов мигрени за 12-месячный период показало, что наиболее высокая частота приступов в группе МИ отмечается во вторник (43%) и в середине недели в четверг (37%), с тенденцией к понижению частоты приступов к концу недели. В ходе сравнительного анализа в группе МБИ наиболее высокая частота приступов приходилась на выходные дни: 30% атак мигрени приходилось на конец рабочей недели в пятницу, при этом 50% приступов мигрени регистрировалось в субботу, в воскресенье – 30%. Значительное снижение числа атак пациенты отметили в середине недели (среда, четверг). Избыточный сон в выходные дни сопровождается тяжелыми приступами мигрени во второй группе в отличие от группы пациентов с нарушением паттерна сна, где недостаток ночного сна, неудовлетворенность качеством сна провоцируют мигренозные приступы в начале недели. Многие существующие недельные паттерны циклических изменений строго связаны с 5–6-дневным циклом смены рабочих и выходных дней [28].

Как свидетельствуют данные проспективного анализа дневников головной боли, в обеих исследуемых группах за 12-месячный период наибольшее количество приступов мигрени в группе МИ отмечалось в зимне-весенний период и в середине лета (февраль – 20%, март – 23%, апрель – 20%). Был выявлен четкий сезонный тренд увеличения частоты приступов мигрени в июле-августе (23 и 27% соответственно) с последующим уменьшением частоты приступов с октября по январь. В группе МБИ также регистрировался статистически значимый тренд увеличения частоты приступов мигрени в летние месяцы (июнь – 30%, июль – 27%) и в конце осени (ноябрь) – 27% атак мигрени испытывали пациенты во второй группе. Наименьшее число пациентов во второй группе отмечали у себя дезадаптирующие приступы в зимне-весенние сезоны.

Таким образом, описывая периодические феномены, можно выявить временное распределение частоты мигренозных приступов, а также дневную, недельную и сезонную периодичность, предполагая наличие общности внутренних нейрогенных механизмов, участвующих как в организации циркадианных ритмов, так и в инициации мигрени.

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ХРОНОПАТОЛОГИИ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕБНЫХ ЦЕЛЯХ

В настоящее время активно обсуждается роль эпифиза и производимого им гормона мелатонина, объясняющая сезонное распределение приступов мигрени. Так, более высокая чувствительность к солнечному свету в межприступный период в летние месяцы может быть ассоциирована с подавлением секреции мелатонина, которая осуществляется в ответ на световое воз-

действие. Напротив, в зимнее время отмечается усиленная секреция мелатонина, что может оказывать протективный эффект в периоды недостатка солнечного света [33].

Показано, что у больных мигренью продукция мелатонина изменяется, что является отражением дисфункции биологических часов. Так, в исследовании M. Peres с соавт. было показано, что у больных хронической мигренью по сравнению со здоровыми людьми отмечается уменьшение секреции мелатонина и сдвиг фазы его продукции на более позднее время (на 1 час) [34]. Наибольшие различия по уровню секреции мелатонина в этом исследовании отмечались у больных мигренью с нарушением сна (инсомнией). В исследовании J. Ong с соавт. была выявлена корреляция степени сдвига фазы секреции мелатонина с частотой приступов: максимальная частота приступов наблюдалась у больных с более поздним началом секреции мелатонина [35]. Авторы предполагают, что недостаточная секреция мелатонина способствует развитию приступов мигрени за счет ослабления его прямого противоболевого действия или же снижения противовоспалительного эффекта, которым он обладает как скэвенджер свободных радикалов. Кроме этого, выявлена прямая связь мигрени с синдромом задержки фазы сна (СЗФС) посредством мутации гена казеинкиназы-1-дельта, который относится к группе «часовых» генов [36].

Секреция мелатонина при других видах первичных головных болей изучена недостаточно. В исследовании O. Bruera с соавт. у больных ПГБ в период «пучка» уровень мелатонина оказался снижен, в то время как в межприступный период он оставался нормальным [18]. При ГБН было проведено только одно исследование у детей 6–11 лет с частыми эпизодическими ГБН, не выявившее изменений секреции мелатонина по сравнению с контрольной группой [37].

Наличие нарушений ритма и объема секреции мелатонина при некоторых первичных головных болях поднимает вопрос о возможности влиять на течение этих заболеваний путем назначения препаратов мелатонина в качестве монотерапии или адьювантного средства.

Назначение мелатонина оказалось эффективным средством профилактики приступов у больных синдромом задержки фазы сна, при котором отмечается сдвиг секреции мелатонина на более позднее время. В первом исследовании на эту тему J. Nactegaal с соавт. прием мелатонина в дозе 5 мг приводил к уменьшению частоты приступов у 1 больного мигренью, 3 женщин с хронической головной болью напряжения и 1 мужчины с кластерной головной болью [38]. В проведенных с этого времени 4 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях было показано, что назначение мелатонина у больных хронической мигренью сопровождается уменьшением числа болевых дней и количества принимаемых анальгетических препаратов [39]. Добавление мелатонина к стандартной схеме лечения (пропранолол плюс нортриптилин) имеет преимущество по сравнению с добавлением плацебо в отношении частоты приступов,

интенсивности мигренозных атак и количества потребляемых анальгетиков. При ПГБ использование препаратов мелатонина в сравнении с плацебо привело лишь к уменьшению суточного потребления анальгетиков, но не количества атак.

Оригинальным препаратом мелатонина в Российской Федерации является Мелаксен (ООО «Юнифарм»). В недавно проведенном исследовании было показано, что

добавление этого препарата к стандартной схеме лечения боли в спине повышает ее эффективность, особенно в случае коморбидности боли с нарушением сна и депрессивными проявлениями [40]. Эффективность и высокий уровень безопасности препарата Мелаксен делают его перспективным для как минимум дополнительной (адьювантной) терапии и других болевых синдромов, в частности первичных головных болей.



Получена/Received 25.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Halberg F. Chronobiology. *Annual review of Physiology*. 1969;31:675-725.
- Foster R, Kretzman L. Rhythms of Life: The biological clocks That Control the Daily Lives of Every Living Thing. London; Profile, 2004.
- Refinetti R. Circadian physiology. New York, USA; Taylor and Francis, 2006.
- Baumel B, Eisner L.B. Diagnosis and treatment of headache in the elderly. *Med. Clin. North Am*. 1991;75:575-616.
- Barloese M, Jennum P, Lund N, Jensen R.H. Sleep in cluster headache, beyond a temporal REM-relationship? *European Journal of Neurology*. 2015;22:656-664.
- Terzaghi M., Ghiotto N., Sances G., Rustioni V., Nappi G., Manni R. Episodic cluster headache: NREM prevalence of nocturnal attacks Time to look beyond macrostructural analysis? *Headache*. 2010;50(6):1050-1054.
- Фокин И.В. Клинико-психологическая характеристика и церебральные патогенетические механизмы кластерной головной боли: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 148 с. [Fokin I.V. Clinical and psychological characteristics and cerebral pathogenetic mechanisms of cluster headache: Cand. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2000. 148 p.] (In Russ).
- Manzoni G.C., Bono G., Lanfranchi M., Micieli G., Terzano M.G. & Nappi G. Lithium carbonate in cluster headache: assessment of its short term and long term therapeutic efficacy. *Cephalgia*. 1983;3(2):109-114.
- Barloese M., Lund N., Jensen R.H. Sleep in trigeminal autonomic cephalalgias: A review. *Cephalgia*. 2014;34(10):813-822.
- Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster headache in the United States of America: Demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache*. 2011;52:99-113.
- Ofte H.K., Berg D.H., Bekkelund S.I., Alstadhaug K.B. Insomnia and periodicity of headache in an Arctic cluster headache population. *Headache*. 2013;53:1602-1612.
- Manzoni G.C., Terzano M.G., Bono G. Cluster headache - clinical findings in 180 patients. *Cephalgia*. 1983, 3: 21-30.
- Ferrari E., Canepari C., Bossolo P.A. Changes of biological rhythms in primary headache syndromes. *Cephalgia*, 1983;3(1):58-68.
- Leone M., D'Amico D., Moschiano F., Fraschini F., Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: A double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalgia*. 1996;16(7):494-496.
- Kudrow L. The cyclic relationship of natural illumination to cluster period frequency. *Cephalgia*. 1987;7(6):76-82.
- Алексеев В.В. Хронические головные боли. Клиника, диагностика, патогенез: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. [Alexeev V.V. Chronic headaches. Clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2006.] (In Russ).
- Осипова В.В. Головная боль напряжения: практическое руководство для врачей. М.: ООО «ОГПИ. Рекламная продукция», 2009. 44 с. [Osipova V.V. Tension headache: a practical guide for physicians. M.: OGGI. Reklamnaya Produktsiya, LLC, 2009. 44 p.] (In Russ).
- Bruera O., Sances G., Leston J., Levin G., Cristina S., Medina C. Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches. Evaluation during sleep and waking. *Functional Neurology*. 2008;23(2):77-81.
- Осипова В.В., Левин Я.И. Мигрень в цикле сон-бодрствование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(5): 9-15. [Osipova V.V., Levin Ya.I. Migraine in the sleep-wake cycle. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Im. S.S. Korsakova*. 2006;106(5):9-15.] (In Russ).
- Dexter J.D., Riley T.L. Studies in nocturnal migraine. *Headache*. 1975;15(1):51-62.
- Gori S., Morelli N., Maestri M., Fabbrini M., Bonanni E., Murri L. Sleep quality, chronotypes and preferential timing of attacks in migraine without aura. *J. Headache Pain*. 2005;6:258-260.
- Solomon G.D. Circadian rhythms and migraine. *Cleve Clin J Med*. 1992;59:326-329.
- Fox AW, Davies R.L. Migraine chronobiology. *Headache*. 1998;38:436-441.
- Gori S., Lucchesi C., Baldacci F., Bonuccelli U. Preferential occurrence of attacks during night sleep and/or upon awakening negatively affects migraine clinical presentation. *Funct Neurol*. 2015;30(2):119-123.
- Alstadhaug K.B., Salvesen R., Bekkelung S. 24-hour distribution of migraine. *Headache*. 2008;48:95-100.
- Soriani S., Fiumana E., Manfredini R., Boari B., Battistella PA., Canetta E. et al. Circadian and seasonal variation of migraine attacks in children. *Headache*. 2006;46:1571-1574.
- Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 336 с. [Osipova V.V., Tabeeva G.R. Primary headaches: diagnosis, clinic manifestations, therapy. A practical guide. M.: Izdatelstvo "Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo", LLC, 2014. 336 p.] (In Russ).
- Torelli P., Cologno D., Manzoni G.C. Weekend headache: A possible role of work and life-style. *Headache*. 1999;39:398-408.
- Cugini P., Romit A., Di Palma L., Giacobozzo M. Common migraine as weekly and seasonal headache. *Chronobiology International*. 1990;7:467-469.
- Hoffmann J., Lo H., Neeb L., Martus P., Reuter U. Weather sensitivity in migraineurs. *J. Neurol*. 2011;258(4):596-602.
- Alstadhaug K.B., Salvesen R., Bekkelung S.I. Seasonal variation in migraine. *Cephalgia*. 2005;25:811-816.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed (beta version). *Cephalgia*. 2013;33(9):629-808.
- Deshmukh V.D. Retino-hypothalamic-pineal hypothesis in the pathophysiology of primary headaches. *Medical Hypothesis*. 2006;66:1146-1151.
- Peres M.F., Sanchez del Rio M., Seabra M.L., Tufik S., Abucham J., Cipolla-Neto J. et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(6):747-51.
- Ong J.C., Taylor H.L., Park M., Burgess H.J., Fox R.S., Snyder S. et al. Can Circadian Dysregulation Exacerbate Migraines? *Headache*. 2018;58(7):1040-1051.
- Brennan K.C, Bates E.A., Shapiro R.E., Zyuzin J., Hallows W.C., Huang Y. Casein kinase 1δ mutations in familial migraine and advanced sleep phase. *Sci Transl Med*, 2013;5:183ra56,1-183ra56,11.
- Rivas-Martinez I., Ambite-Quesada S., Fernández-de-las-Peñas C., Arroyo-Morales M., Fernández-Mayoralas D.M., Linares-García-Valdecasas R. et al. Salivary cortisol and melatonin levels in children with frequent episodic tension-type headache do not differ from healthy children. *Acta Paediatr*. 2011;100(11):198-202.
- Nagtegaal J.E., Smits M.G., Swart A.C., Kerkhof G.A., van der Meer YG. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*. 1998;38(4):303-309.
- Pacheco L.R., Latorraca de O.C.C., Freitas da Costa A.L.A., Martimbianco L.C.A., Pachito VD, Riera R. Melatonin for preventing primary headache: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2018;72(7):132-135.
- Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин при боли в спине и предикторы его эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10):49-54. [Kurganova Yu.M., Danilov A.B. Melatonin in back pain and predictors of melatonin efficacy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Im. S.S. Korsakova*. 2017;117(10):49-54.] (In Russ).

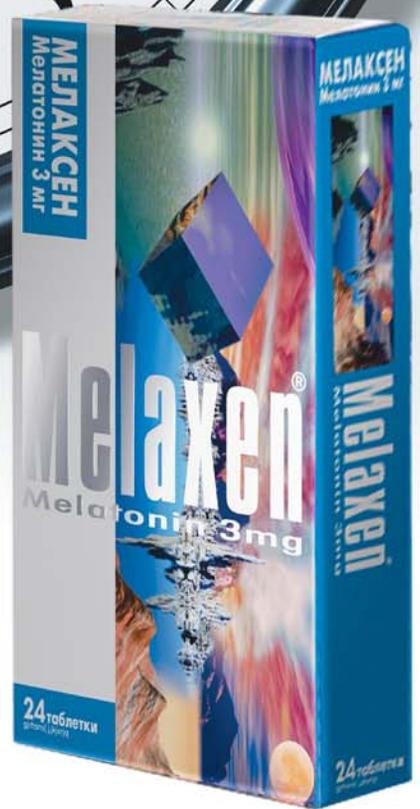
НАРУШИЛСЯ СОН?

МЕЛАКСЕН 24

МЕЛАТОНИН 3 МГ

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН
И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ

на правах рекламы



рег. уд. П N015325/01 от 29.08.2008



UNIPHARM

WWW.MELAXEN.RU

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Ведение пациентов С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПОЯСНИЧНОЙ БОЛЬЮ

В.А. ПАРФЕНОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Информация об авторе:

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, завкафедрой нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова; тел.: +7 (499) 248-63-00; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Хронические поясничные боли (ПБ) представляют одну из наиболее частых причин временной нетрудоспособности населения. При обследовании пациентов большое значение имеет как исключение специфических причин боли, так и оценка социальных и психологических факторов поддержания боли. При ведении пациентов с хронической неспецифической ПБ эффективен комплексный мультидисциплинарный подход, который включает рационализацию лекарственной терапии, лечебную гимнастику, коррекцию (при необходимости) рабочего места и двигательной активности, психологические методы и образовательную программу. Из лекарственных средств в период комплексного лечения наиболее часто используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Обсуждается применение в качестве НПВС ибупрофена медленного высвобождения при хронической неспецифической ПБ.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая поясничная боль, нестероидные противовоспалительные средства, ибупрофен

Для цитирования: Парфенов В.А. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью. *Медицинский совет.* 2019; 1: 40-45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-40-45>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUMBAR PAIN

Vladimir A. PARFENOV

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Parfenov Vladimir Anatolievich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Director of the Clinic of Nervous Diseases named after A.Y. Kozhevnikov of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov; tel: +7 (499) 248-63-00; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

ABSTRACT

Chronic lumbar pain (CLP) is one of the most common causes of temporary disability. Both the elimination of specific causes of pain and the assessment of social and psychological factors of pain management are of great importance in the examination of patients. A comprehensive multidisciplinary approach is effective in managing patients with chronic nonspecific LP, which includes rationalization of drug therapy, therapeutic gymnastics, correction (if necessary) of the workplace and motor activity, psychological methods and educational program. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the drugs most commonly used during the integrated treatment period. The use of slow release ibuprofen as a NSAID in chronic non-specific LP is discussed.

Keywords: chronic non-specific lumbar pain, non-steroidal anti-inflammatory agents, ibuprofen

For citing: Parfenov V.A. Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 40-45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-40-45>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Боль в спине занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА

Поясничная (пояснично-крестцовая) боль (ПБ), боль в нижней части спины – одна из наиболее частых причин обращения к врачу, примерно 6–9% людей взрослого возраста в течение года консультируются по поводу этой жалобы [2]. Повторные обострения развиваются в 24–80% случаев, пик заболеваемости приходится на средний возраст, частота случаев остается высокой до 60–65 лет, затем постепенно снижается [3]. ПБ – одна из наиболее частых причин инвалидизации населения, на ее долю приходится 10% в структуре инвалидизации, вызванной различными заболеваниями [4].

ПБ длительностью 12 недель и более расцениваются как хронические и как неспецифические (скелетно-мышечные), если не обнаруживается компрессия спинномозгового корешка (радикулопатия), спинного мозга, корешков конского хвоста, а также нет специфических причин боли: перелома позвонков, опухоли, инфекционного поражения, спондилартрита или других заболеваний, которые могут приводить к ее развитию [5]. В МКБ-10 неспецифическая боль в спине соответствует рубрикам М.54.5 «Боль внизу спины (люмбалгия)».

В нашей стране многие врачи связывают хронические боли в спине с остеохондрозом, что не соответствует современным представлениям [6]. Остеохондроз представляет собой естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, он наблюдается в разной степени у всех людей и существенно нарастает с возрастом. Не установлено существенных корреляций между выраженностью остеохондроза и появлением, течением и прогнозом боли в спине. Патоморфологические изменения позвоночника, которые могут быть причиной боли в спине (грыжа диска, спондилолистез, стеноз позвоночного канала и др.), рассматриваются отдельно от «остеохондроза позвоночника» [6].

В качестве наиболее частых анатомических источников неспецифической боли в спине выделяют межпозвоночный диск (нервные окончания обнаружены в наружной трети фиброзного кольца), фасеточные суставы, крестцово-подвздошные суставы и мышцы спины [7].

В реальной практике во многих случаях анатомические причины боли в спине не могут быть точно идентифицированы и часто наблюдаются в различных комбинациях, поэтому полностью оправдан термин «неспецифическая ПБ», особенно в амбулаторной практике. В целом использование термина «неспецифическая ПБ» имеет несколько веских обоснований: во-первых, во многих случаях не удастся точно установить одну или несколько причин боли, во-вторых, не доказано, что точное определение источника боли улучшит течение и исход заболевания [7].

К факторам риска развития неспецифической боли в спине относят тяжелый физический труд, частые сгиба-

ния и наклоны туловища, подъем тяжестей, а также сидячий образ жизни, вибрационные воздействия [3]. В группе риска ПБ находятся лица, чей труд связан с подъемом тяжестей или неадекватными для позвоночника «скручивающими» нагрузками (грузчики, гимнасты, теннисисты, горнолыжники, слесари и др.), при этом большое значение имеет фактор постоянной и часто незначительной травмы суставно-связочного аппарата и мышц при неловких движениях, подъеме тяжестей. В группу риска входят люди, которые вынуждены длительно находиться в статическом напряжении, длительном сидячем положении: профессиональные водители, офисные работники.

Развитие и поддержание ПБ связано не только с поражением диска, фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сустава, мышц, связок и других структур, но и с психологическими и социальными факторами. Они определяются как «желтые флажки тревоги» и включают тревожно-депрессивные расстройства, неудовлетворенность работой, проблемы в семейной жизни, неправильное представление пациента о боли и утяжеление реальной опасности (катастрофизация), ипохондрический тип личности, снижение активности (профессиональной, социальной, бытовой, физической), поиск и доступность материальной компенсации (рентное отношение к болезни) (табл. 1) [8, 9].

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

В настоящее время опубликовано несколько национальных и международных рекомендаций по ведению пациентов с ПБ, основанных на результатах большого числа рандомизированных исследований (к апрелю 2009 г. таких исследований было 958) [5]. В 2010 г. опубликован сравнительный анализ нескольких национальных и международных рекомендаций, вышедших с 2000 по 2008 г. и совпадающих по основным позициям мето-

- **Таблица 1.** Факторы риска развития хронической боли в спине, длительной нетрудоспособности, или «желтые флажки» [8]
- **Table 1.** Risk factors for chronic back pain, long-term disability, or «yellow flags» [8]

Общие факторы	Отдельные факторы
Неправильные представления о боли	«наличие боли крайне опасно для организма и вызывает необратимые изменения; возвращение к обычному образу жизни, работе будет способствовать утяжелению заболевания; движения и активный образ жизни провоцируют усиление боли»
Неправильное поведение при боли	избегание активного образа жизни, физической активности, негативное отношение к физической активности, катастрофизация боли
Проблемы на работе или рентное отношение к болезни	неудовлетворенность работой, желание получить выгоду, льготы (вплоть до инвалидности) в связи с болью
Эмоциональные расстройства	депрессия, повышенная тревожность, стрессовое состояние, избегание активного социального общения

● **Таблица 2.** Рекомендации по обследованию пациентов с хронической неспецифической болью в спине

● **Table 2.** Recommendations for examination of patients with chronic nonspecific back pain

Обследование	Содержание обследования
Цель обследования	Исключить специфическое заболевание, компрессию спинномозгового корешка или спинного мозга
Инструментальные методы обследования (рентгенография, КТ, МРТ и др.)	Не используются в типичных случаях неспецифической боли; при подозрении на компрессию спинномозгового корешка или спинного мозга рекомендуется МРТ, при подозрении на структурные изменения позвоночника – рентгенография позвоночника
Психосоциальные факторы развития боли	Необходима оценка во всех случаях
Определение прогноза и врачебной тактики	Целесообразен анализ проблем на работе, стрессовых воздействий, интенсивности боли и функциональных возможностей, предшествующих эпизодов острой боли в спине, сопутствующих заболеваний, мнения пациента об исходе заболевания

дов обследования и лечения пациентов [5]. Недавно опубликованы рекомендации экспертов из Канады [10], Великобритании [11], Дании [12] и США [13], которые также совпадают по основным направлениям ведения пациентов с ПБ (табл. 2).

Для хронической неспецифической ПБ характерно появление и усиление после физической нагрузки, неловкого движения или длительного пребывания в неудобном положении. Боль обычно носит ноющий характер, усиливается при движении в поясничном отделе позвоночника, определенных позах, ходьбе. При неврологическом обследовании отсутствуют признаки радикулопатии и других неврологических заболеваний (парезы, расстройства чувствительности, утрата рефлексов, тазовые нарушения и др.).

В специализированных центрах на основе мануального обследования стараются установить конкретную причину боли (грыжа диска, патология фасеточных или крестцово-подвздошного суставов, синдром грушевидной мышцы) и подтверждают диагноз существенным (на 70% и более) уменьшением боли после проведения диагностической блокады с анестетиком [14]. При их выявлении могут быть использованы лечебные блокады фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения, радиочастотная денервация [15].

Оценка психологических и социальных факторов боли в дополнение к обычному соматическому, ортопедическому и неврологическому обследованию позволяет существенно уточнить прогноз заболевания и оптимизировать врачебную тактику [16]. Большинство пациентов с ПБ имеют ошибочные представления о причинах, прогнозе и развитии заболевания, что негативно влияет на его течение, повышает степень инвалидизации пациентов.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективен комплексный (мультидисциплинарный) подход, который направлен как на уменьшение интенсивности боли, так и на улучшение качества жизни пациента: повышение физической активности, работоспособности, улучшение настроения, выработку эффективных для преодоления боли стереотипов поведения [13, 17, 18]. Обычно комплексное лечение осуществляется в специализированном центре (госпитализация пациента или посещение дневного стационара) и включает рационализацию лекарственной терапии, лечебную гимнастику, коррекцию (при необходимости) рабочего места и двигательной активности, психологические методы и образовательную программу («школа») при боли в спине (табл. 3).

Большое значение имеет акцент на возвращение пациента к работе, сохранение профессиональной, социальной и бытовой активности [11].

Лечебная гимнастика (регулярные физические упражнения, которые проводятся по рекомендации и под контролем специалиста) – наиболее эффективное направление лечения хронической ПБ (метод первого выбора) [5, 13].

Нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода лечебной гимнастики или комплекса упражнений, ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение резких и чрезмерных упражнений, способных вызвать обострение боли [19]. Пешие прогулки, ходьба – высокоэффективный метод лечения и профилактики хронической неспецифической ПБ [20]. Регулярные пешие прогулки на свежем воздухе (не менее 3–4 раз в неделю по 30 мин) могут способствовать уменьшению интенсивности хронической боли в спине и улучшению функционального состояния, но не заменяют лечебную гимнастику под руководством специалиста и должны сочетаться с ней [21].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – наиболее эффективное психологическое направление при ведении

● **Таблица 3.** Основные рекомендации по лечению пациентов с хронической неспецифической болью в спине

● **Table 3.** Key recommendations for the treatment of patients with chronic non-specific back pain

Рекомендации	Содержание
Комплексное (мультидисциплинарное) лечение	Лечебная гимнастика, образовательная программа, когнитивно-поведенческая терапия, включая терапию осознанности
Оптимизация лекарственной терапии	Применение НПВС или анальгетиков, при необходимости – антидепрессантов и миорелаксантов
Дополнительное лечение	Мануальная терапия, иглорефлексотерапия
Другие возможные методы лечения	Блокады с анестетиками и кортикостероидами в проекцию фасеточных суставов, крестцово-подвздошного сочленения; радиочастотная денервация; инъекции ботулинического токсина; массаж мышц спины

нии пациентов с хронической неспецифической ПБ [7]. Она наиболее обоснована, когда пациент имеет неправильные представления о заболевании и двигательной активности [11].

КПТ направлена на изменение представлений пациента о заболевании, хронической боли, ее течении и прогнозе (когнитивная часть), а также его поведения. Когнитивная терапия включает анализ представлений пациента о боли, возможности ее контроля и модификацию мыслей, ощущений и убеждений. Во многих случаях важно объяснить пациенту, что усиление боли – это нормальная реакция на увеличение активности, которая не вызовет прогрессирования заболевания, а будет способствовать тренировке мышц и в дальнейшем уменьшению боли. Целесообразно разъяснить, что постепенное увеличение физической активности очень полезно и не приведет к дополнительному повреждению. Поведенческая терапия направлена на изменение «болевого» образа жизни, увеличение физической и социальной активности, в этом процессе должны участвовать близкие люди и родственники пациента. Используются методики на расслабление мышц, возможно применение методики мышечного расслабления по типу биологической обратной связи. Рекомендуется постепенное увеличение физической нагрузки под наблюдением врача, что позволяет убедить пациента в том, что боль неопасна и даже уменьшается при повторных упражнениях, постепенном повышении нагрузок.

Особо выделяются упражнения по технике осознанности (майндфулнесс) [13]. Упражнения повышают активность пациентов, переключают фокус внимания с физических ощущений и эмоциональных переживаний на действия. Они позволяют пациенту научиться контролировать свои психологические и физиологические реакции, которые возникают в ответ на стрессовые ситуации (в частности, на ощущение боли). Благодаря практике осознанности (майндфулнесс) пациент обучается фокусировать внимание на настоящем моменте, наслаждаясь тем, что происходит здесь и сейчас, без отвлечений на беспокоящие мысли.

Мануальная терапия расценивается как один из возможных методов терапии хронической неспецифической ПБ, при этом отмечается отсутствие конкретных методик (манипуляций, мобилизационных техник), разработанных для использования в клинической практике [22]. Мануальная терапия только незначительно облегчает боль и улучшает функциональное состояние при хронической неспецифической ПБ [23]. К назначению мануальной терапии следует подходить индивидуально, учитывая, что многие пациенты, которые ранее ее получали, связывают с ней улучшение состояния. Поэтому у пациентов с положительным отношением к мануальной терапии ее включение в мультидисциплинарное воздействие может привести к существенному положительному эффекту.

Ношение фиксирующего пояса не рекомендуется, если нет специальных ортопедических показаний для его использования [5].

Иглорефлексотерапия (акупунктура) широко используется во многих странах при хронической неспецифической ПБ, но ее эффективность остается дискуссионной

[22, 24]. Отсутствует стандартная методика проведения иглорефлексотерапии при ПБ, что затрудняет оценку ее эффективности.

В нескольких исследованиях, в которых у пациентов с ПБ сравнивались результаты иглорефлексотерапии с отсутствием лечения или стандартным консервативным лечением, показана ее эффективность [25]. Однако в большинстве исследований, в которых у пациентов с ПБ сравнивалась иглорефлексотерапия с ее имитацией, не получено данных о преимуществе (уменьшении боли, двигательных расстройств, улучшении функционального состояния) иглорефлексотерапии [25].

Массаж мышц спины и конечностей, различные методы физиотерапии (ультразвук, электролечение, тепловые процедуры, бальнеотерапия) продолжают широко использоваться в нашей стране в поликлиниках, больницах, на различных курортах. Многие пациенты отмечают улучшение после тех или иных методов физиотерапевтического лечения, массажа, однако в настоящее время нет убедительных доказательств их эффективности [5].

В Кохрановском анализе, посвященном оценке эффективности массажа, отмечается, что его применение при хронической боли в спине приводит к кратковременному уменьшению боли и улучшению функционального состояния, не сопровождается побочными эффектами, однако не влияет на отдаленные результаты в отношении как боли, так и функционального состояния [26]. К назначению массажа и иглорефлексотерапии следует подходить индивидуально, учитывая, что многие пациенты, которые ранее их получали, связывают с ними улучшение состояния. Поэтому у пациентов с положительным отношением к массажу или иглорефлексотерапии их включение в мультидисциплинарное воздействие может привести к положительному эффекту.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) используются чаще, чем другие лекарственные средства, представляя препараты первого выбора при хронической неспецифической ПБ [27, 28]. Доказана эффективность НПВС в сравнении с плацебо, но менее изучены отдаленные (более 3 месяцев) результаты их применения [28].

Применение НПВС при хронической неспецифической боли в спине должно быть по возможности коротким (не более месяца); при выборе конкретного НПВС следует учитывать риск возможных побочных эффектов [28]. В период применения НПВС целесообразно использовать и другие методы лечения, в идеале воздействие должно быть мультидисциплинарным, чтобы получить максимально возможный эффект.

Один из последних систематических анализов применения НПВС при хронической ПБ показал, что применение НПВС позволяет уменьшить боль и незначительно улучшить функциональную активность пациентов, при этом нет достоверных различий по эффективности между селективными и неселективными ингибиторами циклооксигеназы [29].

В настоящее время нет убедительных доказательств того, что парентеральное (внутримышечное, внутривенное) введение НПВС имеет какие-либо преимущества

перед приемом препаратов внутрь, однако врачи общей практики часто предпочитают парентеральное назначение НПВС [30].

Ибупрофен относится к одним из наиболее часто назначаемых НПВС при острой и хронической неонкологической боли различного происхождения. В последние годы на основании функциональной магнитно-резонансной томографии получены данные о том, что противовоспалительное действие ибупрофена вызвано и непосредственным воздействием на головной мозг [31].

Сравнение ибупрофена с другим часто применяемым анальгетиком ацетаминифеном (парацетамолом) показывает преимущество ибупрофена по данным систематического анализа [32]. В Канаде анализ типичной практики назначения лекарственных средств показал, что ибупрофен относится к наиболее часто назначаемым лекарственным средствам при болях в спине [33]. В настоящее время в различных странах широко используется ибупрофен медленного высвобождения в дозе 1600 мг/сут; проведенный в Египте анализ ведения 519 пациентов с остеоартритом показал, что его ежедневный прием в течение 4 недель приводит к существенному снижению боли у большинства (99,4%) пациентов, при этом отмечается хорошая переносимость лечения, отсутствие серьезных осложнений [34].

В двойном слепом сравнительном исследовании у пациентов, страдавших хронической болью в спине, ибупрофен медленного высвобождения 1600 мг/сут имел тенденцию к более выраженному противовоспалительному эффекту, а также обладал более низкой частотой побочных эффектов, чем диклофенак 100 мг/сут, через 14 дней лечения [35].

При лечении скелетно-мышечной боли, вызванной остеоартритом коленных или тазобедренных суставов, ибупрофен медленного высвобождения 1600 мг/сут имел достоверное преимущество над диклофенаком 100 мг/сут как по выраженности противовоспалительного эффекта, так и по более низкой частоте побочных эффектов в период 7 и 21 дня лечения [36].

Миорелаксанты часто используются при хронической неспецифической ПБ. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях доказана эффективность различных миорелаксантов в отношении уменьшения хронической неспецифической боли [22]. Следует учитывать возможные побочные эффекты (сонливость, седативное действие, привыкание) при использовании бензодиазепинов. Они уменьшают боль и – в меньшей степени – мышечный спазм, небензодиазепиновые миорелаксанты незначительно уменьшают боль, не снимая мышечный спазм [22].

В целом миорелаксанты целесообразно использовать при ведении пациентов с хронической неспецифической ПБ с целью усиления эффекта мультидисциплинарного лечения [5].

Антидепрессанты часто используются при ведении пациентов с хронической болью в спине, что обосновано их противовоспалительным действием, а также тем, что у многих таких пациентов имеется сопутствующее депрессивное расстройство [6, 9].

Проведенный в 2011 г. систематический анализ имеющихся исследований не показал достоверного снижения

уровня боли, улучшения функционального состояния, уменьшения симптомов депрессии при использовании антидепрессантов у пациентов с хронической неспецифической болью в спине, поэтому вопрос об их эффективности остается дискуссионным [27]. В рекомендациях экспертов из разных стран (Австрия, Финляндия, Франция, Норвегия, США) отмечается целесообразность использования антидепрессантов, особенно при признаках депрессии [5]. В последних рекомендациях экспертов из Великобритании антидепрессанты не рекомендуются [11], эксперты из США рекомендуют только дулоксетин [11, 13].

Пластырь с капсаицином может быть использован для ослабления хронической неспецифической боли в спине. Как и другие лекарственные средства, капсаицин целесообразно использовать коротким курсом в период применения других нелекарственных методов терапии.

Введение лекарственных средств (блокады) в фасеточные суставы, крестцово-подвздошное сочленение широко используется при острой и хронической неспецифической ПБ [6]. После проведения блокад многие пациенты отмечают существенное улучшение, поэтому считают их наиболее эффективным методом лечения боли. За последние годы существенно возросло число проведенных блокад и других малоинвазивных методов терапии, однако при этом не отмечено ожидаемого заметного снижения частоты хирургических методов лечения пациентов с болью в спине [37]. Американское общество специалистов по интервенционному лечению боли (American Society of Interventional Pain Physicians) опубликовало несколько систематических обзоров, метаанализов и клинические рекомендации, в которых отмечается целесообразность применения этих методов лечения [37].

Высокочастотная денервация используется в некоторых клинических центрах при хронической неспецифической ПБ. В тех случаях, когда после блокад с анестетиками отмечается значительное, но кратковременное уменьшение боли, целесообразна денервация – радиочастотная абляция нижнепоясничных дорзальных и латеральных ветвей 1–3-го крестцовых корешков, которая может обеспечить положительный эффект продолжительностью до 1 года [15]. В последних рекомендациях экспертов из Великобритании высокочастотная денервация расценивается как один из возможных методов терапии в тех случаях, когда имеется существенная (5 баллов и более по ВАШ) локальная боль, отмечен положительный эффект от блокады [11].

Таким образом, при обследовании пациентов с хронической ПБ большое значение имеет как исключение специфических причин боли, так и оценка социальных и психологических факторов поддержания боли. При ведении пациентов с хронической неспецифической ПБ эффективен комплексный подход, который включает рационализацию лекарственной терапии, лечебную гимнастику, коррекцию (при необходимости) рабочего места и двигательной активности, психологические методы и образовательную программу.



- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800.
- Jordan K.P., Kadam U.T., Hayward R., et al. Annual consultation prevalence of regional musculoskeletal problems in primary care: an observational study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:144.
- Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769-871.
- Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2163-2196.
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W., et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19(12):2075-2094.
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. Поясничные боли. М., 2018. 195 с. [Parfenov V.A., Isaikin A.I. Lumbar pains. M., 2018. 195 p.] (In Russ).
- Chou R., Qaseem A., Snow V., et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007;147:478-491.
- Kendall N.A., Linton S.J., Main C.J. Guide to assessing psychosocial yellowflags in acute low back pain: risk factors for long-term disability and work loss. Accident Rehabilitation. Compensatio Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee. Wellington, New Zealand, 1997.
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М., 2010. 368 с. [Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Back pain. M., 2010. 368 p.] (In Russ).
- Wong J., Côté P., Sutton D.A., et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. 2017;21(2):201-216.
- Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng5.
- Stochkendahl M.J., Kjaer P., Hartvigsen J., et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018;27(1):60-75.
- Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530.
- Hooten W.M., Cohen S.P. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1699-1718.
- Itz C.J., Willems P.C., Zeilstra D.J., Huygen F.J. Dutch Multidisciplinary Guideline for Invasive Treatment of Pain Syndromes of the Lumbosacral Spine. *Pain Pract*. 2016;15:90-110.
- Hartvigsen L., Kongsted A., Hestbaek L. Clinical examination findings as prognostic factors in low back pain: a systematic review of the Literature. *Manual Therapies*. 2015;23:13.
- Kamper S.J., Apeldoorn A.T., Chiarotto A., et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h444.
- Hong J.-Y., Son K.-S., Cho J.H., Lee J.H. An Updated Overview of Low Back Pain Management in Primary Care. *Asian Spine J*. 2017;11(4):653-660.
- Pillastrini P., Ferrar S., Rattin S., et al. Exercise and tropism of the multifidus muscle in low back pain: a short review. *J. Phys. Ther. Sci*. 2015;27:943-945.
- O'Connor S.R., Tully M.A., Ryan B., et al. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(4):724-734.
- Hendrick P., Te Wake A.M., TikkiSETTY A.S., et al. The effectiveness of walking as an intervention for low back pain: a systematic review. *Eur Spine J*. 2010;19:1613-1620.
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C., et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15(Suppl. 2):S192-S300.
- Rubinstein S.M., van Middelkoop M., Assendelft W.J., et al. Spinal manipulative therapy for chronic low-back pain: an update of a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;13: E825-E846.
- Liu L., Skinner M., McDonough S., et al. Acupuncture for Low Back Pain: An Overview of Systematic Reviews. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;ID328196. 18 p.
- Hutchinson A., Ball S., Andrews J., Jones G.G. The effectiveness of acupuncture in treating chronic non-specific low back pain: a systematic review of the literature. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2012;7:36-44.
- Furlan A.D., Giraldo M., Baskwill A., et al. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD001929.
- Kuijpers T., van Middelkoop M., Rubinstein S.M., et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J*. 2011;20:40-50.
- Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *Journal of Pain Research*. 2012;5:579-590.
- Enthoven W.T., Roelofs P.D., Deyo R.A., van Tulder M.W., Koes B.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 10;2:CD012087.
- Piccoliori G., Engl A., Gatterer D., et al. Management of low back pain in general practice - is it of acceptable quality: an observational study among 25 general practices in South Tyrol (Italy). *BMC Family Practice*. 2013;14:148-156.
- Hodkinson D.J., Khawaja N., O'Daly O. et al. Cerebral analgesic effect to nonsteroidal anti-inflammatory agent ibuprofen. *Pain*. 2015;156:1301-1310.
- Moore R.A., Derry S., Wiffen P.J., Straube S., Aldington D.J. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2015;19(9):1213-1223.
- Nunn M.L., Hayden J.A., Magee K. Current management practices for patients presenting with low back pain to a large emergency department in Canada. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:92.
- Khalifa N., El-Husseini T., Morrah A. et al. Use of ibuprofen sustained release for treating osteoarthritis pain: findings from 15 medical general practices Egypt. *Open access rheumatology: research and reviews*. 2014;6:49-56.
- Driessens M., Famaei J.-P., Orloff S. et al. Efficacy and tolerability of sustained release ibuprofen in the treatment patients with chronic back pain. *Current therapeutic research*. 1994;55:1283-1292.
- Baumgartner H., Schwartz H.A., Blum W. Et al. Ibuprofen and diclofenac sodium in the treatment osteoarthritis: a comparative study of two once-daily sustained-released NSAID formulation. *Current Medical Research and Opinion*. 1996;13:435-444.
- Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013;16(2 Suppl):S49-S283.

Безопасность использования мелоксикама

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.И. САС^{1,2}, В.Б. ГРИНЕВИЧ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Информация об авторах:

Сас Евгений Иванович – д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обо-

роны Российской Федерации; тел.: +7 (904) 600-14-45;

e-mail: doctorsas@rambler.ru

Гриневич Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджет-

ного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: grinevich_vb@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – средства терапии острой и хронической боли, связанной преимущественно с воспалительными изменениями, вследствие чего данная группа препаратов широко используется в неврологии, ревматологии, травматологии и т. д. Механизм действия препаратов связан с воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и блокадой синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ), а также воздействием на ЦОГ-1 и подавлением синтеза цитопро-тективных ПГ, что определяет возможность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В настоящее время применение НПВП ориентировано не столько на повышение эффективности, сколько на большую их безопасность. Создание ЦОГ-2-селективных ингибиторов (мелоксикам) и ЦОГ-2-высокоселективных (коксибов) позволило при сохранении высокой эффективности значительно снизить риск осложнений со стороны ЖКТ. Так, профиль безопасности мелоксикама, преимущественно ингибирующего ЦОГ-2, оценен в целой серии исследований. В частности, два больших проспективных контролируемых исследования – MELISSA и SELECT – доказали, что мелоксикам обладает меньшей токсичностью в отношении ЖКТ, чем традиционные НПВП. Таким образом, можно сделать обоснованное заключение о высокой эффективности мелоксикама, не уступающей таковой по сравнению с неселективными НПВП, при хорошей переносимости и безопасности препарата в отношении ЖКТ.

Ключевые слова: мелоксикам, НПВП, безопасность, клиническая практика, клиническая фармакология

Для цитирования: Сас Е.И., Гриневич В.Б. Безопасность использования мелоксикама в клинической практике. *Медицинский совет.* 2019; 1: 46-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-46-50>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safe use of meloxicam

IN CLINICAL PRACTICE

Evgeny I. SAS^{1,2}, Vladimir B. GRINEVICH¹

¹ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 194100, Saint-Petersburg, 2, Litovskaya St.

Author credentials:

Sas Evgeny Ivanovich – Dr. of Sci. (Med), Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Medical Education) of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after

S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel: +7 (904) 600-14-45; e-mail: doctorsas@rambler.ru

Grinevich Vladimir Borisovich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the 2nd Department (Therapy of Advanced Medical

Education) of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; e-mail: grinevich_vb@mail.ru

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – means of treatment of acute and chronic pain associated primarily with inflammatory changes, so this group of drugs is widely used in neurology, rheumatology, traumatology, etc. The mechanism of action of the drugs is associated with the effect on cyclooxygenase-2 (COG-2) and blockade of proinflammatory prostaglandins (PG) synthesis, as well as the effect on COG-1 and suppression of cytoprotective PG synthesis, which determines the possibility of side

effects from the gastrointestinal tract (GIT). Now application of NPVP is focused not so much on increase of efficiency, as on their big safety. Creation of COG-2-selective inhibitors (meloxicam) and COG-2-high selective inhibitors (coxybes) allowed to reduce significantly the risk of complications from gastrointestinal tract while maintaining high efficiency. Thus, the safety profile of meloxicam, mainly inhibiting COG-2, is estimated in a whole series of studies. In particular, two large prospective controlled trials - MELISSA and SELECT - proved that meloxicam is less toxic to gastrointestinal tract than traditional NSAIDs. Thus, a reasonable conclusion can be made about the high efficacy of meloxicam, which is not inferior to that of non-selective NSAIDs, with good tolerability and safety of the drug against gastrointestinal tract.

Keywords: meloxicam, NSAID, safety, clinical practice, clinical pharmacology

For citing: Sas E.I., Grinevich V.B. Safe use of meloxicam in clinical practice. *Meditinsky Sovet*. 2019; 1: 46-50. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-46-50>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – средства терапии острой и хронической боли, связанной преимущественно с воспалительными изменениями [1]. Поскольку боль сопровождает большинство заболеваний и является наиболее значимым для пациента клиническим проявлением, эта группа препаратов заняла уникальную нишу. Вследствие этого данная группа препаратов широко используется в неврологии, ревматологии, травматологии, онкологии и т. д.

Широкий спектр показаний определил и значительные объемы использования препаратов данной группы. Так, в США ежегодно выписывается более 100 млн рецептов на НПВП (и здесь не учитываются безрецептурные продажи препаратов), а на их покупку затрачено более 5 млрд долл. [2]. В России за 2012 г. было продано более 120 млн упаковок НПВП, в том числе более 12 млн аспирина в кардиологических дозировках. Объемы продаж закономерно объясняют и значительное количество побочных эффектов у пациентов, принимающих данные препараты [3].

Механизм действия препаратов связан с воздействием на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и блокадой синтеза провоспалительных простагландинов (ПГ). Однако неспецифическое воздействие НПВП на ЦОГ-1 и подавление синтеза цитопротективных (физиологических) ПГ определяет возможность возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Снижение синтеза ПГ сопровождается существенным уменьшением защитного потенциала слизистой оболочки (СО), и ее повреждение вызвано экзо- и эндогенными факторами агрессии. Следует отметить, что данный эффект носит системный характер и не зависит от пути введения НПВП в организм (перорально, ректально, внутримышечно и т. д.). Под НПВП-ассоциированными повреждениями ЖКТ чаще всего понимают изменения гастродуоденальной области – гастропатию, однако данные повреждения характерны для всей СО, в т. ч. и кишечника.

Если попытаться классифицировать все повреждения ЖКТ, вызванные приемом НПВП, то их можно условно разделить по «этажам»:

- 1) диспепсия, ассоциированная с приемом НПВП;
- 2) НПВП-ассоциированные поражения пищевода;

- 3) НПВП-ассоциированная гастропатия;
- 4) НПВП-ассоциированная энтеропатия.

Как правило, для любых повреждений СО ЖКТ характерен длительный прием НПВП. Особое значение в диагностике НПВП-ассоциированной гастропатии приобретает эндоскопическое исследование, поскольку повреждение СО желудка протекает чаще всего асимптомно. Снижение защитного потенциала СО желудка к воздействию агрессивных факторов (соляной кислоты и пепсина) сопровождается ее повреждением, но основной механизм действия НПВП – купирование воспалительных изменений – в значительной степени минимизирует клинические проявления. Таким образом, НПВП-ассоциированная гастропатия может быть как случайным «открытием» при эндоскопии, так и впервые манифестировать желудочно-кишечным кровотечением. По данным эпидемиологических исследований, у 1 пациента из 100, регулярно принимающих НПВП, наблюдаются перфоративные язвы и кровотечения [4]. У пациентов, вынужденных длительно принимать НПВП, риск развития осложнений, соответственно, значительно возрастает. Использование селективных НПВП (целекоксиб, мелоксикам, нимесулид) достоверно снижает риск развития летальных осложнений, однако не исключает их полностью [5]. Бессимптомность течения, а также склонность к рецидивированию НПВП-ассоциированной гастропатии требует проведения своевременной диагностики и лечения данного вида патологии.

С этой целью были выделены факторы риска развития данного вида патологии, к которым отнесены:

- наличие язвенного анамнеза;
- одновременный прием нескольких НПВП (включая «кардиологический» аспирин);
- пожилой возраст;
- высокие дозы НПВП;
- сопутствующий прием антикоагулянтов;
- использование глюкокортикоидов [6].

Следует отметить, что у пожилых пациентов язвенные НПВП-осложнения развиваются чаще, они также более склонны к кровотечениям или перфорации. Причиной этого феномена являются такие факторы, как возрастные атрофические изменения слизистых оболочек ЖКТ, атеросклероз и нарушенные механизмы восстановления [7].

Медико-социальная значимость проблемы такова, что ревматологи часто называют НПВП-гастропатию «второй ревматической болезнью». В январе 2000 г. в Женеве была организована Всемирная декада костно-суставных заболеваний (The Bone and Joint Decade, 2000–2010), призванная привлечь внимание общественности к этой проблеме и найти ее практическое решение [8]. Было предусмотрено и расширение исследований в этой области. Создание новых противовоспалительных лекарственных средств (ЛС) ориентировано не столько на повышение эффективности, сколько на большую их безопасность.

Какие же из НПВП имеют низкую ulcerогенность и энтеротоксичность? Химическая структура средств этой группы не позволяет предугадать их эффективность и токсичность. Кроме того, индивидуальность реакций на НПВП, очевидно, связана с наличием в организме многочисленных изоформ ЦОГ, особенностями рецепторов и т.п. Определенные надежды возлагались в свое время на ЦОГ-3-ингибитор Ацетаминофен (парацетамол), но выяснилось, что регулярное применение его в суточной дозе 2–3 г сопровождается эрозивно-язвенной гастропатией (3,5% в год), что сопоставимо с обычными НПВП. Нецелесообразно также комбинировать парацетамол с НПВП (даже снижая дозу последнего) – гастротоксичность возрастает [9].

Также следует помнить о периоде полувыведения средства и его ЦОГ-2-селективности – они не определяют эффективность, но влияют на токсичность. Так, НПВП с коротким периодом полувыведения (1–2 часа – ибупрофен, диклофенак) переносятся лучше индометацина, напроксена, пироксикама – препаратов с длинным периодом полувыведения. Этот показатель является определяющим при определении кратности приема НПВП, то же касается ретардных форм, более склонных к кумуляции и плохой переносимости. Эффективность ЦОГ-2-селективных ингибиторов (мелоксикам, нимесулид) и ЦОГ-2-специфических (или высокоселективных) коксибов не уступает таковой у традиционных НПВП (в адекватных дозах), а гастротоксичность их значительно ниже.

Так, в одном из первых метаанализов всех рандомизированных сравнительных клинических исследований по изучению мелоксикама, опубликованных в 1990–1998 гг., показано значительное преимущество применения мелоксикама по сравнению с другими НПВП в отношении рисков, связанных с поражением органов ЖКТ [10]. В частности, у пациентов при приеме мелоксикама отмечено значительное снижение риска возникновения таких побочных эффектов, как диспепсия, боль в животе, открытие язвы и факт развития язвенного кровотечения (относительный риск [ОР] 0,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,59–0,69) по сравнению с неселективными НПВП. В 2000–2001 гг. было проведено многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование, в котором пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й получали только мелоксикам, а во 2-й – НПВП-препараты для сравнения (т.е. диклофенак, ибупрофен, пироксикам или индометацин). В общей сложности 4 526 пациентов получали либо мелоксикам ($n = 2\ 530$), либо неселективные НПВП для сравнения ($n = 1\ 996$) [11]. Группы лечения

были сопоставимы по показателям наблюдаемой эффективности. Пациенты, получавшие мелоксикам, имели значительно более низкие показатели зарегистрированных побочных реакций со стороны ЖКТ (1,80% против 3,20%; $p = 0,003$), включая диспепсию (0,08% против 0,35%; $p = 0,049$), боль в животе (0,91% против 1,90%; $p = 0,006$), гастрит (0,08% против 0,60%; $p = 0,002$) и желудочно-кишечное кровотечение (0,08% против 0,50%; $p = 0,007$) в отличие от группы сравнения. Более того, часть пациентов, получавших мелоксикам, ранее испытывали побочные эффекты, вызванные приемом НПВП.

Гастроинтестинальный профиль безопасности мелоксикама, преимущественно ингибирующего ЦОГ-2, оценен в целой серии исследований. В частности, два больших проспективных контролируемых исследования – MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies) – доказали, что мелоксикам обладает меньшей токсичностью в отношении желудочно-кишечного тракта по сравнению с диклофенаком или пироксикамом [12, 13]. Так, в исследовании MELISSA 4 635 пациентов получали мелоксикам 7,5 мг/сут и 4 688 – диклофенак 100 мг/сут. Период наблюдения составил 28 дней. Пациенты, получавшие мелоксикам, имели достоверно меньше гастроинтестинальных побочных эффектов (13% по сравнению с 19% в группе диклофенака, $p < 0,001$). В частности, у пациентов, получавших мелоксикам, реже наблюдались диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Весьма важным выводом этих двух широкомасштабных исследований было доказательство безопасности применения мелоксикама у лиц, использующих аспирин, что позволило рассматривать его как препарат выбора для пациентов с сердечно-сосудистой патологией (в том числе старшей возрастной категории). Закономерно было бы предположить, что использование высокоселективных коксибов сопровождалось еще большим ростом безопасности со стороны ЖКТ. Действительно, применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) уменьшало риск развития гастродуоденальных язв (снижение относительного риска на 74%) и язвенных осложнений (снижение на 61%) по сравнению с неселективными НПВП [14]. Однако, как часто бывает в медицине, дальнейший рост селективности в отношении ЦОГ-2, не сопровождался значимым увеличением безопасности в отношении ЖКТ. Так, выполненный метаанализ с общим количеством участников 112 351 человек, включивший 36 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих коксибы (целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и люмиракоксиб), относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (набуметон, мелоксикам и этодолак) и неселективные НПВП, продолжительностью ≥ 4 недели показал отсутствие существенных различий в отношении язвенных осложнений (ОР, 1,38; 95% ДИ 0,47–3,27), симптоматической язвы (ОР, 1,02; 95% ДИ 0,09–3,92) и эндоскопической язвы (ОР, 1,18; 95% ДИ 0,37–2,96) между коксибами и селективными ингибиторами ЦОГ-2 [15]. Кластерный анализ, корректирующий потенциальные значимые факторы (возраст, пол, предыдущая язвенная болезнь и время

наблюдения), и анализ чувствительности не выявили каких-либо существенных изменений в основных результатах. Факторный анализ позволил предположить, что относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2 и коксибы были связаны с сопоставимыми показателями общего числа нежелательных явлений (НЯ) (ОР, 1,09; 95% ДИ 0,93–1,31), в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта (ОР, 1,04; 95% ДИ 0,87–1,25).

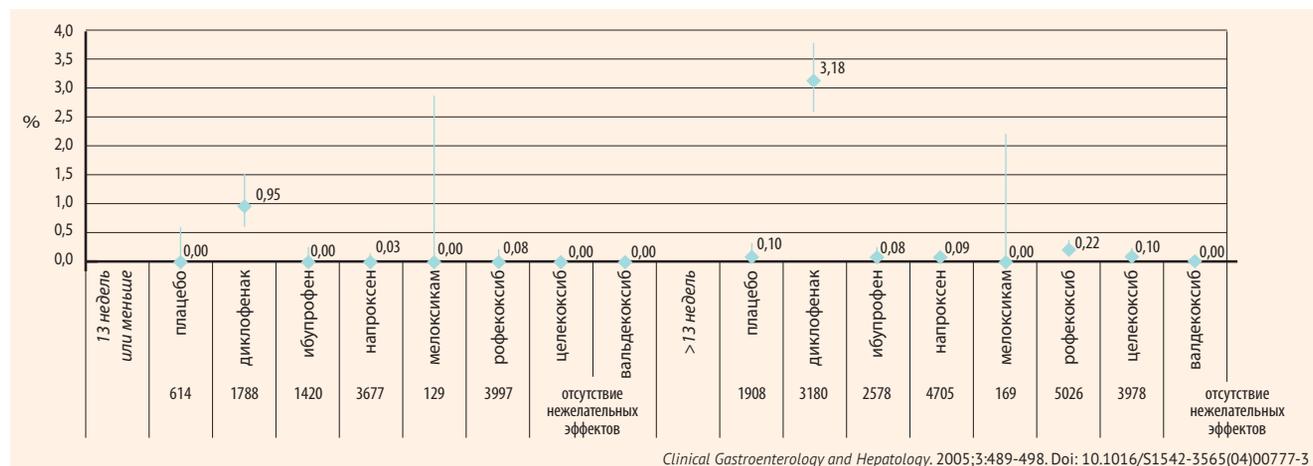
Следует отметить, что повреждение слизистой оболочки ЖКТ при использовании НПВП является неединственным повреждающим фактором данной группы препаратов в отношении органов пищеварения. Одним из значимых побочных эффектов применения НПВП является гепатотоксичность, приобретающая особое значение в условиях коморбидной патологии, когда требуется назначение сразу нескольких групп препаратов. Так, было выполнено исследование по оценке профиля безопасности восьми НПВП, доступных во Франции, с использованием данных, полученных через французскую систему фармаконадзора. Данные (с 2002 по 2006 г.) были проанализированы на ацеклофенаке, диклофенаке, кетопрофене, мелоксикаме, напроксене, нимесулиде, пироксикаме и теноксикаме. Особое внимание уделялось зарегистрированным фактам серьезных побочных реакций на лекарства (СПР), которые затрагивают следующие системы органов: желудочно-кишечную (отдельно рассматривался гепатотоксический элемент), кожную, почечную и сердечно-сосудистую [16]. Всего было выявлено 42 389 серьезных сообщений о СПР. Кетопрофен ассоциировался с самой высокой совокупной зарегистрированной частотой СПР (0,78 случая на миллион определенных суточных доз), затем следовали диклофенак (0,58), нимесулид (0,52), напроксен (0,50), пироксикам (0,47), теноксикам (0,42), мелоксикам (0,41) и ацеклофенак (0,30). Нимесулид и ацеклофенак ассоциировались с наивысшим риском развития СПР в отношении печени (скорректированный OR = 4,53 и 3,67 соответственно). В анализе

«случай/неслучай» кетопрофен, пироксикам и напроксен были связаны с наивысшим риском серьезных желудочно-кишечных осложнений (отношение шансов [OR] 6,87, 6,54 и 5,07 соответственно). Наиболее частые СПР, о которых сообщалось с помощью выбранных пероральных НПВП, являются кожными, за ними следуют желудочно-кишечные, печеночные и почечные явления. Самые высокие риски серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, кожи и почек были связаны, соответственно, с кетопрофеном, нимесулидом и теноксикамом по сравнению с другими НПВП.

Необходимо сказать, что НПВП, наряду с антибактериальными препаратами, входят в число основных причин, связанных с лекарственным поражением печени (DILI) [17]. НПВП обладают широким спектром повреждений печени – от бессимптомной, транзиторной, гипертрансаминаземии до молниеносной печеночной недостаточности. Однако недооценка бессимптомных, легких случаев, а также пациентов с преходящими изменениями в тестах печени в сочетании с сообщениями, не соответствующими критериям фармаконадзора для установления DILI, и некорректными эпидемиологическими исследованиями ставит под угрозу возможность установить реальный риск гепатотоксичности НПВП. Несколько НПВП, а именно бромфенак, ибуфенак и беноксапрофен, были изъяты с рынка из-за гепатотоксичности; другие, такие как нимесулид, никогда не продавались в одних странах и перестали использоваться в других. Поступающие сообщения подтвердили возможность развития тяжелых форм повреждения печени, в результате чего национальные органы здравоохранения ряда стран изъяли нимесулид с рынка [18–29]. Несмотря на это, использование нимесулида все еще поддерживается в некоторых европейских странах, хотя в отчетах ЕМЕА его рекомендуется использовать только во второй линии терапии, а продолжительность ограничить 15 днями с максимальной дозой 100 мг/сут [30].

● **Рисунок.** Доля пациентов, прекративших прием НПВП, связанный с повреждением печени, в краткосрочных (≤ 13 недель) и в долгосрочных исследованиях (> 13 недель)

● **Figure.** Share of patients who stopped taking NSAIDs related to liver injury in short-term studies (≤ 13 weeks) and long-term studies (> 13 weeks)



Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2005;3:489-498. Doi: 10.1016/S1542-3565(04)00777-3

В этой связи интересна работа Rostom A. et al., включившая 67 статей из библиографической базы данных MEDLINE и EMBASE и 65 исследований из архивов Управления по контролю за продуктами и лекарствами. В ней рассматривались результаты рандомизированных контролируемых испытаний диклофенака, напроксена, ибупрофена, целекоксиба, рофекоксиба, валдекоксиба или мелоксикама у взрослых с остеоартрозом или ревматоидным артритом с целью определения их гепатотоксичности (повышение аминотрансфераз более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы; прекращение приема препарата, связанное с поражением печени; серьезные

нежелательные явления; госпитализации, связанные с поражением печени) (рис.) [31]. Анализ всех исследований показал максимально безопасный спектр по гепатотоксичности у мелоксикама и валдекоксиба.

Таким образом, можно сделать обоснованное заключение о высокой эффективности ЦОГ-2-селективного ингибитора (мелоксикама), не уступающей таковой по сравнению с неселективными НПВП, при хорошей переносимости и гастроэнтерологической безопасности препарата. Это позволяет рассматривать мелоксикам как препарат выбора при назначении сложным, коморбидным пациентам, а также лицам пожилого возраста. 

Поступила/Received 21.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009, 167 с. [Karateev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B., et al. Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. M.: IMA-PRESS, 2009, 167 p.] (In Russ).
- Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: «Алмаз», 2006, 88 с. [Nasonov E.L.; Lazebnik L.B.; Belenkov Yu.N.; et al. Use of the anti-inflammatory drugs by non-steroidal anti-inflammatory agents. Clinical recommendations. M.: «Diamond», 2006, 88 p.] (In Russ).
- Cheung R., Krishnaswami S., Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29(Suppl):2498-2510.
- Lehmann F.S., Beglinger C. Impact of COX-2 inhibitors in common clinical practice a gastroenterologist's perspective. *Curr Top Med Chem.* 2005;5(5):449-464.
- Brooks J., Warburton R., Beales I.L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013 Sep;4(5):206-22. doi:10.1177/2040622313492188.
- 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;1:4-24. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical recommendations «Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern rheumatology [Sovremennaya revmatologiya]*. 2015;1:4-24.] (In Russ).
- Boers M., Tangelder M.J.D., van Ingen H., Fort J.G., Goldstein J.L. The rate of NSAID-induced endoscopic ulcers increases linearly but not exponentially with age: a pooled analysis of 12 randomised trials. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar;66(3):417-418.
- Woolf A. The Bone and Joint Decade 2000-2010. *Ann Rheum Dis.* 2000 Feb;59(2):81-82. doi: 10.1136/ard.59.2.81.
- Плотникова Е.Ю., Золотухина В.Н., Мерзляков С.П., Воложжанина Л.Г., Синьков М.А. Нестероидные противовоспалительные препараты при вертеброгенных болевых синдромах – что выбрать? Сравнительное исследование. *Нервные болезни.* 2018;2:38-42. [Plotnikova E. Yu., Zolotukhina V.N., Merzlyakov S.P., Vologzhanina L.G., Sinkov M.A. Nonsteroid anti-inflammatory drugs in vertebrogenic pain syndromes - what to choose? Comparative study. *Nervous diseases [Nervnye bolezni]*. 2018;2:38-42.] (In Russ).
- Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med.* 1999;13:107(6A):485-545.
- Degner F. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clinical Therapeutics.* 2000;22(4):400-10.
- Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability on the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:946-51.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large Scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol.* 1988;37:937-45.
- Laine L., White W.B., Rostom A., Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(3):165-87. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.10.004. Epub 2008.
- Man Yang, Hong-Tao Wang, PhD, Miao Zhao, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1592.
- Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L.; Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013 Apr;27(2):223-30.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 7;16(45):5651-5661.
- Grignola J.C., Arias L., Rondan M., Sola L., Bagnulo H. Hepatotoxicity associated to nimesulide [Revision of five cases]. *Arch Med Int.* 1998;20:13-18.
- Selig J., Liberek C., Kondo Oestreicher M., Desmeules J., Stoller R. Nimesulide hepatotoxicity. Poster presented at the 6th Annual Meeting of the European Society of Pharmacovigilance – Budapest, September 1998:28-29.
- Romero Gómez M., Nevado Santos M., Fobelo M.J., Castro Fernández M. Nimesulide acute hepatitis: description of 3 cases. *Med Clin (Barc).* 1999;113:357-358.
- Ozgür O., Hacıhasanoğlu A., Karti S.S., Ovalı E. Nimesulide-induced fulminant hepatitis. *Türk J Gastroenterol.* 2003;14:208-210.
- Lewin S. Post-marketing surveillance of nimesulide suspension. *Indian Pediatr.* 2002;39:890-891; author reply 891-892.
- Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., González M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol.* 2000;32:174. [PubMed]
- Pérez-Moreno J., Llerena Guerrero R.M., Puertas Montenegro M., Jiménez Arjona M.J. Nimesulide toxic hepatitis in pregnancy. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:498-499. [PubMed]
- Papaioannides D., Korantzopoulos P., Athanassiou E., Sinapidis D. Nimesulide-induced acute hepatotoxicity. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22:239. [PubMed]
- Tejos S., Torrejón N., Reyes H., Meneses M. Bleeding gastric ulcers and acute hepatitis: 2 simultaneous adverse reactions due to nimesulide in a case. *Rev Med Chil.* 2000;128:1349-1353. [PubMed]
- Dourakis S.P., Sevastianos V.A., Petraki K., Hadziyannis S.J. Nimesulide induced acute icteric hepatitis. *Iatriki.* 2001;79:275-278.
- Rodrigo L., de Francisco R., Pérez-Pariente J.M., Cadahia V., Tojo R., Rodriguez M., Lucena M.I., Andrade R.J. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:1341-1343. [PubMed]
- Stadlmann S., Zoller H., Vogel W., Offner F.A. COX-2 inhibitor (nimesulide) induced acute liver failure. *Virchows Arch.* 2002;440:553-555. [PubMed].
- EMA: European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-restricted-use-nimesulide-containing-medicinal-products>.
- Rostom A., Goldkind L., Laine L. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Hepatic Toxicity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Arthritis Patients. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2005;3:489-498.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение без боли!

Сильный ход против боли и воспаления

благодаря двойному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



преимущественное подавление циклооксигеназы-2¹



окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления ПГЕ₂²



**Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingenheim.com

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз); дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. Противопоказания: гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется: таблетки – детям до 12 лет, раствор для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). С осторожностью: заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Побочное действие: анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастроудоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный меулярный некроз; нефротический синдром. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Регистрация

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett L.J. NBM Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

Регистрация
PC-RU-100023, июль 2018

Кардиальная автономная невропатия

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.А. БЕЛЯЕВ¹, О.В. КОТОВА², Е.С. АКАРАЧКОВА²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, г. Москва, Б. Суваревская пл., д. 3, стр. 21

² Международное общество «Стресс под контролем»: 115573, Россия, г. Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40

Информация об авторах:

Беляев Антон Андреевич – младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Котова Ольга Владимировна – к.м.н., врач-невролог, вице-президент международного общества «Стресс под контролем»; тел.: +7 (985) 743-45-76; e-mail: o_l_kotova@mail.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д.м.н., врач-невролог, президент международного общества «Стресс под контролем»; тел.: +7 (985) 743-45-76

РЕЗЮМЕ

Кардиальная автономная невропатия (КАН) является распространенным и недостаточно диагностируемым осложнением сахарного диабета (СД). Обычно это связано с тем, что заболевание протекает бессимптомно до самых поздних стадий. Воздействие КАН на пациентов с СД может быть губительным, потому что КАН связана с повышенной смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническим заболеванием почек. Распространенность КАН: 17–66% у пациентов с СД 1-го типа и 31–73% у пациентов с СД 2-го типа. Ключевыми моментами в патогенезе невропатий при СД, и в частности КАН, являются гипергликемия, аутоиммунная реакция, генетические факторы, обструктивное апноэ во сне, воспаление. Рассмотрены клинические проявления КАН и факторы риска развития КАН у пациентов с СД. Ранняя диагностика КАН имеет жизненно важное значение для успеха терапии, поскольку есть предположение, что денервация сердечно-сосудистой системы может быть обратимой, если диагностируется вскоре после ее начала. В лечении КАН используют антиоксидантную, вазоактивную и витаминотерапию. Сделан акцент на применении инъекционной формы Нейромультивита.

Ключевые слова: кардиальная автономная невропатия, эпидемиология, факторы риска, клиника КАН, лечение КАН, витамины группы В, Нейромультивит

Для цитирования: Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2019; 1: 52-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-52-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiac autonomic neuropathy

IN DIABETIC PATIENTS

Anton A. BELYAEV¹, Olga V. COTOVA², Elena S. ACARACHKOVA²

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky of the Department of Healthcare of Moscow»: 129090, Russia, Moscow, B. Sukharevskaya Square, 3, b. 21

² International Society «Stress under Control»: 115573, Russia, Moscow, Musi Dzhaliya Street, 40

Author credentials:

Belyaev Anton Andreyevich – junior researcher of the Department of Emergency Vascular Surgery of the State Budget Institution of Public Health of Moscow «Research Institute of Urgent Care named after N.V. Sklifosovsky of the Moscow Department of Healthcare».

Kotova Olga Vladimirovna – Candidate of medical sciences, neurologist, vice-president of the international society «Stress under control»; tel: +7 (985) 743-45-76; e-mail: o_l_kotova@mail.ru

Akarachkova Elena Sergeevna – Dr. of Sci. (Med), neurologist, president of the international society «Stress under control»; tel: +7 (985) 743-45-76

ABSTRACT

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common and insufficiently diagnosed complication of diabetes mellitus. This is usually due to the fact that the disease runs asymptotically until the very late stages. The impact of CAN on patients with diabetes can be devastating, because CAN is associated with increased mortality, cardiovascular disease, chronic kidney disease. CAN prevalence: 17-66% in patients with type 1 diabetes and 31-73% in patients with type 2 diabetes. Hyperglycemia, autoimmune reaction, genetic factors, obstructive sleep apnea, and inflammation are the key points in the pathogenesis of neuropathies in diabetes, in particular, CAN. Clinical manifestations of CAN and risk factors of CAN development in patients with diabetes are considered. Early diagnosis of CAN is of vital importance for the success of therapy, as there is an assumption that denervation of cardiovascular system may be reversible if diagnosed soon after its beginning. Antioxidant, vasoactive and vitamin therapy is used in the treatment of CAN. Emphasis is placed on the use of the injection form of Neuromultivitis.

Keywords: cardiac autonomic neuropathy, epidemiology, risk factors, CAN clinic, CAN treatment, B vitamins, Neuromultivitis

For citing: Belyaev A.A., Cotova O.V., Acarachkova E.S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 52-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-52-56>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Кардиальная автономная невропатия (КАН) является распространенным и часто недостаточно диагностируемым осложнением сахарного диабета (СД). КАН ассоциируется с повышенной смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хроническим заболеванием почек у пациентов с СД, но, несмотря на эти неблагоприятные последствия, КАН часто остается нераспознанной в течение длительного периода. Обычно это связано с тем, что заболевание протекает бессимптомно до самых поздних стадий.

Сахарный диабет (СД) – это глобальная проблема, которая, как считается, затрагивает 415 млн человек во всем мире. Причем еще 318 млн страдают от снижения толерантности к глюкозе и подвержены повышенному риску развития СД [1]. ССЗ являются основной причиной смертности и заболеваемости у пациентов с СД, а связанные с диабетом микрососудистые осложнения оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность в этой популяции больных [2].

КАН является распространенным нераспознанным осложнением СД [3]. Воздействие КАН на пациентов с СД может быть губительным, т. к. КАН связана с повышенной смертностью, ССЗ, хроническим заболеванием почек [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАН

В нескольких исследованиях изучалась распространенность КАН у пациентов с СД 1-го типа (СД1) и СД 2-го типа (СД2). Эти исследования показали большой разброс распространенности КАН: 17–66% у пациентов с СД1 и 31–73% у пациентов с СД2. Считается, что это происходит из-за расхождений и различий в критериях, используемых для диагностики КАН, исследуемых групп населения и вариаций факторов риска КАН [5].

ФАКТОРЫ РИСКА КАН

КАН имеет несколько факторов риска, общих для других сосудистых осложнений, связанных с диабетом, таких как контроль гликемии, продолжительность диабета и общие факторы риска ССЗ.

Гликемический контроль

Гипергликемия играет важную роль в патогенезе связанных с диабетом микрососудистых осложнений и, следовательно, оказывает неблагоприятное влияние на развитие и прогрессирование КАН [6]. В исследовании DCCT показано 50%-ное снижение частоты КАН в течение 6,5 лет наблюдения в когорте интенсивной терапии. Преимущества интенсивного гликемического контроля во время этого исследования сохранялись в течение по крайней мере 14 лет после окончания исследования. Кроме того, у участников в группе интенсивной терапии, которые были свободны от КАН в конце исследования, было снижение риска возникновения КАН на 31% по сравнению с таковыми в контрольной группе (OR 0,69; 95% CI 0,51–0,93) [7]. Тем не менее у лиц с диагнозом «КАН» в конце исследования наблюдался более высокий

риск развития сердечно-сосудистых событий в период наблюдения, который зависел от предшествующего гликемического контроля [8].

Длительность диабета

Длительность диабета является основным фактором риска развития КАН у пациентов с СД1 и СД2 [7, 9]. Сообщается, что частота возникновения КАН составляет 6 и 2% ежегодно у пациентов с СД1 и СД2 соответственно [5]. Распространенность КАН увеличивается с 9% в конце исследования DCCT до 31% год спустя [8]. Аналогично распространенность КАН увеличилась с 19,8% у пациентов с преддиабетом до 32,2% у пациентов с недавно диагностированным СД2; более высокая распространенность сообщалась у пациентов с СД2 и более длительным течением диабета [10–12]. Распространенность КАН часто выше среди пациентов с СД2 по сравнению с больными СД1, несмотря на более длительную продолжительность диабета у пациентов с СД1, что, вероятно, связано с тем, что пациенты с СД2 более старшего возраста и с большей вероятностью имеют факторы риска ССЗ, чем пациенты с СД1.

Сердечно-сосудистые факторы риска

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, курение, гипертонию и гиперлипидемию, связаны с развитием КАН [13, 14]. В проспективном исследовании осложнений сахарного диабета EURODIAB факторы риска, связанные с развитием КАН, были исследованы в течение 7,3 лет наблюдения у пациентов с СД1. Исследование показало, что систолическое артериальное давление, уровень гликированного гемоглобина и возраст были связаны с более высоким риском развития КАН [14]. В исследовании, где было 2 230 участников с СД2, результаты также свидетельствовали о том, что у пациентов с КАН была более высокая распространенность гипертонии по сравнению с пациентами без КАН (57% против 49%, $p < 0,001$) [15].

Ожирение было связано с КАН наряду с возрастом, постпрандиальной гликемией и диастолическим артериальным давлением [10]. Другое исследование, куда вошли 245 пациентов с СД1 и 151 с СД2, показало, что КАН независимо связана с ожирением ($p = 0,034$), в частности, при СД2 была более высокая распространенность КАН у пациентов с ожирением ($p = 0,033$) [16]. Таким образом, можно предположить, что потеря веса может оказать благоприятное влияние на течение и распространенность КАН [17].

Микрососудистые осложнения

В нескольких исследованиях показано, что микрососудистые осложнения предсказывают развитие КАН. Например, из исследования EURODIAB узнаем, что наличие ретинопатии и альбуминурии было связано с КАН [18]. Большое когортное исследование среди 1 021 пациента с СД2 и КАН показало, что в течение 7,5 лет наблюдения диабетическая ретинопатия (OR 1,513, 95% CI 1,028–2,226; $p = 0,036$) и более высокий уровень микро-

альбинурии (OR 1,515, 95% CI 1,031–2,228; $p = 0,035$) предсказали прогрессирование КАН [19]. Подобные результаты были обнаружены и в недавнем исследовании [20].

Пол

Влияние пола на эпидемиологию КАН является спорным. Исследование ACCORD, в которое было включено более 8 000 пациентов с СД2, показало более высокую распространенность КАН у женщин по сравнению с мужчинами [9]. В другом исследовании отмечается, что среди женщин была выше распространенность КАН, чем у мужчин, но не статистически значимо (65,2% против 34,8%, $p = 0,059$) [21]. Однако другие исследования не показали различий в распространенности КАН среди мужчин и женщин [15, 18, 22].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ КАН

Одним из самых ранних проявлений КАН является бессимптомное нарушение частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое в дальнейшем переходит в тахикардию в покое (90–130 уд/мин) [23]. Фиксированный пульс и невосприимчивость ЧСС к дыханию связаны с полной сердечной денервацией и тяжелой КАН [24]. Таким образом, ЧСС в состоянии покоя можно использовать в качестве диагностического и прогностического инструмента у пациентов с СД после исключения других причин тахикардии [5]. Кроме того, специалисты по окончании проведенного среди 11 400 пациентов с СД2 испытания пришли к выводу, что тахикардия в покое связана с повышенным риском смерти и осложнений ССЗ. Однако осталось неясно, был ли этот повышенный риск прямым результатом более высокого ЧСС в состоянии покоя или просто маркером других неблагоприятных факторов, которые могут определять плохой прогноз [25].

Снижение толерантности к физической нагрузке – еще одно клиническое проявление КАН. При этом снижается реакция сердца и артериального давления (АД) на физическую активность, в связи с чем у пациентов с КАН ЧСС нельзя использовать в качестве показателя интенсивности выполнения упражнений [26].

Ортостатическая гипотензия определяется как снижение систолического АД (САД) > 20 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) > 10 мм рт. ст. после изменения положения тела из положения лежа на спине в положение стоя и считается поздним признаком КАН. Симптомы могут включать в себя слабость, головокружение, а в тяжелых случаях – обмороки [24]. Некоторые лекарства, назначаемые пациентам с диабетом, могут усугубить эти симптомы, включая диуретики, сосудорасширяющие средства, трициклические антидепрессанты и инсулин [27].

Удлинение интервала QT – также частое проявление КАН, с чем часто связана аритмия и внезапная смерть [28].

Среди других проявлений КАН: скрытая ишемия миокарда и ССЗ, кардиомиопатия, осложнения со стороны нижних конечностей, хроническая болезнь почек, анемия.

ПАТОГЕНЕЗ КАН

Патогенез КАН является сложным, многофакторным и все еще обсуждается. Ключевыми моментами в патогенезе невропатий при СД, и в частности КАН, являются гипергликемия, аутоиммунная реакция (аутоиммунная вегетативная ганглионопатия), генетика (несколько генов связаны с развитием и прогрессированием диабетической полинейропатии и КАН), обструктивное апноэ во сне (считается, что оно связано с диабетической полинейропатией у пациентов с СД2), воспаление (которое играет важную роль в патогенезе диабета и связанных с ним микро- и макрососудистых осложнений, а КАН ассоциируется с повышенными уровнями маркеров воспаления) [29–33].

Остановимся на гипергликемии. Кроме традиционных механизмов патологического воздействия гипергликемии при невропатии, показаны и другие, такие как, например, нарушение регенерации нейронов, что было показано в недавних исследованиях, в которых было сделано предположение, что увеличение генерации супероксида в плазме может предсказать снижение функции сердечного нерва и, в частности, может быть основной детерминантой ранней вегетативной дисфункции сердца [34, 35]. При КАН считается, что повышенный уровень активных форм кислорода подавляет синаптическую передачу вегетативных ганглиев, способствуя увеличению риска фатальных аритмий сердца, а также внезапной смерти после инфаркта миокарда [36].

В этиологии диабетической невропатии принимают во внимание неферментативное взаимодействие глюкозы с белками, нуклеотидами и липидами, что приводит к образованию конечных продуктов избыточного гликирования (advanced glycation end products, AGEs), которые принимают участие в нарушении нейрональной интеграции, репаративных механизмов и аксонального транспорта. Главной характеристикой AGEs является их способность взаимодействовать с белками, нарушая структуру, что приводит к функциональным нарушениям (например, в митохондриях, мембранах и компонентах сосудистой стенки). В нервной системе повреждается структура миелина и тубулина. Взаимодействие конечных продуктов гликирования с клеточными рецепторами вызывает активацию прооксидантных и провоспалительных факторов.

В условиях гипергликемии конечные продукты гликирования аккумулируются в периферических нервах, а применение препаратов, способствующих снижению образования AGEs, улучшает нервную проводимость и восстанавливает нейрональное кровоснабжение [37]. Накоплению промежуточных продуктов обмена глюкозы препятствует тиаминзависимый фермент транскетоллаза – энзим, редуцирующий пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы. Введение тиамина позволяет значительно увеличивать активность этого фермента. Известно, что тиамин ингибирует продукцию AGEs. Это очень важный факт, т. к. у больных СД 1, 2 (примерно у 75%) обнаружено уменьшение содержания тиамина в плазме, что связано с увеличением клиренса тиамина, и

выявлена взаимосвязь его дефицита с развитием диабетических осложнений [38].

Коррекция дефицита тиамин в эксперименте при применении тиамин монофосфата позволяет препятствовать различным биохимическим нарушениям: активации протеинкиназы C, усилению процессов гликирования и развитию окислительного стресса, которые ведут к развитию таких осложнений сахарного диабета, как нефропатия, ретинопатия и нейропатия. Применение витамина B1 позволило улучшить скорость проведения по моторным и сенсорным нервам, уменьшить проявления автономной нейропатии, улучшить кровоснабжение нерва, что зависит от усиления NO-опосредованной эндотелийзависимой вазодилатации (с чем связывают улучшение скорости проведения по нервам) [39].

Таким образом, помимо основной сахароснижающей терапии, целесообразно назначение тиамин-содержащих препаратов пациентам с СД и КАН. Необходимо помнить, что тиамин в малых дозах разрушается ферментами в желудочно-кишечном тракте и, соответственно, плохо усваивается. В то же время его высокие дозировки при пероральном применении могут полностью блокировать механизмы переноса витамина из кишечника в кровь. Следовательно, достаточные концентрации могут быть достигнуты путем парентерального введения, благодаря чему можно добиться усвоения больших доз и достижения необходимой концентрации препарата в крови [40]. Физиологической функцией витаминов B₁ и B₆ является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нервно-мышечную и сердечно-сосудистую системы. Витамин B12 (цианокобаламин) участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты.

К комбинированным препаратам, включающим витамин B1 (тиамин гидрохлорид 100 мг), B6 (пиридоксин гидрохлорид 100 мг), B12 (цианокобаламин 1 мг) в ампуле на 2 мл, относится Нейромультивит, фармакологические эффекты которого включают нейротрофическое, регенеративное, антиоксидантное, нейромодуляторное, анальгезирующее действие [41].

Сочетание тиамин, пиридоксин и витамин B12 определяет клинические эффекты Нейромультивита, в основе которых лежат следующие механизмы:

- влияние на энергетический и углеводный обмен (тиамин в первую очередь регулирует расщепление глюкозы и участвует в качестве кофермента в окислительных процессах, регулирует протекание пентозофосфатного цикла и синтез нуклеиновых кислот, повышает утилизацию глюкозы тканями),

- влияние на белковый обмен и синтез биогенных аминов и нейротрансмиттеров (фосфорилированная форма витамина B₆ – пиридоксаль-5'-фосфат – кофермент этих реакций),

- одновременное применение высоких доз витаминов группы В способствует регенерации поврежденных нервов (тиамин посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки) [37].

Применение инъекционной формы Нейромультивита позволяет быстро достичь необходимых концентраций тиамин, пиридоксин и цианокобаламин в крови пациента и тем самым обеспечить своевременное редуцирование симптомов полинейропатии путем влияния на патогенетические механизмы [42, 43]. При этом важно, чтобы инъекционные формы витаминов группы В не содержали в составе лидокаин (как в случае с Нейромультивитом), потому что необходимо учитывать безопасность применения таких форм у пожилых пациентов, у больных с кардиологическими заболеваниями, которым лидокаин может быть противопоказан, и возможность аллергических реакций на лидокаин, про которые пациент может не знать.

И в заключение стоит отметить, что ранняя диагностика КАН имеет жизненно важное значение для успеха терапии, поскольку есть предположение, что денервация сердечно-сосудистой системы может быть обратимой, если диагностируется вскоре после ее начала [44]. Целью лечения КАН является контроль симптомов или замедление ее прогрессирования. Современные методы используют комбинацию нефармакологических и фармакологических подходов, включая изменение образа жизни, интенсивный гликемический контроль и лечение основных факторов риска, таких как гиперлипидемия и артериальная гипертония [45].



Поступила/Received 09.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fisher V.L., Tahrani A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017 Oct 6;10:419-434. doi: 10.2147/DMSO.S129797. eCollection 2017.
2. Domingueti C.P., Dusse L.M., Carvalho M.G., de Sousa L.P., Gomes K.B., Fernandes A.P. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):738-745.
3. Balcioglu A.S., Mudderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6(1):80-91.
4. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):639-653.
5. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17-39.
6. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-1070.
7. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* 2009;119(22):2886-2893.
8. Pop-Busui R., Braffett B.H., Zinman B., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

- (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care*. 2017;40(1):94–100.
9. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434–441.
 10. Dimova R., Tankova T., Guergeltcheva V., et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):537–543.
 11. Low P.A., Benrud-Larson L.M., Sletten D.M., et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942–2947.
 12. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev*. 1994;10(4):339–383.
 13. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956–962.
 14. Witte D.R., Tesfaye S., Chaturvedi N., et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(1):164–171.
 15. Chung J.O., Park S.Y., Cho D.H., Chung D.J., Chung M.Y. Anemia, bilirubin, and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6586.
 16. Valensi P., Pariès J., Attali J.R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study. *Metabolism*. 2003;52(7):815–820.
 17. Maser R.E., Lenhard M.J. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5896–5903.
 18. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900–909.
 19. Ko S.H., Park S.A., Cho J.H., et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1832–1836.
 20. Huang C.C., Lee J.J., Lin T.K., et al. Diabetic retinopathy is strongly predictive of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6090749.
 21. Tannus L.R., Drummond K.R., Clemente E.L., da Matta M.F., Gomes M.B. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:191.
 22. Charles M., Fleischer J., Witte D.R., et al. Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study. *Diabetologia*. 2013;56(1):101–108.
 23. Vinik A.I., Freeman R., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol*. 2003;23(4):365–372.
 24. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):463–478.
 25. Hillis G., Woodward M., Rodgers A., et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2012;55(5):1283–1290.
 26. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387–397.
 27. Kuehl M., Stevens M.J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(7):405–416.
 28. Ninkovic V.M., Ninkovic S.M., Miloradovic V., et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):737–744.
 29. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1–34.
 30. Gibbons C., Centi J., Vernino S., Freeman R. Autoimmune autonomic ganglionopathy with reversible cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2012;69(4):461–466.
 31. Politi C., Ciccacci C., D'Amato C., Novelli G., Borgiani P., Spallone V. Recent advances in exploring the genetic susceptibility to diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:198–208.
 32. Tahrani A.A., Ali A., Raymond N.T., et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):434–441.
 33. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4–18.
 34. Ziegler D., Buchholz S., Sohr C., Nourooz-Zadeh J., Roden M. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2015;52(1):65–72.
 35. Jaiswal M., Fingerlin T.E., Urbina E.M., et al. Impact of glycemic control on heart rate variability in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(12):977–983.
 36. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118(11):1808–1829.
 37. Котова О.В. Диабетическая автономная полиневропатия. *Фарматека*. 2012;6:40–44. [Kotova O.V. Diabetic autonomous polyneuropathy. *Pharmacy [Farmateka]*. 2012;6:40–44].
 38. Thornalley P., Babaei-Jadidi R., Al Ali H. et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*. 2007;50(10):2164–2170.
 39. Cameron N., Gibson T., Nangle M. Inhibitors of advanced glycation end product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:784–92.
 40. Строчков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. *PMJ*. 2009;11:776. [Strokov I.A., Akhmedzhanova L.T., Soloha O.A. Group B vitamins in the treatment of neurological diseases. *RMJ*. 2009;11:776].
 41. Куцемелов И.Б., Беркут О.А., Кушнарева В.В., Постникова А.С. Алгоритмы и клинические рекомендации по использованию препарата Нейромультивит в неврологической практике. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2014;31:2186. [Kutsemelov I.B., Berkut O.A., Kushnareva V.V., Postnikova A.S. Algorithms and clinical recommendations on the use of Neuromultivitis in neurological practice. *RMJ. Medical review [RMJ. Medicinskoe obozrenie]*. 2014;31:2186].
 42. Shipton M.J., Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015 Apr;15(2):145–50. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.
 43. Wang H., Li L., Qin L.L., Song Y., Vidal-Alaball J., Liu T.H. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 15;3.
 44. Howorka K., Pumprika J., Haber P., Koller-Strametz J., Mondrzyk J., Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):206–214.
 45. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов. *Поликлиника*. 2015;1(2):36–39. [Kotova O.V. Diabetic neuropathy. Application of neurotropic vitamins. *Polyclinic [Poliklinika]*. 2015;1(2):36–39].

X Съезд онкологов России

Нижний Новгород



Место проведения:

17 апреля 2019

Нижегородская государственная академическая филармония
им. М. Ростроповича,
Площадь Минина и Пожарского, Кремль, корп. 2

18-19 апреля 2019 г.

Гранд Отель «Ока» (Конгресс-центр «Ока Премиум»),
Проспект Гагарина, д. 27

Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация онкологов России
- Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина
- Министерство здравоохранения Нижегородской области
- Приволжский исследовательский медицинский университет
- Ассоциация онкологов Приволжского Федерального округа

Научный комитет

Председатель научного комитета:

Тюляндин С.А., заместитель директора, заведующий отделением клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор

Ответственный секретарь научного комитета:

Петровский А.В., заместитель директора НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Ассоциации онкологов России

Научная программа

• Организационные вопросы в онкологии

Национальная противораковая программа
Организация онкологической помощи населению РФ
Финансирование онкологической помощи
Образовательные программы в онкологии
Государственно-частное партнерство
Канцер-регистры
Лекарственное обеспечение
Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
Добровольное медицинское страхование и программы разделения рисков
Маршрутизация онкологических больных

• Профилактика, диагностика и лечение опухолей различной локализации

Нейроонкология
Опухоли головы и шеи
Опухоли торакальной локализации
Опухоли абдоминальной локализации
Онкоурология
Опухоли молочной железы
Онкогинекология
Опухоли костей и мягких тканей
Онкогематология
Интенсивная терапия и реанимация
Онкопедиатрия
Паллиативная помощь

Для участия в научной программе Съезда необходимо до **31 декабря 2018 г.** направить в Оргкомитет заявку через сайт Съезда www.aor2019.ru

E-mail: info@oncology-association.ru

Петровский Александр Валериевич

Тезисы

Тезисы для публикации необходимо подать не позднее **20 февраля 2019 г.** через сайт www.aor2019.ru, правила оформления размещены на сайте. Публикация тезисов бесплатная для членов АОР и участников, оплативших регистрационный взнос. **Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются.** Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Научный комитет Съезда оставляет за собой право отклонить поданные работы. Тезисы не редактируются.

Регистрационный взнос

Предварительная бесплатная регистрация на сайте www.aor2019.ru обязательна для всех участников. Для членов Ассоциации онкологов России участие бесплатное.

Для остальных участников предусмотрен регистрационный взнос, сумма и способы оплаты которого указаны на сайте Съезда www.aor2019.ru

Выставка

В рамках работы Съезда пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, диагностического, терапевтического и лабораторного оборудования, хирургического инструментария, оборудования для медицинских помещений и операционных, продуктов лечебного питания и др.

Тезисы и регистрационный взнос

Шамова Елена

E-mail: accot@aor2019.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Казарцева Яна Викторовна

Телефон: +7 499 324-63-49

E-mail: info@oncology-association.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Телефон: +7 (495) 517-7055

E-mail: commerce@aor2019.ru

Шеметова Елена Альбертовна

Телефон: +7 (916) 993-6576

E-mail: accot@aor2019.ru

Гостиница

Информация о гостиницах в городе Нижний Новгород будет размещена на сайте съезда www.aor2019.ru

Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

Организационная поддержка



www.aor2019.ru

Информационная поддержка



Алкогольная полинейропатия:

ПУТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

О.В. КУРУШИНА, А.Е. БАРУЛИН, Е.П. ЧЕРНОВОЛЕНКО

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1

Информация об авторах:

Курушина Ольга Викторовна – д.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет: Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1; Ovkurushina@mail.ru, тел. 8(8442)361354

Барулин Александр Евгеньевич – д.м.н., зав. курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет: Barulin23@mail.ru, тел. 8(8442)361354, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Черноволенко Елена Павловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии,

медицинской генетики с курсом неврологии, мануальной терапии, рефлексотерапии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет: Chernovolenkoelena@rambler.ru, тел. 8(8442)361354, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена анализу патогенетических механизмов формирования алкогольных поражений периферической нервной системы. Рассматриваются различные клинические варианты алкогольной полинейропатии, предлагаются пути диагностики с использованием современных инструментальных и лабораторных методов. Авторами анализируются основные пути формирования терапевтической стратегии, рассматриваются группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения алкогольной полинейропатии. Приводятся данные собственного клинического опыта использования препарата тиоктовой кислоты.

Ключевые слова: алкогольная полинейропатия, тиоктовая кислота

Для цитирования: Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволенко Е.П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. *Медицинский совет.* 2019; 1: 58-63. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alcoholic polyneuropathy:

WAYS OF DIAGNOSTICS AND THERAPY.

Olga V. KURUSHINA, Alexander E. BARULIN, Elena P. CHERNOVOLENKO

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 400131, Russia, Volgograd, Ploschad Pavshikh Boitsov, 1

Author credentials:

Kurushina Olga Viktorovna – Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics with Course of Neurology, Manual Therapy, and Reflexology, Department of Continuing Medical Education of Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: Ovkurushina@mail.ru

Barulin Alexander Evgenyevich – Dr. of Sci. (Med.), Head of Course of Neurology, Manual Therapy and Reflexology, Department of Continuing Medical Education of Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: Barulin23@mail.ru

Chernovolenko Elena Pavlovna – Teaching Assistant of Chair of Neurology,

Neurosurgery, Medical Genetics with Course of Neurology, Manual Therapy, and Reflexology, Department of Continuing Medical Education of Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8442) 36-13-54; e-mail: Chernovolenkoelena@rambler.ru

ABSTRACT

The article is devoted to the analysis of the pathogenetic mechanisms of the formation of alcoholic lesions of the peripheral nervous system. Various clinical forms of alcoholic polyneuropathy are considered, ways to diagnose using modern instrumental and laboratory methods are proposed. The authors analyze the main ways of forming a therapeutic strategy, consider groups of drugs used to treat alcoholic polyneuropathy. The data of own clinical experience of using the preparation of thioctic acid are given.

Keywords: alcoholic polyneuropathy, thioctic acid

For citing: Kurushina O.V., Barulin A.E., Chernovolenko E.P. Alcoholic polyneuropathy: ways of diagnostics and therapy. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 58-63. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-58-63>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Проблема алкоголизма в современном мире, к сожалению, не утрачивает своей актуальности. Показатели остаются стабильно высокими как за рубежом, так и в нашей стране. Распространенность алкоголизма в России, по официальным данным за 2011 г., составляла около 3 млн человек, число злоупотребляющих алкоголем достигало примерно 12 млн человек [1]. По данным ВОЗ от 2012 г., первое место в мире по показателю потребления алкоголя на душу населения занимает Молдавия (18,22 л), второе – Уганда (16,93), третье – Чехия (16,45). Россия занимает 5-е место, и данный показатель составлял 15,76 л/год, что почти вдвое превышает приемлемый, по мнению экспертов ВОЗ, для национальной безопасности уровень потребления алкоголя – 8 л в год [1, 14].

При этом по распространенности расстройств, связанных с употреблением алкоголя, Россия занимает второе место (18,2% населения – 30,8% среди мужчин и 6,7% среди женщин), на первом месте – Венгрия (19,3%) [11]. Злоупотребление алкоголем, как известно, вызывает целый ряд неврологических расстройств, в т.ч. мозжечковую атаксию, спутанность сознания, когнитивные нарушения и периферическую невропатию [18]. Наиболее постоянным и часто встречающимся поражением нервной системы при алкогольной зависимости является полинейропатия [1, 11].

Алкогольная полинейропатия (АП) – неврологическое заболевание, характеризующееся нарушением функций множества периферических нервов вследствие токсического воздействия алкоголя и его метаболитов на нервные волокна и последующего нарушения обменных процессов в них. Эта нозология выделена как отдельное заболевание и кодируется в МКБ-10 как G62.1 [8, 13, 19]. По отношению к другим полинейропатиям доля алкогольного поражения составляет 36% [4]. Согласно литературным данным, АП встречается от 9 до 76% случаев у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью более 5 лет. Однако субклинические формы АП выявляются у 97–100% больных, хронически употребляющих алкоголь, посредством электронейромиографии (ЭНМГ). В связи с этим некоторые авторы рассматривают АП как один из симптомов алкоголизма [4, 7].

Считается, что АП развивается у людей, употребляющих алкоголь независимо от расы, национальности, возраста и пола. Но также отмечено, что у женщин склонность к развитию алкогольной зависимости, а также частота развития последующих осложнений, в т.ч. и полинейропатии, выше, чем у мужчин. Такие гендерные физиологические различия с точки зрения метаболизма алкоголя обусловлены более высокой скоростью всасывания и, как следствие, более высоким уровнем алкоголя в крови у женщин, чем у мужчин [13].

АП представляет собой симметричную сенсомоторную невропатию, в основе которой лежит аксональная дегенерация с вторичной демиелинизацией. Основным патогенетический механизм аксонального типа повреждений заключается в генерализованном повреждении осевых цилиндров периферических нервов. Аксональная дегенерация развивается вследствие нарушенных метаболических процессов на уровне нейрона за счет дефи-

цита выработки молекул АТФ в митохондриях и/или повреждения аксонального транспорта [7, 10, 12].

В зависимости от течения заболевания выделяют острую, подострую и хроническую формы АП. Наиболее часто встречающимся вариантом является хроническая форма АП, характеризующаяся постепенным (в течение нескольких лет) прогрессированием патологических процессов и ступенеобразным развитием основных симптомов. Острая и подострая формы встречаются реже, как правило, на фоне дефицита витамина В₁ (тиамина), характеризуются более быстрым развитием симптомов (в течение нескольких дней/месяцев). У больных хроническим алкоголизмом встречаются также бессимптомные формы заболевания [4, 6].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе АП, до сих пор остаются окончательно не выясненными. В настоящее время рассматривают два основных механизма развития АП. Один из них обусловлен прямым токсическим воздействием этанола и его метаболитов, преимущественно ацетальдегида, на волокна периферической нервной системы. Алкоголь поступает в кровь уже через 5 минут после приема внутрь и достигает пика после 30–90 минут. Этанол и его токсичные метаболиты деградации влияют на метаболизм нейронов: активируют рецепторы глутамата в спинном мозге, что ведет к индуцированию глутаматной нейротоксичности, процессам свободнорадикального перекисного окисления липидов, повышению продукции провоспалительных цитокинов [7, 16]. Свободные кислородные радикалы нарушают деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и приводя к развитию АП. Кроме того, этанол снижает синтез и нарушает нормальную конфигурацию белков цитоскелета нервного волокна и замедляет аксональный транспорт [4]. В экспериментальных исследованиях получены данные об активации этанолом клеток микроглии спинного мозга, повышении функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем. Указанные изменения в сочетании с алкоголь-индуцированным окислительным стрессом играют существенную роль в формировании центральной сенситизации в спинном мозге и, как следствие, в развитии невропатического болевого синдрома при алкогольной полинейропатии [2, 18, 21].

Другим патогенетическим механизмом развития АП (острой и подострой форм) является дефицит витамина В₁ (тиамина). С одной стороны, гиповитаминоз тиамина у больных алкоголизмом обусловлен недостаточностью поступления его с пищей ввиду потребления богатых калориями алкогольных напитков с низкой питательной ценностью [9, 12]. С другой стороны, этанол уменьшает всасывание тиамина в тонком кишечнике, уменьшает печеночные запасы тиамина и нарушает процессы фосфорилирования тиамина и образования его активной формы – тиаминпирофосфата (ТПФ). ТПФ является коферментом важнейших многокомпонентных ферментных комплексов: пируватдегидрогеназный, α -кетоглутаратдегидрогеназный и α -кетодегидрогеназный комплексы. Данные ферменты

участвуют в метаболизме углеводов (цикл Кребса, образование АТФ), биосинтезе некоторых структурных составляющих клетки, компонентов эндогенной антиоксидантной системы, а также участвуют в пентозофосфатном пути синтеза предшественников нуклеиновых кислот и NADPH (пентоз). Дефицит ТПФ приводит к снижению активности данных ферментных систем, что, в свою очередь, уменьшает встраивание липидов в миелин, нарушаются биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, в нейронах образуются зоны с лактатацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, которые потенцируют нейротоксический эффект алкоголя [4, 16, 20].

Рассматривают также несколько дополнительных патогенетических механизмов. К ним относят активацию спинного мозга и микроглии при хроническом употреблении алкоголя, активацию рецепторов mGlu5 в спинном мозге, окислительный стресс, приводящий к повреждению периферических нервов свободными радикалами, высвобождению из нервных окончаний провоспалительных цитокинов совместно с активацией протеинкиназы C, вовлечением опиоидергической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [16, 20].

В клинической практике наиболее часто встречаются сенсорная, моторная и смешанная формы АП [8, 22].

Сенсорная форма полиневропатий характеризуется развитием различного рода чувствительных феноменов, преимущественно в дистальных отделах конечностей. Возможно появление онемения, ощущения зябкости или, наоборот, жжения в области кистей и стоп, парестезий в стопах и голених, болезненные спазмы мышц голених, а также различной интенсивности боли в дистальных отделах конечностей (чаще нижних), как правило, с нейропатическим компонентом. При осмотре обнаруживаются явления гипералгезии, гиперпатии, дизестезии. Прикосновение к коже резко усиливает боль (аллодиния). Диагностируемые нарушения чувствительности (гипо- или гиперестезия болевой и температурной чувствительности), как правило, симметричны – в области ладоней и стоп по типу перчаток и носков, с дальнейшим распространением на проксимальные отделы конечностей – по типу высоких перчаток, гольф, чулок. Возможны диссоциированные расстройства чувствительности [5, 13]. Чувствительные расстройства часто сочетаются с вегетативно-сосудистыми изменениями: нарушением зрачковых реакций, гипергидрозом, акроцианозом, мраморностью, синюшностью, отечностью и гиперпигментацией кожи ладоней и стоп, дистрофическими изменениями ногтей. Возможно нарушение менструального цикла и импотенция. Обнаруживается угнетение сухожильных и периостальных рефлексов. На доклинической стадии в первую очередь исчезают ахилловы рефлексы [13].

При вовлечении волокон глубокой чувствительности развивается сенситивная атаксия. Выделяют также атактическую форму АП (периферический псевдотабес), при которой нарушение походки и координации движений сопровождаются онемением и гипестезией дистальных отделов конечностей, отсутствием ахилловых и коленных рефлексов, болью при пальпации в области нервных стволов [13, 22].

Для двигательной формы АП характерно развитие периферических парезов различной степени выраженности, которые сочетаются с незначительными чувствительными расстройствами. Чаще страдают нижние конечности. Характерно преимущественное поражение большеберцового и малоберцового нерва с возникновением симметричных вялых парезов. При поражении большеберцового нерва нарушается подошвенное сгибание стоп и пальцев, поворот стопы внутрь, невозможна ходьба на носках. Поражение малоберцового нерва характеризуется нарушением функции разгибателей стопы пальцев. Стопа свисает и повернута внутрь, больные при ходьбе высоко поднимают ноги, чтобы не задевать пальцами пол (перонеальная походка). Слабость и атрофия мышц развивается, как правило, при длительном течении заболевания. При осмотре обнаруживают гипотонус и гипо- или атрофию мышц голених и стоп в виде западения межкостных промежутков – «когитастая стопа». Иногда атрофия распространяется и на мышцы бедра. Нередко обнаруживается гипермобильность и деформация голеностопных суставов. Ахилловы рефлексы симметрично выпадают или снижены, коленные могут быть повышены с расширением рефлексогенных зон [13, 15, 18].

Смешанная форма АП характеризуется сочетанием двигательных и чувствительных нарушений. Диффузно поражаются верхние и нижние конечности. Характерно развитие симметричного вялого тетрапареза, при поражении отдельно нижних конечностей клиническая картина как при двигательной форме заболевания, а при поражении только верхних конечностей поражаются в основном разгибатели. В зоне парезов также обнаруживаются различные расстройства чувствительности по полиневритическому типу [8, 13].

Основным методом диагностики АП является ЭНМГ, которая позволяет объективизировать уровень, характер и степень поражения периферических нервов. При ЭНМГ у больных с различными вариантами АП выявляются признаки аксонального повреждения. При игольчатой электромиографии регистрируются признаки денервации - и реиннервации мышц, особенно нижних конечностей. Амплитуда М-ответа и потенциалов действия сенсорных волокон снижена преимущественно с ног. При тиаминдефицитной полинейропатии обычно наблюдается более выраженное снижение амплитуды М-ответа, чем при поражении этанолом, что сопровождается более выраженной мышечной слабостью. Возможно легкое или умеренное замедление проведения по моторным или сенсорным волокнам и незначительное увеличение дистальной латенции, что является признаком вторичной демиелинизации [10, 12, 22].

Следует отметить, что отсутствие патологических изменений по данным ЭНМГ еще не означает отсутствие поражения периферических нервов. По данным ЭНМГ возможно оценить только состояние толстых миелинизированных волокон. А при хронической токсической форме АП поражаются главным образом тонкие слабомиелинизированные или немиелинизированные волокна, поэтому в этих случаях показатели ЭНМГ остаются в пределах нормы.

С целью верификации повреждения тонких волокон периферических нервов применяют такие методы исследования, как количественное сенсорное тестирование, лазерные вызванные потенциалы, вызванные потенциалы на термическую стимуляцию, исследование интраэпидермальных нервных волокон [7, 12].

В некоторых случаях для дифференциальной диагностики АП с полинейропатией другой природы, а также для установления формы АП возможно гистологическое исследование биоптатов нервных волокон. При исследовании препаратов обнаруживают признаки дегенерации аксонов с вторичной демиелинизацией. При токсической форме часто вовлекаются тонкие миелинизированные и немиелинизированные волокна, а при тиамин-дефицитной полинейропатии – преимущественно толстые миелинизированные волокна.

В пользу алкогольного генеза полиневропатии могут также свидетельствовать другие проявления алкогольного поражения нервной системы, например корсаковский амнестический синдром, мозжечковая дегенерация, а также системные проявления (изменения кожи, признаки нарушения функции печени, увеличение уровня гамма-глутамилтранспептидазы) [13].

Учитывая многофакторность механизмов патогенеза АП, терапия данного состояния требует комплексного подхода. Необходимой составляющей успешного лечения является отказ от алкоголя и полноценное сбалансированное питание с достаточным количеством витаминов и белка, а также физическая реабилитация пациента. Принимая во внимание механизмы развития АП, при составлении тактики терапии большое значение имеет патогенетическое и симптоматическое лечение, направленное на уменьшение выраженности проявлений заболевания. Несмотря на отсутствие значимой доказательной базы, достаточно широко используются лекарственные средства, обладающие метаболическим, нейротрофическим действием, а также улучшающие регионарную микроциркуляцию [4, 8, 13, 16].

Учитывая развивающуюся поливитаминозную недостаточность при АП, целесообразным является назначение в первую очередь препаратов витаминов группы В, особенно тиамина. У больных с АП восполнение возникшего витаминного дефицита восстанавливает активность ключевых ферментов, позволяет приостановить прогрессирование заболевания и способствует более полному и быстрому восстановлению функций [9, 17]. Ввиду того, что у больных с алкоголизмом нарушено всасывание питательных веществ в тонком кишечнике, в тяжелых случаях начинают с парентерального введения тиамина (2–3 мл 5%-ного раствора в/м) с последующим переходом на пероральный прием. Применение специальной жирорастворимой формы тиамина (бенфотиамин) повышает эффективность лечения в связи с лучшей всасываемостью в кишечнике и лучшим проникновением через гематоэнцефалический барьер, создавая тем самым более высокую внутриклеточную концентрацию активных метаболитов. Возможно также назначение комбинированных препаратов витаминов группы В – В1

(тиамин), В6 (пиридоксин), В12 (цианокобаламин) в сочетании с фолиевой кислотой или в составе поливитаминов [9, 12, 16].

Схожими по биохимическому механизму действия к витаминам группы В являются препараты тиоктовой (α -липоевой) кислоты. Являясь эндогенным антиоксидантом, тиоктовая кислота выполняет функцию кофермента в реакциях окислительного фосфорилирования пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Таким образом, защищает нейрон от токсического действия свободных радикалов, а также способствует повышению концентрации эндогенного антиоксиданта глутатиона, что в итоге приводит к уменьшению выраженности симптомов полинейропатии.

Тиоктовая кислота синтезируется в организме животных и человека, но при экзогенном поступлении она хорошо всасывается при пероральном применении и быстро превращается в свою редуцированную форму – дигидролипоевую кислоту во многих тканях организма. Ежедневная потребность здорового взрослого человека в α -липоевой кислоте составляет 1–2 мг. Выведение тиоктовой кислоты осуществляется почками, в основном в виде окисленных или конъюгированных метаболитов. Тиоктовая кислота – потенциальный антиоксидант, работающий как в жирорастворимых, так и в водорастворимых средах. Антиоксидантной активностью обладают две ее формы – окисленная и восстановленная. Тиоктовая кислота также играет достаточно важную роль в утилизации углеводов и осуществлении нормального энергетического обмена, улучшает энергетический статус клетки; индуцирует закисление внеклеточной среды, усиливая продукцию лактата; снижает кетогенез.

Одним из препаратов, содержащих тиоктовую кислоту, является Берлитион, действие которого основано на целом ряде эффектов:

- Улучшение энергетического обмена.
- Нормализация аксонального транспорта.
- Торможение глюконеогенеза и кетогенеза.
- Нормализация распада высокомолекулярных спиртов.
- Связывание свободных радикалов и инактивация оксидантов.
- Торможение образования радикалов.
- Восстановление мембран.

При АП очень важна роль Берлитиона в обеспечении функции системы антиоксидантной защиты организма. Механизм реализации антиоксидантного действия препарата двоякий. Берлитион способен непосредственно инактивировать свободные радикалы, выступая своего рода «ловушкой» для них. Кроме того, он способствует нормализации функции глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая как донор SH-групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, обеспечиваемых глутатионпероксидазой.

Данный многоплановый механизм действия препарата позволяет воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза АП и одновременно перспективно ожидать положительного воздействия и на другие органы и системы, пострадавшие от хронического приема алкоголя.

В тяжелых случаях лечение начинают с парентерального введения препарата в течение 2–4 недель, затем пациента переводят на таблетированную форму в дозировке 600 мг 1 раз в сутки утром за 30 минут до еды в течение 1,5–2 месяцев [5, 8, 13].

Клинические эффекты применения Берлитиона авторы наблюдали на группе пациентов из 48 человек (31 мужчина, 17 женщин), проходивших лечение в неврологическом отделении Областной клинической больницы №1 г. Волгограда. Пациенты получали препарат парентерально в течение 2 недель, затем переходили на пероральный прием. Необходимым условием терапии была полная отмена алкоголя. По результатам терапии 89,6% пациентов отметили улучшение общего состояния. Наиболее активно изменения наблюдались в улучшении функции ходьбы, уменьшении болевого синдрома и онемения. При этом у 4 пациентов (8,3%) наблюдалось восстановление поверхностной чувствительности в нижних конечностях. Кроме этого, эффективность терапии оценивалась по данным лабораторного обследования: исследовались содержание билирубина, липидный профиль, щелочная фосфатаза. В результате у большинства больных отмечались положительная динамика клинического состояния, уменьшение степени выраженности биохимических нарушений или даже нормализация показателей. К сожалению, надо отметить, что именно эта категория пациентов в связи со специфическими характеристиками социального и клинического статусов особенно сложна для длительного катamnестического наблюдения.

Таким образом, можно сделать вывод, что Берлитион является препаратом, способным разорвать цепь метаболических нарушений, представляющих основу патогенеза АП. Многоплановость действия препарата позволяет рекомендовать его не только для лечения пациентов с неврологическими осложнениями, но и с целью гепатопротекции. Являясь универсальным стабилизатором клеточных мембран, Берлитион может быть использован при всех патологических состояниях, в основе которых лежат мембранные повреждения, то есть практически при всех хронических осложнениях алкоголизма.

В последнее время для восстановления поврежденных волокон периферических нервов активно используют препарат уридинмонофосфата в комбинации с витамином В12 и фолиевой кислотой. Клинически доказанным является тот факт, что при поражениях периферических нервов повышается потребность в пиримидиновых нуклеотидах, таких как уридинмонофосфат. В процессе его метаболизма обеспечивается восстановление важных компонентов клеточных мембран нейронов, а также поступление достаточного количества ферментов к поврежденным нейронам.

Симптоматическая терапия строится в первую очередь на лечении нейропатического болевого синдрома. Нейропатические боли являются частым и достаточно мучительным клиническим симптомом при АП, при котором нет эффекта от анальгетиков и противовоспалительных препаратов. И в данном случае в качестве симптоматической терапии традиционно используются анальгетики, к

которым относятся антидепрессанты и антиконвульсанты [2, 3]. Среди антиконвульсантов используют препарат карбамазепин. Начальная доза составляет 100–200 мг 1–2 раза/сут, как правило, достаточным является постепенное повышение дозы до 400 мг 2–3 раза/сут. Развитие побочных реакций в виде сонливости, нарушения координации, диспепсии, анемии, сухости во рту, нарушения аккомодации, задержки мочи, нарушения ритма сердца и другое зачастую ограничивает возможности терапевтического воздействия, поэтому в терапии боли перспективно использование антиконвульсантов нового поколения – габапентина и прегабалина. Основной механизм их действия связан с влиянием на центральную сенситизацию, улучшением нейромедиаторного баланса в сторону усиления антиболевых ГАМК-ергических влияний и редукции эффектов глутамата – главного нейротрансмиттера боли [2]. Габапентин назначается в начальной дозировке 300 мг/сут с дальнейшим увеличением дозы до 1800 мг/сут. Длительность лечения составляет в среднем 6 недель с последующей медленной отменой препарата. При наличии аллодинии рекомендуется назначать прегабалин. Начинают прием с 75 мг вечером в течение недели, затем дозу постепенно увеличивают до 300 мг/сут. Уже после первых 3 дней лечения отмечается положительный эффект [2, 6, 21].

В отдельных случаях при длительном анамнезе боли возможно назначение и антидепрессантов. Основной механизм их действия направлен на активацию антиноцицептивных систем. Обезболивающий эффект их обусловлен как прямым (усиление антиноцицептивных влияний), так и косвенным (улучшение настроения уменьшает болевое восприятие) анальгетическим действием [2]. На сегодняшний день основной приоритет отдается антидепрессантам двойного действия (селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, СИОЗС), поскольку эти препараты обладают выраженной анальгетической и антидепрессивной эффективностью и имеют минимальное количество побочных эффектов в отличие от трициклических антидепрессантов [16, 20].

При наличии периферических парезов пациентам с АП показаны физические упражнения, лечебная гимнастика для укрепления мышц и предотвращения развития возможных контрактур. Для улучшения нервно-мышечного проведения целесообразно назначение антихолинэстеразных препаратов (Прозерин, Ипидакрин). Большое значение имеют психологическая поддержка пациентов, разъяснение им причин заболевания, возможности быстрого и существенного положительного эффекта от лечения в случае выполнения всех лечебных мероприятий и при полном отказе от употребления алкоголя [13, 15, 18].

Таким образом, АП по-прежнему остается распространенным заболеванием. Особенности социального статуса и разнообразие клинических проявлений зачастую делают ведение пациентов с АП непростой терапевтической задачей, но понимание механизмов патогенеза и алгоритмов диагностики и лечения этого заболевания позволяет надеяться на положительный прогноз даже у этой категории пациентов.



- Агибалова Т.В. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома зависимости. М., 2014. 57 с. [Agibalova T.V., et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dependence syndrome. М., 2014. 57 p.] (In Russ).
- Барулин А.Е., Курушина О.В., Калинин Б.М., Черноволенко Е.П. Хроническая боль и депрессия. *Лекарственный вестник*. 2016;10(16):3-10. [Barulin A.E., Kurushina O.V., Kalinchenko B.M., Chernovolenco E.P. Chronic pain and depression. *Lekarstvenny Vestnik*. 2016;10(16):3-10.] (In Russ).
- Барулин А.Е., Матохина Н.В., Черноволенко Е.П. Дорсалгии: болевые установки и эмоциональный статус пациентов. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012;4(36):30-32. [Barulin A.E., Matokhina N.V., Chernovolenco E.P. Dorsalgia: pain patterns and the emotional status of patients. *Volgogradskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;4(36):30-32.] (In Russ).
- Белоглазов Д.Н., Лим В.Г., Свистунов А.А. Алкогольная полиневропатия. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010;6(1):117-120. [Beloglazov D.N., Lim V.G., Svistunov A.A. Alcoholic polyneuropathy. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2010;6(1):117-120.] (In Russ).
- Головачева В.А., Строчков И.А. Лечение диабетической и алкогольной полинейропатий: возможности и перспективы фармакотерапии. *РМЖ*. 2014;16:1193. [Golovacheva V.A., Strokov I.A. Treatment of diabetic and alcoholic polyneuropathy: options and perspectives of pharmacotherapy. *RMJ* 2014; 16: 1193.] (In Russ).
- Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2015;2(13). [Yemelyanova A.Yu., Zinovyeva O.E. Alcoholic polyneuropathy: clinical and pathogenetic variants, principles of diagnosis and treatment. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;2(13).] (In Russ).
- Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Патогенез и лечение полиневропатий: роль витаминов группы В. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2015;5(40). [Yemelyanova A.Yu., Zinovyeva O.E. Pathogenesis and treatment of polyneuropathy: the role of B-group vitamins. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2015;5(40).] (In Russ).
- Казанцева Ю.В., Зиновьева О.Е. Алкогольная полиневропатия: патогенез, клиника, лечение. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;1:26-31. [Kazantseva Yu.V., Zinovyeva O.E. Alcoholic polyneuropathy: pathogenesis, clinic, treatment. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya i Psikihiatriya*. 2012;1:26-31.] (In Russ).
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Агаркова О.И. Применение парентеральных комплексов витаминов группы В в терапии полинейропатии. *Медицинский совет*. 2018;18:62-66. [Kurushina O.V., Barulin A.E., Agarkova O.I. Use of parenteral B-group vitamin complexes in the treatment of polyneuropathy. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;18:62-66.] (In Russ).
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Карпукхина Д.В. Маркеры повреждения периферической нервной системы при сахарном диабете. *Медицинский совет*. 2017;11:23-26. [Kurushina O.V., Barulin A.E., Karpukhina D.V. Markers of peripheral nervous system injury in diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;11:23-26.] (In Russ).
- Лебедева-Несеяра Н.А. и соавт. Потребление алкоголя как фактор риска здоровью населения: обзор российских исследований. *Анализ риска здоровью*. 2017;4:147-160. [Lebedeva-Neseyra N.A., et al. Alcohol consumption as a risk factor for public health: a review of Russian studies. *Analiz Riska Zdorovyyu*. 2017;4:147-160.] (In Russ).
- Левин О.С. Диабетическая полинейропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. *Клиницист*. 2013;2:54-62. [Levin O.S. Diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and pathogenetic therapy. *Klinitsist*. 2013;2:54-62.] (In Russ).
- Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 469 с. [Levin O.S. Polyneuropathy: Clinical Guide. М.: Medical Information Agency Publishing House, LLC, 2011. 469 p.] (In Russ).
- Тиганов А.С. Психиатрия: научно-практический справочник. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2016. 608 с. [Tiganov A.S. Psychiatry: research and practice guide. М.: Medical Information Agency Publishing House, LLC. 2016. 608 p.] (In Russ).
- Черноволенко Е.П., Карпукхина Д.В., Друшлякова А.А. Болевой и астенический синдромы при диабетической полинейропатии. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. 2017:112-113. [Chernovolenco E.P., Karpukhina D.V., Drushlyakova A.A. Pain and asthenic syndromes in diabetic polyneuropathy. Actual problems of experimental and clinical medicine. Proceedings of the 75th open scientific-practical conference of young scientists and students VolgGMU with international participation. 2017:112-113.] (In Russ).
- Chopra K., Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;73(3):348-362.
- Dervaux A., Laqueille X. Thiamine (vitamin B1) treatment in patients with alcohol dependence. *Presse Med*. 2017 Mar;46(2 Pt 1):165-171. doi: 10.1016/j.lpm.2016.07.025.
- Julian T. et al. Alcohol-related peripheral neuropathy: a systematic review and metaanalysis. *Journal of Neurology*. 2018 November.
- Hammoud N., Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. *Clin Liver Dis*. 2019;23:141-155. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.010>
- Kanwaljit Chopra, Vinod Tiwari. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;73(3):348-362. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04111.
- Lily Zeng et al. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *Journal of Pain Research*. 2017;10: 219-228.
- Mellion M.L. et al. Small-Fiber Degeneration in Alcohol-Related Peripheral Neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 July;38(7):1965-1972. doi:10.1111/acer.12470.

Тофациитиниб:

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Н.В. ЧИЧАСОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Информация об авторе:

Чичасова Наталья Владимировна – д.м.н., профессор кафедры ревматологии Института последипломного образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10; e-mail kafedrarheum@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье приведены данные международных и отечественных контролируемых исследований, в которых оценена эффективность тофациитиниба в сроки 6–24 месяца в отношении клинико-лабораторных проявлений активности РА, прогрессирования деструктивного артрита и функциональной способности больных ревматоидным артритом. Также приведены данные эффективности и безопасности тофациитиниба в длительные сроки – до 96 месяцев. В соответствии с результатами краткосрочных и долгосрочных исследований тофациитиниб является высокоэффективным препаратом для лечения больных активным РА, не ответивших на стандартную терапию СБВП и ГИБП. Тофациитиниб высокоэффективен и в режиме монотерапии. Переносимость препарата сопоставима с другими вариантами лечения РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тофациитиниб, эффективность, безопасность

Для цитирования: Чичасова Н.В. Тофациитиниб: эффективность и безопасность при длительном применении. *Медицинский совет.* 2019; 1: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Tofacitinib:

EFFICIENCY AND SAFETY IN LONG-TERM USE

Natalia V. CHICHASOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya Street, 6, p. 1

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonov»: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34A

Author credentials:

Chichasova Natalia Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Rheumatology at the Institute of Postgraduate Education of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonov»; tel: +7 (495) 109-29-10; e-mail: kafedrarheum@yandex.ru

ABSTRACT

The article presents the data of international and domestic controlled studies, in which the effectiveness of tofacitinib in the period of 6-24 months is evaluated in respect of clinical and laboratory manifestations of RA activity, progression of destructive arthritis and functional ability of rheumatoid arthritis patients. Also the data of efficiency and safety of tofacitinib in long terms - up to 96 months - are given. According to the results of short- and long-term studies, tofacitinib is a highly effective drug for the treatment of patients with active RA who have not responded to standard therapy with UCVD and GIBP. Tofacitinib is also highly effective in monotherapy. Tolerability of the drug is comparable with other variants of RA treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis, tofacitinib, efficacy, safety.

For citing: Chichasova N.V. Tofacitinib: efficiency and safety in long-term use. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 64-71. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-64-71>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Лечение ревматоидного артрита (РА) за последние десятилетия позволило во многом улучшить исходы заболевания благодаря внедрению в клиническую практику, помимо традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетного синтетического БПВП (тсБПВП) тофацитиниба. В соответствии с современными рекомендациями ведения больных РА [1], основанными на принципах концепции «Treat to Target» («Лечение до достижения цели») [2], у каждого больного врач должен добиться ремиссии (или низкой активности) РА, что в недавнем прошлом было недостижимо [3].

Тофацитиниб является мощным селективным ингибитором янус-киназ (JAK) семейства тирозиновых киназ [4, 5]: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы 2 (ТК2), каждая из которых специфична для различных сетей цитокиновых рецепторов [6]. Янус-киназы функционально тесно связаны с цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) [7]. Цитокин, связываясь со своим рецептором, активирует JAK, которые являются местом стыковки с сигнальным трансдуктором и активатором транскрипции (STAT-белками). После фосфорилирования STAT-белки способны проходить в ядро клетки и регулировать транскрипцию гена [6]. Препараты тофацитиниба подавляют JAK1/JAK3-опосредованные

сигналы интерлейкина-2 (ИЛ-2), -4, -6, -7, -15 и -21, а также интерферона- α и интерферона- γ , что приводит к модуляции иммунного и воспалительного ответа [4, 8].

Тофацитиниб быстро абсорбируется, пик концентрации в плазме достигается через 0,5–1 ч после приема, стабильный уровень при дозировании дважды в день достигается через 24–48 ч [9]. Биодоступность таблеток тофацитиниба составляет 74%. Клиренс тофацитиниба осуществляется через метаболизм в печени (70%) и почечную экскрецию (30%). Препарат быстро элиминируется, период полужизни составляет около 3 ч [9].

Терапевтическая эффективность тофацитиниба в виде монотерапии [10–12] или комбинированной терапии с метотрексатом (MT), другими сБПВП [12–16] у пациентов с РА была показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (ORAL studies) длительностью 6–24 месяца, в которые включались либо пациенты, ранее не получавшие MT [10], либо имевшие неадекватный ответ на ≥ 1 сБПВП/ГИБП [11–15] или на ≥ 1 ингибитор ФНО- α [16]. Эффективность тофацитиниба оценивалась в сравнении с плацебо и/или адалимумабом в исследованиях ORAL Scan, ORAL Standard, Oral Sync, ORAL Step и ORAL Strategy у пациентов с недостаточным эффектом MT [12–14], ≥ 1 сБПВП/ГИБП [15] или ≥ 1 ингибитор ФНО- α [16]. Суммарные данные по эффективности тофацитиниба представлены в *таблицах 1 и 2*.

● **Таблица 1.** Эффективность тофацитиниба (монотерапия или комбинация с сБПВП) в дозе 5 или 10 мг дважды в день у больных РА с неадекватным ответом на сБПВП/ГИБП в 6-месячном [11, 16], 12-месячном [12, 14, 15] или 24-месячном [13] РКИ 3 фазы [11, 13–16] или 3b/4 фазы [12]

● **Table 1.** Tofacitinib efficacy (monotherapy or combination with sDMARD) at a dose of 5 or 10 mg twice daily in RA patients with an undecadent response to sDMARD/GEBA in 6-month [11, 16], 12-month [12, 14, 15] or 24-month [13] RCT 3 phase [11, 13–16] or 3b/4 phase [12].

Исследование (предшествующая терапия)	Длительность (мес.)	Лечение (n больных)	Ответ по критериям ACR (% больных)			Ремиссия (% больных)	Низкая активность (% больных)	Динамика HAQ-DI
			ACR20	ACR50	ACR70			
ORAL Scan [13] (не ответившие на MT)	6	Тофа 5 + MT (321)	51,5***	32,4***	14,6***	7,2	14,3***	-0,40
		Тофа 10 + MT (316)	61,8***	43,7***	22,3***	16,0***	28,4***	-0,54***
		Пл + MT (160)	25,3	8,4	1,3	1,6	3,3	-0,15
ORAL Standard [14] (не ответившие на MT)	6	Тофа 5 + MT (204)	51,5***	37*	20*	6,2*		-0,55***
		Тофа 10 + MT (201)	52,6***	35*	22*	12,5***		-0,61***
		АДА + MT (204)	47,2***	29*	10*	6,7*		-0,49***
		Пл + MT (108)	28,3	12	2,5	1,1		-0,24
ORAL Sync [15] (не ответившие на сБПВП/ГИБП)	6	Тофа 5 + сБПВП (315)	52,1***	34***	13***	8,5**		-0,44***
		Тофа 10 + сБПВП (318)	56,6***	36***	16***	12,5***		-0,53***
		Пл + сБПВП (159)	30,8	12,5	3,1	2,6		-0,16
ORAL Step [16] (не ответившие на иФНО- α)	3	Тофа 5 + MT (133)	41,7**	26,5***	13,6***	6,7*	14,3*	-0,43***
		Тофа 10 + MT (134)	48,1***	27,8***	10,5**	8,8*	20,8***	-0,46***
		Пл + MT (132)	24,4	8,4	1,5	1,7	5,0	-0,18
ORAL Strategy [12] (не ответившие на MT)	6	Тофа 5 (384)	65	38	18	10	21	-0,52
		Тофа 5 + MT (376)	73	46	25	12	27	-0,58
		Ада + MT (386)	71	44	21	12	27	-0,54
	12	Тофа 5 (384)	62	39	21	11	23	-0,57
		Тофа 5 + MT (376)	70	48	29	15	27	-0,62
		Ада + MT (386)	68	46	16	17	33	-0,63
ORAL Solo [11] (не ответившие на сБПВП/ГИБП)	3	Тофа 5 (243)	59,8***	31,1***	15,4***	5,6	12,5*	-0,5***
		Тофа 10 (245)	65,7***	36,8***	0,3***	8,8	17,0***	-0,57***
		Пл (122)	26,7	12,5	5,8	4,4	5,3	-0,2

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; Тофа 5 – доза тофацитиниба 5 мг х 2 раза в день; Тофа 10 – доза тофацитиниба 10 мг х 2 раза в день; Ада – адалимумаб 40 мг подкожно раз в 2 недели; Пл – плацебо; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index Score.

● **Таблица 2.** Эффективность монотерапии тофацитинибом в дозе 5 или 10 мг дважды в день у больных РА, не получавших ранее МТ, 24-месячное РКИ ORAL Start 3 фазы [10]

● **Table 2.** Effectiveness of monotherapy with tofacitinib in a dose of 5 or 10 mg twice a day in RA patients who have not received MT before - 24-month RCT ORAL Start 3 phase [10]

Исследование	Длительность (мес.)	Лечение (п больных)	Ответ по критериям ACR (% больных)			Ремиссия (% больных)	Низкая активность (% больных)	Динамика HAQ-DI
			ACR20	ACR50	ACR70			
ORAL Start [10]	6	Тофа 5 (373)	71,3***	46,6***	25,5***	14,6*	27,8***	-0,8***
		Тофа 10 (397)	76,1***	56,4***	37,7***	21,8*	38,2***	-0,9***
		МТ (186)	50,5	26,6	12,0	7,6	14,0	-0,6
	12	Тофа 5 (373)	64,2***	49,3***	34,4***	20,8***	34,8***	-0,9***
		Тофа 10 (397)	64,2***	49,2***	37,6***	22,3***	36,0***	-1,0***
		МТ (186)	42,4	28,3	15,2	9,9	15,8	-0,7

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; Тофа 5 – доза тофацитиниба 5 мг x 2 раза в день; Тофа 10 – доза тофацитиниба 10 мг x 2 раза в день; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index Score.

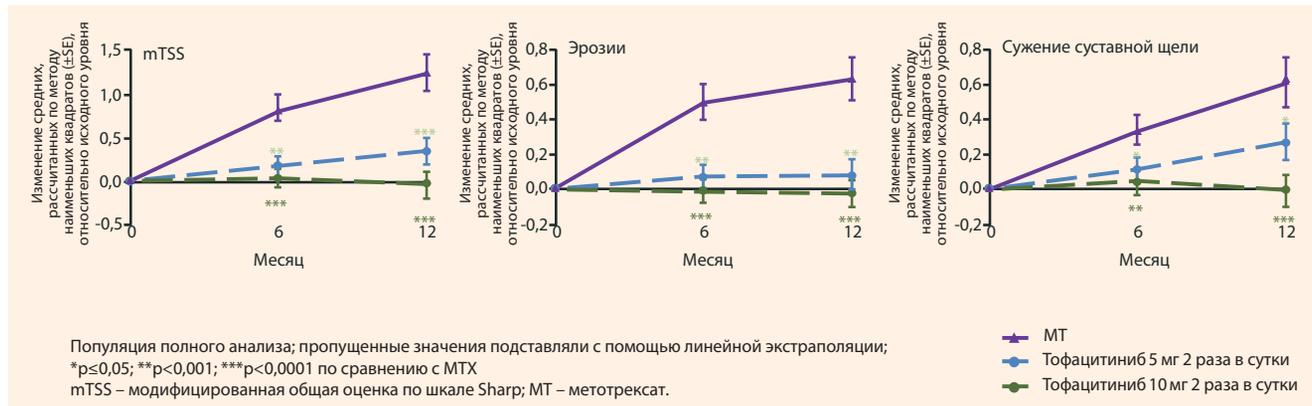
По результатам этих исследований можно заключить:

1. Добавление тофацитиниба к МТ или другому сБПВП позволяет достичь эффекта у достоверно большего процента больных [13–16].
2. Эффект тофацитиниба развивается быстро: статистически выше ответ по ACR20, ACR50 и ACR70 через 2–4 недели ($p < 0,05$ в сравнении с плацебо [14, 16] или с исходными параметрами [13, 15]).
3. Назначение тофацитиниба позволяет быстро улучшить функциональное состояние больных: уже через 3 месяца отмечается достоверное улучшение [14–16], в ряде исследований улучшение функции (с достижением клинически значимой разницы в значении индекса HAQ-DI) отмечалось уже через 2 недели [13, 18].
4. Эффект тофацитиниба через 6 месяцев по критериям ACR20, ACR50, ACR70 достоверно выше ($p < 0,05$; post hoc-анализ РКИ ORAL Scan), чем в группе сравнения, независимо от дозы МТ – низкой ($\leq 12,5$ мг/нед), средней ($> 12,5$ – $< 17,5$ мг/нед) или высокой ($\geq 17,5$ мг/нед) [17].
5. Эффект тофацитиниба в дозе 5 мг дважды в день в ряде РКИ сопоставим с эффектом препарата в дозе 10 мг дважды в день [14–16].
6. Эффект тофацитиниба в комбинации с МТ сопоставим с эффектом адалимумаба в комбинации с МТ [12].
7. Монотерапия тофацитинибом не уступает по эффективности его комбинации с МТ или другими сБПВП [10].
8. Тофацитиниб подавляет рентгенологическое прогрессирование деструкции в суставах [13]: достоверно меньшее нарастание счета эрозий, сужений и общего счета Шарпа (рис. 1) по сравнению с МТ, более 80% больных не демонстрируют прогрессирования через 6 и 12 месяцев терапии тофацитинибом даже при наличии неблагоприятных факторов, прогнозирующих быстрое прогрессирование деструкции (позитивность по АЦЦП и/или РФ, высокая активность по DAS28, наличие эрозивного артрита) (рис. 2) [13, 19].
9. У больных, не получавших ранее МТ, эффект тофацитиниба достоверно выше, чем в группе больных, получивших МТ [10].

Эти данные привели к пересмотру рекомендаций EULAR и отечественных рекомендаций по ведению больных РА: тофацитиниб рекомендован к применению у больных, неадекватно отвечающих на сБПВП, наряду с ГИБП, то есть во второй линии терапии больных РА [1, 20].

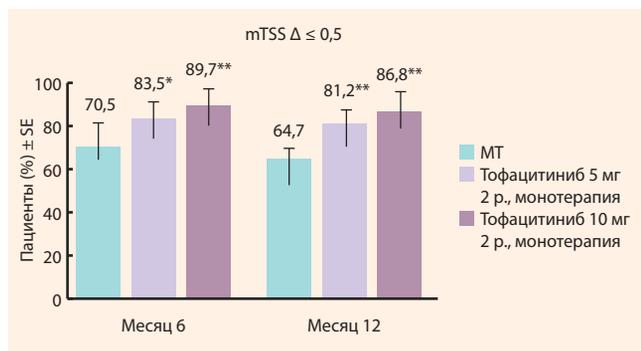
● **Рисунок 1.** Исследование ORAL Start: динамика счета эрозий, сужений и общего счета Шарпа (mTSS) на фоне тофацитиниба или МТ

● **Figure 1.** ORAL Start Study: Dynamics of Erosion Counting, Narrowing Counting and modified Total Sharp Score (mTSS) against the background of tofacitinib or MT



● **Рисунок 2.** Исследование ORAL Start: процент больных с отсутствием рентгенологического прогрессирования на фоне тофацитиниба или МТ

● **Figure 2.** ORAL Start study: Percentage of patients with no radiological progression against the background of tofacitinib or MT



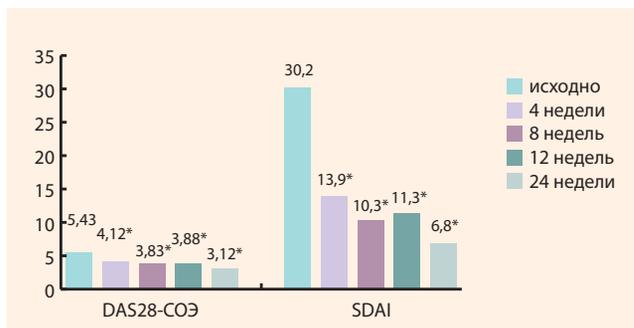
Отечественные данные анализа эффективности тофацитиниба (во 2-й линии терапии при неэффективности сБПВП или в 3-й линии терапии при неэффективности ГИБП) у 41 больного достоверным РА, резистентного к терапии сБПВП или ГИБП, подтвердили данные о выраженном эффекте препарата [21]. Шестимесячный период лечения закончили 32 пациента (рис. 3, 4). На фоне терапии тофацитинибом наблюдалось быстрое снижение клинико-лабораторных параметров воспаления: через 4 недели достоверно уменьшилось число припухших суставов (ЧПС) ($p < 0,01$), СРБ ($p < 0,01$), составных индексов активности (DAS28-COЭ и SDAI; $p < 0,01$) (рис. 3). К 6 месяцам терапии у 83,4% пролеченных в эти сроки больных была достигнута ремиссия или низкая активность РА (рис. 4). Также отмечена быстрая нормализация функции больного (индекс HAQ $\leq 0,5$): через 3 месяца у 35% больных, а к 6 месяцам у 67% больных отмечалась нормальная функциональная способность в повседневной жизни (рис. 4). Авторы отметили быстрое уменьшение количества и размеров ревматоидных узелков на фоне терапии. Отмечено, что различий в эффективности тофацитиниба во 2-й или 3-й линии терапии нет. При этом не отмечено нежелательных реакций (НР), которые послужили бы причиной отмены тофацитиниба.

Особый интерес привлекают данные длительного использования тофацитиниба. Известны данные об эффективности и безопасности тофацитиниба у 4967 больных РА, участвовавших в продленных исследованиях (LTE) [22], из них 1757 пациентов получали монотерапию тофацитиниба в дозе 5 или 10 мг дважды в день и 3210 – комбинацию тофацитиниба в тех же дозах с сБПВП (рис. 5). В таблице 3 приведены суммарные данные по достижению ответа по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 через 1 и 72 месяца монотерапии тофацитинибом и его комбинации с сБПВП. Видно, что тофацитиниб демонстрирует устойчивый эффект в течение 72 месяцев, при этом принципиальных различий в эффективности препарата в зависимости от дозы или от режима

лечения (монотерапия или комбинированная терапия) не отмечается. Такие же данные получены и при анализе динамики индексов DAS28 и CDAI, а также функционального индекса HAQ-DI (табл. 4). Через 72 месяца все пациенты, закончившие прием тофацитиниба в этот срок, достигли ремиссии или низкой активности РА и по индексу DAS28, и по индексу CDAI; функциональный индекс HAQ-DI во всех случаях был $< 0,5$, что говорит о полном восстановлении функции больных, средняя длительность заболевания которых к моменту назначения тофацитиниба варьировала от 5,4 до 9,1 года. У больных, которым была отменена сопутствующая терапия сБПВП (перевод в режим монотерапии), в течение последующих 12 месяцев сохранялся достигнутый эффект (оценка по DAS28, CDAI и HAQ-DI). При присоединении к монотерапии тофацитинибом сБПВП средний DAS28, CDAI и HAQ-DI через 12 месяцев после изменения режима лечения стали ниже, чем на момент перевода.

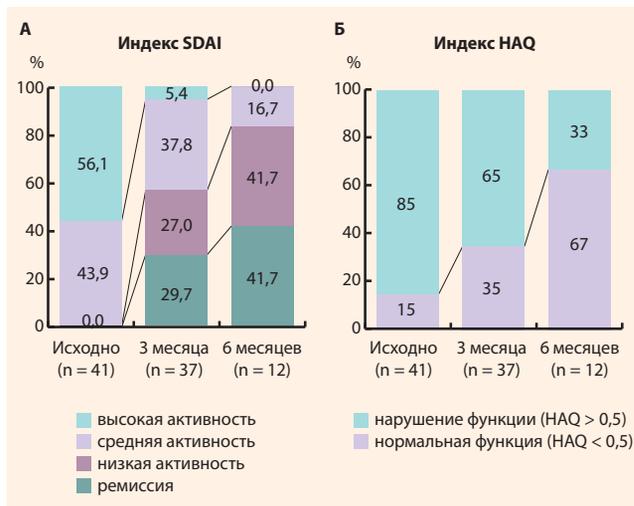
● **Рисунок 3.** Динамика индексов активности на фоне приема тофацитиниба 5 мг дважды в день

● **Figure 3.** Dynamics of activity indices on the background of tofacitinib 5 mg twice a day

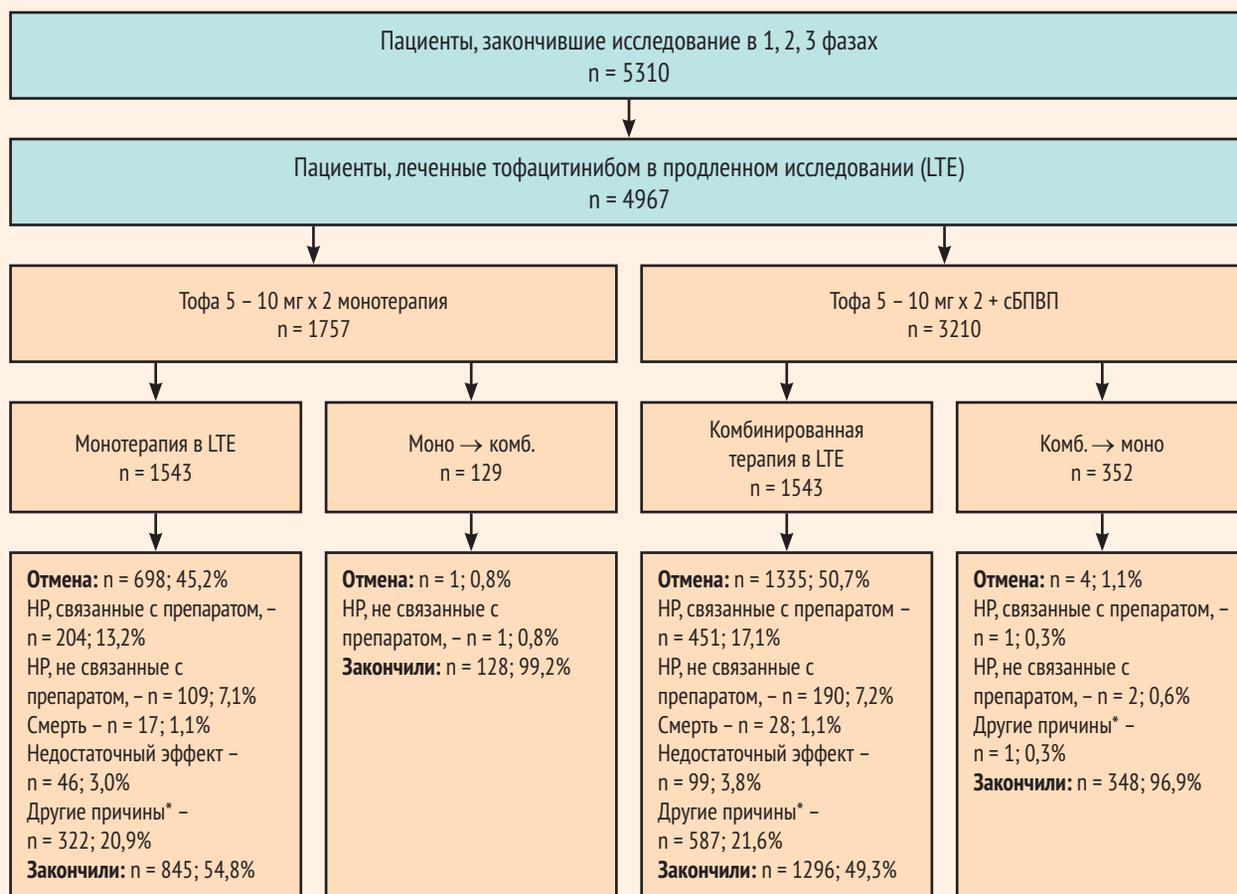


● **Рисунок 4.** Достижение ремиссии, низкой активности РА (А) и нормализации функции больных (Б) на фоне комбинированной терапии тофацитинибом и сБПВП

● **Figure 4.** Achieving remission, low RA (A) activity and normalization of patient (B) function in combination therapy with tofacitinib and sDMARD



- **Рисунок 5.** Распределение больных, включенных в открытую продленную фазу исследований (LTE)
- **Figure 5.** Distribution of patients included in the open extended trial phase (LTE)



* – другие причины: нежелание пациента, беременность, прекращение исследования спонсором.

- **Таблица 3.** Ответ по критериям ACR20, ACR50 и ACR70 через 1 и 72 месяца терапии тофацитинибом (% больных)
- **Table 3.** Response to ACR20, ACR50 and ACR70 criteria after 1 and 72 months of tofacitinib therapy (% of patients)

Доза тофацитиниба и режим терапии	ACR20	ACR50	ACR70
Через 1 месяц			
5 мг дважды в день, монотерапия	76,8	53,1	32,1
5 мг дважды в день в комбинации с сбПВП	71,1	47,5	26,1
10 мг дважды в день, монотерапия	75,1	52,4	34,1
10 мг дважды в день в комбинации с сбПВП	71,4	44,8	24,6
Через 72 месяца			
5 мг дважды в день, монотерапия	71,1	47,5	26,1
5 мг дважды в день в комбинации с сбПВП	82,8	60,3	37,1
10 мг дважды в день, монотерапия	84,6	56,4	35,9
10 мг дважды в день в комбинации с сбПВП	100	52,6	36,8

- **Таблица 4.** Динамика индексов DAS28, CDAI и индекса HAQ-DI на фоне лечения тофацитинибом через 1 и 72 месяца (средняя разность с исходным значением)

- **Table 4.** Dynamics of DAS28, CDAI and HAQ-DI indices on the background of tofacitinib treatment after 1 and 72 months (average difference with the initial value)

Доза тофацитиниба и режим терапии	DAS28	CDAI	HAQ-DI
Через 1 месяц			
5 мг дважды в день, монотерапия	-2,53	-23,9	-0,60
5 мг дважды в день в комбинации с сбПВП	-2,45	-22,19	-0,54
10 мг дважды в день, монотерапия	-2,69	-25,41	-0,60
10 мг дважды в день в комбинации с сбПВП	-2,44	-23,45	-0,55
Через 72 месяца			
5 мг дважды в день, монотерапия	-3,03	-30,41	-0,62
5 мг дважды в день в комбинации с сбПВП	-2,82	-27,81	-0,55
10 мг дважды в день, монотерапия	-2,95	-28,88	-0,73
10 мг дважды в день в комбинации с сбПВП	-2,82	-31,57	-0,73

Безопасность, оцененная при длительном использовании тофацитиниба, оказалась довольно высокой. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) во всех пролеченных группах больных были бронхит, назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Отмена из-за НЯ, связанных с лечением, была при монотерапии тофацитинибом в дозе 5 мг х 2 раза в день у 25,4% больных и в дозе 10 мг х 2 раза в день – у 19,2%. При комбинации с СБВП отмена из-за НЯ была у 27,4% больных, получавших 5 мг тофацитиниба 2 раза в день, и 24,4% больных, получавших дозу 10 мг х 2 раза в день. Отмена в течение 30 дней после перевода больных с монотерапии на комбинированную терапию была у 2,2% больных при дозе тофацитиниба 5 мг х 2 раза в день (наиболее часто тошнота и артериальная гипертензия) и у 0% при дозе 10 мг х 2 раза в день (наиболее часто инфекция мочевыводящих путей и артериальная гипертензия). При присоединении СБВП к терапии тофацитинибом отмена из-за НЯ была у 1,0% больных

при дозе препарата 5 х 2 раза в день и у 0,8% при дозе 1–2 раза в день (наиболее часто тошнота и артериальная гипертензия).

Длительный период лечения тофацитинибом (в анализ включены данные по лечению больных РА тофацитинибом в срок до 96 месяцев) [22] позволил рассчитать риск развития серьезных НЯ, серьезных инфекций, новообразований (за исключением немеланомного рака кожи), лимфом. В целом риск отмены из-за НЯ невысок. Наибольший риск отмечен для развития серьезных инфекций, особенно при использовании СБВП и глюкокортикоидов (ГК). Риск развития туберкулеза (ТВС) при длительном применении тофацитиниба минимален. Риск развития новообразований и лимфом несколько выше при комбинации тофацитиниба с СБВП (табл. 5). Переносимость тофацитиниба при длительном использовании сопоставима с сообщениями о его переносимости в РКИ, а частота прекращения лечения из-за НЯ сопоставима с сообщениями о переносимости других вариантов

- Таблица 5. Риск развития НЯ, вызывающих особый интерес
- Table 5. Risk of AE development of particular interest

	Монотерапия, n = 1543		Комбинированная терапия, n = 2631	
	Тофа 5 мг х 2, n = 496	Тофа 10 мг х 2, n = 1047	Тофа 5 мг х 2, n = 775	Тофа 10 мг х 2, n = 1856
Пациенто-лет	1788,61	3344,8	2770,54	5656,52
Отмена из-за НЯ: n (%)	126 (25,4)	201 (19,2)	212 (27,4)	452 (24,4)
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	7,13 (5,94-8,49)	6,06 (5,25-6,96)	7,82 (6,80-8,95)	8,06 (7,33-8,84)
Серьезные НЯ: n	150	257	207	544
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	9,42 (7,98-11,06)	8,41 (7,41-9,50)	8,36 (7,26-9,58)	10,75 (9,86-11,69)
Серьезные инфекции, n	43	83	60	188
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	2,42 (1,75-3,28)	2,49 (1,98)	2,22 (1,70-2,86)	3,35 (2,89-3,86)
Серьезные инфекции при использовании ГК, n	28	40	35	126
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	2,77 (1,84-4,01)	2,63 (1,88-3,58)	2,59 (1,80-3,60)	4,21 (3,51-5,02)
Серьезные инфекции без использования ГК, n	15	43	25	62
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	1,95 (1,09-3,22)	2,37 (1,72-3,20)	1,86 (1,20-2,74)	2,36 (1,81-3,02)
Herpes zoster, n	67	81	71	220
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	4,12 (3,19-5,23)	2,55 (2,02-3,17)	2,79 (2,18-3,51)	4,19 (3,65-4,78)
Herpes zoster при использовании ГК, n	44	42	36	120
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	4,89 (3,55-6,56)	2,91 (2,10-3,94)	2,81 (1,97-3,89)	4,32 (3,58-5,17)
Herpes zoster без использования ГК, n	23	39	36	100
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	3,16 (2,01-4,75)	2,24 (1,60-3,07)	2,76 (1,92-3,84)	4,04 (3,29-4,91)
ТВС, n	3	5	4	12
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	0,17 (0,04-0,49)	0,15 (0,05-0,35)	0,15 (0,04-0,37)	0,21 (0,11-0,37)
Новообразования, n	18	26	35	45
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	1,01 (0,60-1,59)	0,78 (0,51-1,14)	1,28 (0,89-1,78)	0,80 (0,58-1,07)
Лимфома, n	1	1	3	6
IR/100 пациенто-лет (95%CI)	0,06 (0,00-0,31)	0,03 (0,00-0,17)	0,11 (0,02-0,32)	0,11 (0,04-0,23)

Примечание: Тофа – тофацитиниб, IR – относительный риск; 95%CI – 95% доверительный интервал.

терапии РА в исследованиях с продленным открытым периодом [23–25].

Следует отметить, что риск развития серьезных НЯ выше у больных в возрасте ≥ 65 лет (для обеих доз), риск развития серьезных инфекций (при дозе 5 мг дважды в день) и риск отмены из-за серьезных НЯ также выше у больных ≥ 65 лет [26].

Представляет интерес еще один аспект возможного применения тофацитиниба. В 2018 г. опубликован случай лечения 76-летней больной с активным РА (длительность болезни 16 лет) и нарушением функции почек вследствие вторичного амилоидоза (АА-амилоидоз) и иммуноглобулина А (Ig-A) нефропатии (IgАН), подтвержденных морфологически (биопсия почки) [27]. Больная последние годы получала ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, голимумаб), тоцилизумаб и абатацепт. На фоне абатацепта при отсутствии подавления активности РА (активный полиартрит, СРБ – 7,34 мг/dl при норме до 0,30) у больной отмечено ухудшение функции почек: креатинемия 1,18 мг/dl (норма 0,41–0,75), протеинурия до 2,6 г/сут, более 100 эритроцитов в поле зрения в осадке мочи. Абатацепт был отменен, и больной был назначен тофацитиниб, что позволило подавить активность РА (через 1 год достигнута клиническая ремиссия), при этом уменьшились уровень креатинина до 0,97 мг/dl, протеинурия до 0,04 г/сут, концентрация IgA с 583 до 301 мг/dl и сывороточный амилоидный альбумин (САА) – с 192 до 8,4 mg/dl. Известно, что продукция САА, приводящая к развитию амилоидоза, контролируется синергическим эффектом провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-6 [28]. Ингибиторы JAK блокируют индуцированную ИЛ-6 продукцию САА ревматоидными фибробласто-подобными синовиоцитами и гепатоцитами [29]. Была показана возможность снижать уровень САА и ИЛ-6 на фоне терапии тофацитинибом [30]. А поскольку JAK контролируют сигнальные пути многих цитокинов,

кроме ИЛ-6, которые вовлечены в иммуногенность, воспаление и гематопозез [31, 32], терапия тофацитинибом может позитивно влиять на течение и АА-амилоидоза, и IgАН. Эти данные говорят о возможности удачного лечения проявлений вторичного амилоидоза при РА, грозного осложнения, способного привести к летальному исходу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетный синтетический препарат тофацитиниб демонстрирует быстрое развитие эффекта (за первые 4–8 недель), сопоставимого с эффектом ГИБП, так что в Кохрейновском систематическом обзоре и метаанализе 2017 г. эффективность (и переносимость) ГИБП и тофацитиниба сранивалась с контролем в одной группе [33]. Тофацитиниб демонстрирует выраженный эффект и при применении его в режиме монотерапии, что создает возможность лечения больных с множественной непереносимостью СБПВП или резистентностью к ним. Выраженных различий в эффективности дозы тофацитиниба 5 мг дважды в день, по сравнению с дозой 10 мг дважды в день, не отмечается. Представляется, что необходимость увеличения дозы препарата должна обсуждаться при отсутствии достижения цели лечения на фоне 10 мг/сут (в соответствии с концепцией Treat to Target) в течение 6 месяцев, альтернативным решением может быть перевод больных с монотерапии тофацитинибом на комбинированную терапию с МТ и другими СБПВП. При применении тофацитиниба в длительные сроки отмечается устойчивый эффект без нарастания риска НЯ. Есть данные о возможности уменьшения клинико-лабораторных проявлений АА-амилоидоза у больных РА. При этом препарат обладает удовлетворительной переносимостью, сопоставимой с таковой при других вариантах лечения больных РА.



Поступила/Received 20.10.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 960-977.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 631-637.
- Winthrop K.L., Strand V., van der Heijde D.M., et al. The unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2016. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(4 Suppl 98): 69-76.
- Meyer D.M., Jesson M.I., Li X., et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm.* 2010; 7: 41.
- Karaman M.W., Herrgard S., Treiber D.K., et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2008; 26: 127-132.
- Hodle J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumat.* 2016; 34: 318-328.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55(4):409-19. [Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *[Nauchno-prakticheskaya revmatologiya] Scientific and practical rheumatology.* 2017; 55(4):409-19.] (In Russ).
- Maeshima K., Yamaoka K., Kubo S., et al. The JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon-gamma and interleukin-17 production by human CD4+ N cells. *Arthr Rheum.* 2012; 64: 1790-1798.
- Pfizer Ltd. Xeljanz (tofacitinib): summary of product characteristics. 2017. http://www.ema.europa.eu/does/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf. Accessed 31 Oct 2017.
- Lee E.B., Fleischmann R., Hall S., et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2377-2386.
- Fleischmann R., Kremer J., Cush J., et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 495-507.
- Fleischmann R., Mysler E., Hall S., et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017; 390: 457-468.
- Van der Heijde D., Tanaka Y., Fleischmann R., et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthr Rheum.* 2013; 65:559-570.
- Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 508-519.
- Kremer J., Li Z.G., Hall S., et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active

rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 253-261.

16. Burmester G.R., Blanco R., Charles-Schoeman C., et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomized phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381: 451-460.

17. Fleischmann R., Mease PJ., Schwartzman S., et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheum.* 2017; 36: 15-24.

18. Strand V., van Vollenhoven R.F., Lee E.B., et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 1031-1041.

19. Landewe R.B., Connell C.A., Bradley J.D., et al. S radiographic progression in modern rheumatoid arthritis trials still a robust outcome? Experience from tofacitinib clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 212.

20. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. академика РАН Насонова Е.Л. М.: «ГЕОТАР-Медиа». 2017, 456 с. [Russian clinical recommendations. Rheumatology. Edited by Academician Nasonov E.L. M.: «GEOTAR-Media». 2017, 456 c.] (In Russ).

21. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В. и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Совр ревматология.* 2016; 10 (2): 17-23.

[Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., et al. Efficacy and safety of tofacitinib therapy in patients with active rheumatoid arthritis with resistance to standard therapy: preliminary results of an open clinical study. [*Sovr revmatologiya*] *Modern rheumatology.* 2016; 10 (2): 17-23.] (In Russ).

22. Fleischmann R., Wollenhaupt J., Takiya L., et al. Safety and maintenance of response for tofacitinib monotherapy and combination therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of pooled data from open-label long-term extension studies. *RMD Open.* 2017; 3:e000491. doi:10.1136/rmdopen-2017-000491.

23. Fleischmann R., van Vollenhoven R.F., Vencovsky J., et al. Long-term maintenance of certolizumab pegol safety and efficacy, in combination with methotrexate and as monotherapy, in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Ther.* 2017; 4: 57-69.

24. Klareskog L., Gaubitz M., Rodriguez-Valverde V., et al. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29: 238-247.

25. Furst D.E., Kavanaugh A., Florentius S., et al. Final 10-year effectiveness and safety results from study DEO20: adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to standard therapy. *Rheumatology.* 2015; 54: 2188-2197.

26. Curtis J.R., Schutze-Koops H., Takiya L., et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35: 390-400.

27. Watanabe T., Hattori T., Ogawa S.Y., Jodo S. Successful treatment with tofacitinib for renal

disorder due to amyloid A amyloidosis and immunoglobulin A nephropathy in patient with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36:683-684.

28. Hagihara R., Nishikawa T., Isobe T., et al. IL-6 plays a critical role in the synergistic induction of human serum amyloid A (SAA) gene when stimulated with proinflammatory cytokines as analyzed with SAA isoform real-time quantitative RT-PCR assay system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 314: 363-369.

29. Migita K., Koga T., Komori A., et al. Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2309-2317.

30. Migita K., Izumi Y., Jiuchi Y., et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2014; 175: 208-214.

31. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34: 318-328.

32. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarini A., et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16: 843-862.

33. Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogomu E., et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591.

Яквинус® – первый пероральный ингибитор JAK киназы для лечения ревматоидного артрита^{1,2}

МАЛАЯ МОЛЕКУЛА

БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ³

Краткая инструкция по применению препарата Яквинус

Регистрационный номер: ЛП-002026. **Торговое наименование:** Яквинус. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** тофацитиниб. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные иммунодепрессанты. **Фармакологические свойства:** Тобацитиниб представляет собой ингибитор селективных ингибиторов киназы Janus-киназы, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека, ингибирующее Janus-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рибосом, содержащих гема-синтез, в отношении нескольких цитоклинов, включая IL-2, -4, -7, -8, -15 и -21. Кроме того, ингибирование Janus-киназы-3 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитоклинов, таких как IL-6 и IFN-γ. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит. Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), Пероральный артрит. Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным пероральным артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП, Блужающий лордоз. Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим блужающим лордозом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или физиотерапия. **Язвенный колит.** Яквинус (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, легкой степени или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или С (сильные серологические маркеры HBV и HCV инфекции); хронический гепатит B; менее 40 мл/мин одностороннее применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкина (ИЛ-1β, ИЛ-6R), моноклональные антитела CD20/антигены, антагонисты ИЛ-2/ИЛ-23, антителерганы, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции, тяжелой инфекции, активной инфекции, включая туберкулез, тяжелые инфекционные заболевания, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались). **С осторожностью:** препарат Яквинус следует применять с осторожностью при повышенной риске поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились. Яквинус следует принимать во время беременности. Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Яквинус и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата. **Способ применения и дозы.** Внутренняя зависимость от приема пищи. **Ревматоидный артрит.** Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другим небольшим количеством БПВП. Рекомендуемая доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию. **Блужающий артрит.** Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со БПВП. **Блужающий лордоз.** Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения блужающего лордоза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (также см. подразд. «Особые категории пациентов»). **Язвенный колит.** Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии в течение не менее 6 недель и 5 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии. **Индукционная терапия** прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16, для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не отвечают на продолжительную терапию ингибитором ФНО. **Поддерживающая терапия.** Продолжение лечения с применением дозы 10 мг два раза в сутки, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут у пациентов приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки. **Побочные действия.** Наиболее частыми побочными эффектами являются: головная боль, головокружение, инфекция верхних дыхательных путей, диарея, боль в конечностях, повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), конъюнктивит, фарингит. **Особые предостережения, предупреждения, меры предосторожности и фармаконадзор.** Пациенты с ревматоидным артритом и псориазом, были серьезными инфекциями. В исследовании индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных неблагоприятных реакций при язвенном колите были инфекции со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции. **Ревматоидный артрит.** Пациенты с ревматоидным артритом сообщали о серьезных неблагоприятных реакциях, включая головную боль, инфекцию верхних дыхательных путей, назодерматит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею. **Пероральный артрит.** При активном пероральном артрит наиболее часто регистрируемые неблагоприятными реакциями были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, фарингит. **Общий профиль безопасности.** Безопасность и эффективность у пациентов с активным пероральным артритом и псориазом, были серьезными инфекциями. **В исследовании индукционной и поддерживающей терапии у пациентов с ревматоидным артритом, блужающим лордозом.** У пациентов с псориазом наиболее частыми неблагоприятными реакциями были диарея, инфекция верхних дыхательных путей, повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), конъюнктивит, фарингит, конъюнктивит, фарингит, гиперчувствительная реакция, гиперлипидемия и головная боль. **Язвенный колит.** Нежелательными реакциями представляли собой повышение уровня креатининфосфокиназы в крови, назодерматит, пирексия и головную боль. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

- Яквинус® – препарат нового класса для терапии РА^{1,2}
- Устойчивая эффективность как в комбинации с БПВП, включая MT, так и в режиме монотерапии⁴
- Управляемый профиль безопасности¹

Список литературы

1. Яквинус®. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП 002026-160313. Э. Zedira CA. Lomolite AB. Tofacitinib for the treatment of Rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2012;6(4):319-321. 2. Biese R.J., Kristjansson S., Keenan J. Inhibition of JAK Kinases in patients with Rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526. 4. Lesley J., Scott. Tofacitinib: A Review of Its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs. (2013); 73:857-874.

000 – Фабрикатор Иновационной России, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ – Башня на Набережной (Блок С) Pfizer

Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

JAKвинус
тофацитиниб

5-10 мг, таблетка

PZ018-018-0181 от 01.10.2018

Подагра:

ЦЕЛЬ, ПОКАЗАНИЯ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К УРАТСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

В.В. ЦУРКО^{1,2}, Т. Е. МОРОЗОВА¹, М.А. ГРОМОВА², К.М. КРЫХИВСКАЯ¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Цурко Владимир Викторович – д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (903) 134-65-50; e-mail: vvturko@mail.ru

Морозова Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 434-1422

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Громова Маргарита Александровна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

ординатор кафедры общей врачебной практики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Крыхивская Кристина Михайловна – ординатор кафедры общей врачебной практики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

РЕЗЮМЕ

Подагра – хроническое системное воспалительное тофусное заболевание с рецидивирующим артритом периферических суставов у лиц с гиперурикемией и отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях. Только 50% и менее пациентов получают терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови до целевого уровня. Уратснижающую терапию начинают всем пациентам с высоким уровнем МК в сыворотке крови при наличии почечной патологии, а также при таких коморбидных заболеваниях, как АГ, сердечная недостаточность, ИБС, с низкой дозы и последующим ее титрованием.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, кристаллы моноурата натрия, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Цурко В.В., Морозова Т. Е., Громова М.А., Крыхивская К.М. Подагра: цель, показания и приверженность к уратснижающей терапии. *Медицинский совет.* 2019; 1: 72-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-72-75>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gout:

OBJECTIVE, INDICATIONS AND ADHERENCE TO URATE-LOWERING THERAPY

Vladimir V. TSURKO^{1,2}, Tatyana E. MOROZOVA¹, Margarita A. GROMOVA², Kristina M. KRYKHIVSKAYA¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Tsurko Vladimir Viktorovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair of General Medical Practice, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (903) 134-65-50; e-mail: vvturko@mail.ru

Morozova Tatyana Yevgenyevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of

General Medical Practice, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Gromova Margarita Alexandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Chair of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National

Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 434-1422

Krykhivskaya Kristina Mikhailovna – Dr. of Sci. (Med.), Resident Physician, Chair of General Medical Practice, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

Gout is a chronic systemic inflammatory tophus disease with recurrent arthritis of the peripheral joints in patients with hyperuricemia and the deposition of monosodium urate crystals in various tissues. Only 50% or less of patients receive therapy lowering serum uric acid levels to the target level. The lowering therapy is started with a low dose and subsequent titration in all patients with high UA serum levels in the presence of renal pathology, and in such comorbid diseases as hypertension, heart failure, coronary artery disease.

Keywords: gout, hyperuricemia, monosodium urate crystals, allopurinol, febuxostat

For citing: Tsurko V.V., Morozova T.E., Gromova M.A., Krykhivskaya K.M. GOUT: objective, indications and adherence to urate-lowering therapy. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 1: 72-75. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-72-75>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Подагра – системное тофусное заболевание вследствие перенасыщения жидкостей организма мочевой кислотой (МК) у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешними средовыми и/или генетическими факторами и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях, вызывающих мощное воспаление, включающее рецидивирующий артрит периферических суставов. ГУ – нередкая находка в клинической практике и, по данным разных исследований, наблюдается у 22,5% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% – Испании [1, 2].

О распространенности ГУ в российской популяции у пациентов с артериальной гипертонией (АГ), протекающей на фоне метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета, позволяет судить проведенный анализ результатов наблюдательной программы, которая проводилась в 2017 г. с участием 880 врачей в 395 лечебно-профилактических учреждениях. В исследование включено 9 617 пациентов (возраст 30–80 лет, 4 176 (43,42%) мужчин, 5 441 (56,58%) женщина).

В результате проведенного анализа данных ГУ выявлена у 37% мужчин и 63% женщин, повышенный уровень МК, ассоциированной с МС, – преимущественно у пациентов пожилого возраста (60–69 лет) с АГ, сахарным диабетом и суставным синдромом. Индекс массы тела у мужчин составил в среднем 29,44, у женщин – 30,16, что в обоих случаях превышает норму. Среди пациентов с ГУ и сопутствующей АГ в 70,51% отмечался суставной синдром, в 49,9% – МС, в 33,41% – сахарный диабет [3].

Высокая степень распространенности ГУ связана преимущественно с факторами образа жизни, такими как обильный прием богатой пуринами пищи (мяса, гусиных потрохов, морепродуктов), фруктозы, злоупотребление алкоголем, прием небольших доз аспирина и мочегонных тиазидового ряда. Нарушение метаболизма является фактором риска для ГУ более чем у 50% пациентов с подагрой и исходно – с общим симптомом МС. Подагра тесно связана не только с АГ и заболеваниями сосудов, но и с диабетом, ожирением [4–6].

Врачи общей практики, в большинстве своем врачебной деятельности, оказывают первую помощь и играют ведущую роль в ведении пациентов с подагрой, которая является излечимой болезнью, но ее лечение у большин-

ства пациентов по-прежнему является далеко не оптимальным, особенно у лиц пожилого возраста. Только 50% и менее пациентов с подагрой получают терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови, и даже в этом случае дозы препаратов недостаточны для эффективного снижения ее до целевого уровня [7]. В многочисленных исследованиях доказано, что подагрическое воспаление не прекращается даже во время межприступного периода, т. е. при отсутствии суставного синдрома, когда пациент не предъявляет жалоб и объективная картина признаков артрита отсутствует [8].

Одной из основных задач в алгоритме ведения пациентов с подагрой является рационализация терапии с основным акцентом на сердечно-сосудистые факторы риска и метаболическую безопасность препаратов. В большинстве случаев мы ограничивались лишь рекомендациями по диете, основываясь на ограничении потребления пуринов и алкоголя. Избыточное потребление алкоголя издавна ассоциировалось с ГУ и подагрой. Было неоднократно показано, что среди больных подагрой еженедельный прием алкоголя в два раза выше, чем в контрольной группе такого же пола, веса и возраста. Прием алкоголя, изолированно или в сочетании с высокопуриновой пищей, оказывает больший эффект на сывороточное содержание МК, чем применение высокопуриновой диеты. Считается, что недостаточная эффективность умеренных доз аллопуринола, проявляющаяся атаками артрита, является отражением того, что больной продолжает принимать алкоголь, вызывающий быстрое изменение концентрации МК. Механизм действия алкоголя заключается не только в высоком содержании пуриновых компонентов в ряде напитков, например в пиве и вине. Острый алкогольный эксцесс приводит к гиперлактатемии, оказывающей тормозящее влияние на экскрецию МК. Таким же эффектом обладает свинец, содержащийся в портвейне и виски. Метаболизируясь в организме, этанол оказывает стимулирующее действие на образование пуринов. И наконец, этанол ингибирует преобразование аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, в связи с чем экскреция почками неметаболизированного аллопуринола растет, а уратснижающий эффект падает [9]. Недавно было показано, что снижение веса, достигаемое умеренным ограничением углеводов и

калоража пищи в сочетании с пропорциональным повышением белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному уменьшению уровня МК и дислипидемии. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра рекомендаций по диете для больных подагрой [10].

Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных подагрой. Под этим понятием желателно понимать не только влияние на липидный и углеводный обмен, но и влияние на пуриновый обмен. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью и не вызывающие липидных нарушений и инсулинорезистентности, могут заведомо считаться как не вызывающие ГУ. Это более всего относится к ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов АТ1, антагонистам кальция и агонистам имидазолиновых рецепторов. Наибольшие трудности в плане выбора терапевтической тактики вызывает ХСН у больных подагрой. С одной стороны, немногие больные с сердечной недостаточностью могут держать натриевый баланс без диуретиков, что закономерно приводит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение НПВС в этом случае быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты. Помимо этого, доказано, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты вызывают ГУ и снижение функции почек, особенно у пожилых больных, в течение первой недели применения [11].

В свете современных представлений о заболевании это определение полностью отражает суть комплекса метаболических нарушений, сопровождающих нарушение обмена МК, что еще раз доказывает важную роль ГУ как независимого фактора риска атеросклероза и фатальных сердечно-сосудистых катастроф. А общепринятое более 30 лет назад положение о том, что ГУ является следствием, а не самостоятельной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертности от них, может быть подвергнуто сомнению, что особенно актуально для пациентов как с подагрой, так и с бессимптомной ГУ. Поэтому стратегия ведения пациента должна включать в себя скрининг и коррекцию пуринового, в т. ч. и асимптоматической гиперурикемии, липидного и углеводного обмена, профилактику развития кардиоваскулярных осложнений [12, 13].

Назначение уратснижающей терапии должно обсуждаться с каждым пациентом. Эта терапия показана всем лицам начиная с первого обострения заболевания, тем более при наличии тофусов, уратной нефропатии. Уратснижающую терапию рекомендуется начинать сразу же после установления диагноза у пациентов до 40 лет и/или у пациентов с высоким уровнем МК в сыворотке крови (более 8 мг/дл (480 мкмоль/л)), а также с такими сопутствующими заболеваниями, как почечная недостаточность, АГ, ИБС, ХСН и др. Целевым уровнем МК следует считать менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л), т. е. ниже точки супернасыщения сыворотки крови солями МУН, и его необходимо поддерживать на протяжении всей жизни.

С целью растворения имеющихся подагрических тофусов, профилактики обострений хронической подагрической артропатии необходимо стремиться к концентрации МК в сыворотке крови < 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [14, 15]. Но при этом не рекомендуется поддерживать уровень МК 3 мг/дл и ниже в долгосрочной перспективе.

Уратснижающую терапию следует начинать всем пациентам с высоким уровнем МК в сыворотке крови, хроническим и рецидивирующим подагрическим артритом, при наличии почечной патологии, а также при таких коморбидных заболеваниях, как АГ, ХСН, ИБС, с низких доз и их последующим титрованием. У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендуется как препарат первой линии. Стартовая доза 100 мг в день с дальнейшим повышением на 100 мг каждые 2–4 недели в максимальной дозе 900 мг/сут до достижения целевого уровня МК в крови. Предполагается, что каждые 100 мг аллопуринола снизят концентрацию МК на 1 мг/дл. Благоприятный терапевтический эффект может быть достигнут, когда начальная доза препарата будет равняться приблизительно 100–200 мг, поддерживающая доза – 300–600 мг и максимальная – 700–900 мг/сут. Эффективная уратснижающая терапия предупреждает повторное появление тофусов после растворения всех кристаллов. Если не удастся достичь нужного уровня МК, следует заменить аллопуринол на фебуксостат или урикозурические препараты (пробенецид или бензбромарон) или комбинировать аллопуринол и урикозурик. Если отмечается непереносимость аллопуринола, то начинать терапию можно с фебуксостата (в России зарегистрирован под торговой маркой Аденоурик®) или урикозурических препаратов [16, 17].

Фебуксостат – сильнодействующий непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, применяемый в суточных дозах 80 и 120 мг, не так давно ставший доступным для российского здравоохранения. Препарат метаболизируется преимущественно в печени, при этом почки не являются основным путем выведения, что позволяет использовать препарат для лечения пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. В ходе трех крупных сравнительных рандомизированных клинических исследований показана более высокая уратснижающая эффективность фебуксостата (80 или 120 мг) по сравнению с аллопуринолом в стандартной суточной дозе 300 мг [18–20].

Фебуксостат более эффективен при лечении пациентов с хронической болезнью почек, чем аллопуринол, при приеме в дозах, подобранных в соответствии с клиренсом креатинина, поэтому у данной группы пациентов рекомендуется применять фебуксостат [21]. Несмотря на сведения о нежелательных кожных реакциях у пациентов, принимающих фебуксостат, недавно полученные данные не подтвердили перекрестную реактивность аллопуринола и фебуксостата. Наличие аллергических реакций на аллопуринол в анамнезе не является противопоказанием для приема фебуксостата, но одновременно подчеркивает необходимость тщательного наблюдения за такими пациентами [22–25].

Пациентам с почечной недостаточностью дозу аллопуринола подбирают под контролем клиренса креатинина. Если не удается достичь целевого уровня МК в сыворотке крови, больному назначают фебуксостат или бензбромарон в комбинации с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мл. Рекомендуется регулярно определять расчетную скорость клубочковой фильтрации и уровень МК в крови. В случае развития подагры у лиц, находящихся на терапии петлевыми или тиазидными диуретиками, при возможности нужно сменить мочегонный препарат. У больных подагрой с АГ следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, у больных с гиперлипидемией – статины или фенофибрат [26].

У пациентов с тяжелым микрокристаллическим артритом с наличием тофусов, приводящим к инвалидизации и

низкому качеству жизни, при невозможности достичь требуемого уровня мочевой кислоты любыми доступными препаратами или их комбинациями в максимальной дозе показана пеглотиказа.

Ведение пациента должно включать скрининг и коррекцию пуринового, липидного и углеводного обмена, предотвращение кардиоваскулярных осложнений. Дальнейшее изучение теоретических аспектов МС при подагре, влияния коррекции углеводного обмена, гиперлипидемий на течение болезни, изучение метаболической безопасности препаратов различных классов для лечения собственно подагры и сопутствующей патологии – все это необычайно важно в практическом плане и полностью отражает положения последних европейский рекомендаций. А применение современного уратснижающего препарата фебуксостат значительно расширит возможности врача при лечении подагры. 

Поступила/Received 15.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int. J. Cardiol.* 2016;213:8-14, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109, indexed in Pubmed: 26316329.
- Gaffo A.L., Lawrence E.N., Saag K.G. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res. Therapy.* 2009;11(Issue 4):240-249.
- Компания «ЭГИС» собрала статистику о распространенности гиперурикемии в сочетании с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями среди российских пациентов. *Поликлиника. Спецвыпуск.* 2017;4:16. [EGIS collected statistics on the prevalence of hyperuricemia in combination with arterial hypertension and comorbidities among Russian patients. *Poliklinika. Spetsvyпуск.* 2017;4:16.] (In Russ).
- Norvik J.V., Storhaug H.M., Ytrefhus K. et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromso Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016;16:85-98.
- Perlstein T.S., Gumieniak O., Williams G.H. et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertension.* 2006;48(6):1031-1036. doi: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c.; indexed in Pubmed: 17060508.
- Syamala S., Li J., Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J. Hypertens.* 2007;25(8):1583-1589, doi: 10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c; indexed in Pubmed: 17620953.
- Воробьев П.А., Цурко В.В., Елисеева М.Е. Подагра в гериатрической практике. Методические рекомендации. Ч. I. *Клин. геронтол.* 2016;3-4(22):3-9. [Vorobiev P.A., Tsurko V.V., Eliseeva M.E. Gout in geriatric practice. Guidelines. Part I. *Klin. Gerontol.* 2016;3-4(22):3-9.] (In Russ).
- Елисеев М.С. Уратснижающая терапия подагры: основные принципы и реальные возможности. *Медицинский совет.* 2017;20:144-150. [Yeliseev M.S. Urate-lowering therapy: basic principles and real opportunities. *Meditsinsky Sovet.* 2017;20:144-150.] (In Russ).
- Janssens H.J., van de Lisdonk E.H., Bor H. et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascularsign-
nal? A study from primary care. *Fam. Pract.* 2003;20:413-416.
- Bhansing K.J., Bon L., Janssen M. et al. Gout: a clinical syndrome illustrated and discussed. *Nether. J. Med.* 2010;68(9):352-359.
- Janssens H.J., van de Lisdonk E.H., Janssen M. et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2006;65(8):1080-1083.
- Akkineni R., Tapp S., Tosteson A.N.A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J. Rheumatol.* 2014;41(4):739-748. doi:10.3899/irheum.l21231; indexed in Pubmed: 24584921.
- Wiedeka K., Szymanski F.M., Filipiak K.J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardio-vascular risk – experts opinion. *Arterial. Hypertens.* 2017;21(1):10-17. doi: 10.5603/AH.2017.0002.
- Цурко В.В., Громова М.А., Елисеева М.Е. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). *Трудный пациент.* 2017;15(3):24-26. [Tsurko V.V., Gromova M.A., Yeliseyeva M.E. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat (based on the recommendations of the European Antirheumatic League). *Trudny Patient.* 2017;15(3):24-26.] (In Russ).
- Цурко В.В., Громова М.А. Рационально обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016). *Терапевт. архив.* 2017;12(вып. 2):233-237. [Tsurko V.V., Gromova M.A. A rational approach to the treatment of gout, taking into account the onset, course and combined pathology, based on the recommendations of the European Antirheumatic League (EULAR, 2016). *Terapevt. Arkhiv.* 2017;12(issue 2):233-237.] (In Russ).
- Akkineni R., Tapp S., Tosteson A.N.A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J. Rheumatol.* 2014;41(4):739-748. doi:10.3899/irheum.l21231; indexed in Pubmed: 24584921.
- Seth R., Kydd A., Buchbinder R. et al. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. doi:10.1002/14651858.cd006077.pub3; indexed in Pubmed:25314636.
- Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. 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.
- Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353:2450-2461.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. 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.
- Hira D., Chisaki Y., Noda S. et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology.* 2015;96:90-8.
- Abeles A.M. Febuxostat hypersensitivity. *J. Rheumatol.* 2012;39:659.
- Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J. Rheumatol.* 2011;38:1957-1959.
- Bardin T., Chalès G., Pascart T. et al. Risk of cutaneous adverse events with febuxostat treatment in patients with skin reaction to allopurinol. A retrospective, hospital-based study of 101 patients with consecutive allopurinol and febuxostat treatment. *Joint Bone Spine.* 2016;83:314-317.
- Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. 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.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L., et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl. J. Med.* 2005;353(23):2450-2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373; indexed in Pubmed: 16339094.

Биорегуляционные препараты в терапии остеоартроза

О.А. ШАВЛОВСКАЯ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторе:

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИО неврологии Научно-технологического парка биомедицины Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(925) 383-98-73; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов. Современные теории рассматривают в качестве основы острого и хронического болевого синдрома различные структурные (разрушение хряща) и биофизические нарушения (потеря матрикса гликозаминогликанов). Основная цель в терапии ОА – облегчение боли и улучшение функционального состояния. В терапии болевого синдрома при ОА оправданно назначение комплексных биорегуляционных препаратов (КБП) (Траумель С, Цель Т и Дискус композитум) как в монотерапии, так и в комплексе. Эффективность КБП сравнима с НПВП и КС.

Ключевые слова: остеоартроз, биорегуляционные препараты, Траумель С, Цель Т и Дискус композитум

Для цитирования: Шавловская О.А. Биорегуляционные препараты в терапии остеоартроза. *Медицинский совет*. 2019; 1: 76-83. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-76-83>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Bioregulatory drugs in osteoarthritis management

Olga A. SHAVLOVSKAYA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B.Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

Author credentials:

Shavlovskaya Olga Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med.), a lead researcher of Research Unit of Neurology of Biomedical Science and Techno-

logy Park at Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the

Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Tel.: +7(925) 383-98-73; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease. Modern theories consider various structural (cartilage destruction) and biophysical disorders (matrix loss of glycosaminoglycans) as the basis of acute and chronic pain syndrome. The main aim of OA therapy is pain relief and functional improvement. To manage pain syndrome in OA it is reasonable to use complex bioregulatory drugs (CBD) (Traumeel S, Zeel T, Discus compositum) both in monotherapy and in combined treatment. The effectiveness of CBD is comparable to that of NSAIDs and CS.

Keywords: osteoarthritis, bioregulatory drugs, Traumeel S, Zeel T and Discus compositum

For citing: Shavlovskaya O.A. Bioregulatory drugs in osteoarthritis management. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 1: 76-83. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-76-83>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника занимают первое место по распространенности среди всех заболеваний опорно-двигательной системы. Остеоартроз (ОА) – дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, при котором проявления вторичного (реактивного) синовита, хондрита, остеоита, преимущественно субхондральной костной ткани и воспалительного процесса в периапартулярных мягких тканях почти постоянно имеют место. ОА – это группа различных заболеваний, имеющих разную этиологию, но одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы. Патологический процесс захватывает не только сустав-

ной хрящ, но и весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную мембрану и периапартулярные мышцы. В конечном счете происходит дегенерация суставного хряща с фибрилляцией, образованием трещин, ulcerацией и полной его потерей [1].

Боли в суставах, позвоночнике и околоуставных мягких тканях встречаются более чем у 30% населения земного шара и классифицируются как ревматические болезни. На долю ОА приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–12% населения [2], поражение околоуставных мягких тканей составляет 25% первичных обращений к ревматологу. Частота заболеваний нарастает с возрастом. Наиболее распространенным заболеванием

суставов является деформирующий ОА, наблюдающийся в 97%, особенно у лиц старше 65 лет. Согласно данным Центра контроля и профилактики заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention*), распространенность артрита и хронических заболеваний суставов в разных возрастных группах имеет следующую представленность: 18–44 лет – 19%, 45–64 лет – 42%, старше 65 лет – 59%. Так, после 50 лет артроз встречается у 27,1%, а после 70 лет – у 90% населения. В последние годы отмечается выраженное омоложение заболевания [2]. Опрос 3 660 респондентов старше 40 лет показал, что более половины из них (71%) страдают от болей в суставах в возрасте 40–49 лет, 52,3% констатируют суставные боли и даже у 20-летних они встречаются в 4% случаев [3]. Увеличение доли пожилых людей в мире и изменение образа жизни ведут к дальнейшему росту распространенности этих заболеваний [4].

На сегодняшний день ведущим патологическим механизмом, вызывающим разрушение хряща, считается нарушение обмена протеогликанов – белков, составляющих основное вещество (матрикс) хряща. Суставной хрящ состоит из межклеточного матрикса (коллагена и протеогликанов) и клеточного компонента, представленного хондроцитами [5]. Сохранение матрикса важно для хондроцитов, т. к. именно матрикс образует биофизический «слой», через который осуществляется питание суставных структур. Интерлейкин-1 и TNF являются провоспалительными цитокинами, и, если их активность не уравновешена, они способны индуцировать образование других веществ, таких как радикалы окислов азота или простагландин Е2, которые являются факторами развития воспаления. Если это случается, степень деградации хряща становится выше, чем активность восстановления [1].

Состояние хряща зависит от равновесия анаболических и катаболических процессов. Интенсивность катаболических процессов усиливают цитокины (ИЛ-1, ФНО- α , ЦОГ-2, металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин), продуцируемые как хондроцитами, так и клетками синовиальной оболочки и субхондральной кости. Постоянное обновление матрикса осуществляется с помощью секреции цитокинов или химических мессенджеров, таких как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли (TNF), которые активируют различные металлопротеиназы (MMP). Протеиназы (коллагеназа и гиалуронидаза) растворяют волокна коллагена и протеогликаны. Этот процесс уравновешивается активностью трансформирующего фактора роста (TGF- β), который секретируется Th3-клетками. TGF- β , наоборот, стимулирует хондроциты к синтезу протеогликанов и коллагена и к выделению ингибиторов металлопротеиназ. Таким образом, осуществляется постоянное обновление хряща [1].

При ОА происходит потеря матриксом составляющих частей протеогликанов – гликозаминогликанов из различных зон хряща. Это приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению процессов диффузии в нем метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон. Ключевая роль при этом отводится хондроцитам – высокодифференцированным клеткам хрящевой ткани, которые по невыясненным до конца при-

чинам при ОА начинают продуцировать «неполноценные» низкомолекулярные белки матрикса (межучточной ткани хряща), что снижает его амортизационные свойства [1].

При дегенеративно-дистрофическом процессе резко уменьшается количество хондроитин сульфата (ХС), что приводит к деградации хряща [5]. ХС – вещество, которое в норме входит в состав суставного хряща и играет важную роль в поддержании необходимого осмотического давления, благодаря чему матрикс и нити коллагена растягиваются, и оказывает хондропротективное, хондростимулирующее фармакологические действия, стимулирующие регенерацию [6]. ХС участвует в построении основного вещества хрящевой и костной ткани и, таким образом, улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани. Ингибируя ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани. Оказывая стимулирующее влияние на синтез глюкозаминогликанов, нормализует метаболизм гиалиновой ткани, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Предупреждает компрессию соединительной ткани, увеличивает продукцию внутрисуставной жидкости, увеличивает подвижность пораженных суставов, замедляет резорбцию костной ткани, снижает потерю кальция и ускоряет процессы репарации костной ткани, тормозит прогрессирование ОА [6].

По данным Европейской антиревматической лиги (*European League Against Rheumatism – EULAR, 2003*), применение НПВП и хондропротекторов в лечении ОА является наиболее эффективным (класс доказательности 1А) [5]. Хондропротекторы (ХП) – структурные элементы (гликозаминогликаны) натуральной хрящевой ткани, необходимые для построения и обновления суставного хряща, способны оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания, угнетая воспаление в тканях сустава. Действуют они очень медленно, применяют их длительно. Для получения реального лечебного эффекта требуется не менее 4–6 мес. лечения, лучше 2–3 курса в течение года. Подтверждением данных изысканий послужило исследование на экспериментальных моделях ОА у 28 кроликов по оценке хондропротективного эффекта инъекционных форм хондроитина сульфата (ХС) [7]. В ходе исследования получен положительный ответ на лечение ОА, реализующийся, по мнению авторов исследования, посредством трех основных механизмов: 1) стимуляция продукции наружноклеточного матрикса (протеингликан, ХС, гиалурон); 2) супрессия воспалительных медиаторов (миелопероксидаза, N-ацетил глюкозаминидаза, коллагеназа, гиалуронидаза, эластаза) и 3) ингибирование хрящевой дегенерации.

Современные теории рассматривают в качестве основы острого и хронического болевого синдрома различные структурные и биофизические нарушения, в т. ч. нарушения и дисрегуляции воспалительной сети и внеклеточного матрикса (ВКМ) [8]. Обилие возможностей терапии болевого синдрома подтверждает отсутствие понимания патофизиологии возникающей боли [8]. Основная цель терапии ОА – предотвращение прогрессирования дегенерации хряща, максимальное сохранение функции сустава.

БИОРЕГУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Терапия болевого синдрома направлена на один биохимический медиатор каскада воспалительной реакции (одна цель), вместо того чтобы комплексно действовать сразу на несколько целей воспалительной сети в пораженной ткани (на всю реакцию и на микросреду) [8]. Многоцелевой подход обеспечивает обезболивающее действие и снижение дозы активных субстанций, он является более физиологичным (регуляторным) по сравнению с однонаправленной блокадой или подавлением реакции [10, 11]. Такой подход более оправдан с учетом комплексного характера заболевания [12]. Комплексные биорегуляционные препараты состоят из нескольких компонентов (как правило, природного происхождения), которые действуют сразу на множество целей в рамках реакции воспаления. А их низкие дозировки обеспечивают лучшую переносимость и профиль безопасности проводимого лечения [13, 14].

Основная цель в терапии ОА – облегчение боли и улучшение функционального состояния. В большинстве современных руководств, включая OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) [15], ACR (*American College of Rheumatology*) [16], AAOS (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*) [17], NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) [18] и EULAR (*European League Against Rheumatism*) [19], рекомендуется использовать для местного и внутреннего применения нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), трамадол, парацетамол, капсаицин и внутрисуставные инъекции кортикостероидов. Европейское общество клинических и экономических исследований «Аспекты остеопороза и остеоартроза» (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; ESCEO*) опубликовало алгоритм-рекомендацию, включающую в себя назначение симптоматических препаратов замедленного действия (*Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis; SYSADOA*), способствующих замедлению деградации компонентов хряща и прогрессирования болезни уже на первом этапе лечения [20]. Однако отношение к этим рекомендациям неоднозначное, поскольку препараты SYSADOA в основном представлены внутрисуставными инъекциями глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты [20, 21].

В случае болевого синдрома опорно-двигательного аппарата оправданно назначение комплексных биорегуляционных препаратов (КПБ): Траумель С, Цель Т и Дискус композитум [22–24]. В состав препарата Траумель С входит 14 компонентов растительного и минерального происхождения [9, 22], благодаря которым оказывается противовоспалительное, антиэкссудативное, регенерирующее, обезболивающее, иммуномодулирующее действие. Цель Т – многокомпонентный препарат, в который входят метаболические факторы, растительные и биологические ингредиенты; оказывающие хондропротективное и хондростимулирующее, противовоспалительное, анальгезирующее, восстанавливающее и иммуностимулирующее

действие [9, 23]. В состав препарата Цель Т входит сера, которая принимает участие в синтезе структурных элементов хрящевой ткани; также препарат способствует выработке синовиальной жидкости, тем самым улучшая функциональные характеристики в суставе и обменные процессы в хряще. Препарат Цель Т был исследован в отношении влияния на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и показал как высокую эффективность, так и отличную переносимость при ОА. Действие Цель Т не ограничивается регуляторным снижением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, приводящей к снижению синтеза простагландинов, но благодаря наличию катализаторов, органических вытяжек и минеральных компонентов охватывает все аспекты процесса разрушения хряща [25]. Для патогенетической терапии остеохондроза позвоночника применяется Дискус композитум – базовый КПБ [9, 24]; выпускается в виде раствора для инъекций по 2,2 мл, содержит 37 компонентов в низких концентрациях, которые воздействуют на основной субстрат остеохондроза, способствуя улучшению эластических свойств и гидрофильности межпозвоночных дисков. Дискус композитум оказывает трофическое, метаболическое, регенерирующее, обезболивающее, противовоспалительное и рассасывающее действие на связочно-сухожильный аппарат и соединительнотканную стенку синовиальных сумок.

КПБ воздействуют на весь каскад воспаления и восстанавливают нарушенный гомеостаз тканевой микросреды. За счет модуляции болевого синдрома без подавления нормального восприятия боли это ведет к оптимальному разрешению имеющегося заболевания [26]. Эффект данных препаратов можно усилить за счет специальных техник введения и режимов назначения, что в сочетании с изменениями образа жизни предотвращает развитие хронического воспаления и боли [27]. При использовании системного подхода к патофизиологии болевого синдрома нужно осознать необходимость многоцелевого воздействия. Подобный подход предлагают комплексные препараты Цель Т, Траумель С и Дискус композитум, обладающие доказанным действием и поддерживающие ауторегуляторные системы организма, а не подавляющие их [12].

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОРЕГУЛЯЦИОННОГО ПРЕПАРАТА ЦЕЛЬ Т В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Экспериментально доказано, что Цель Т содержит флавоноиды, известные своими антиоксидантными свойствами. Компоненты препарата оказывают влияние на высвобождение макрофагов IL-6, которые играют ведущую роль в развитии хронического воспаления и ангиогенеза [2]. В эксперименте на животных было показано, что терапия препаратом Цель Т индуцированного артроза привела к меньшей эрозии хряща [28], чем в контрольной группе. При этом уровень васкуляризации глубоких слоев хряща был многократно меньше, чем в группе сравнения. Подчеркнуто, что Цель Т обладает способностью ингибировать васкулоэндотелиальный фактор роста.

Имеются короткие сообщения (клинический случай), а также результаты проведенных клинических и мульти-

центровых исследований, свидетельствующие об эффективности биорегуляционного препарата Цель Т в терапии ОА. Так, в биохимических исследованиях [29] проведена оценка свойств препаратов Цель Т и Цель композитум *in vitro*, в котором показана активность данных препаратов в отношении активности (снижение до 70%) наиболее агрессивного фермента воспаления – лейкоцит эластазы, которая относится к лизосомальным протеиназам, синтезируемым при воспалениях лейкоцитами, в частности нейтрофилами. Помимо способности разрушать эластин, эластаза отщепляет полисахаридные цепочки от протеинового остатка протеогликана. Негативное действие эластазы наиболее выражено при ревматоидном артрите и ОА, поскольку она «представляет угрозу» суставному хрящу, богатому протеогликанами. По результатам исследования автором сделан вывод, что, поскольку эластаза играет большую роль в воспалительном процессе (в частности, ревматоидном артрите) и пока не существует клинически применимых специфических ингибиторов эластазы, в ряде случаев можно рекомендовать терапевтическое использование препарата Цель Т.

БИОРЕГУЛЯЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эффективность монотерапии при пероральном назначении Цель Т подтверждена многочисленными исследованиями: препарат назначали в дозе от 1 до 3 табл/сут в зависимости от клинических проявлений ОА. Продолжительность лечения составила от 6 до 10 нед. и более; с продолжительностью лечения при этом увеличивается анальгезирующий и противовоспалительный эффект. Лучшие результаты получены при лечении ОА 1–2-й ст. [2].

В клиническом когортном исследовании [30] дана оценка эффективности инъекционной формы Цель Т (1 ампула) в терапии 100 больных с гонартрозом (с одно- и двусторонним поражением). У 91% больных имелось предшествующее лечение (НПВП, хондропротективные и кортикостероидные препараты, электро- и бальнеотерапия), которое было недостаточно эффективным. Цель Т вводился периартикулярно 2 р/нед.; длительность терапии составляла 4–6 нед. (в 58%); в качестве монотерапии Цель Т назначался 72% больных, в остальных случаях назначалась комбинированная терапия (физиотерапия и др.). Клиническое улучшение отмечено в 84% случаев. После введения 10 инъекций Цель Т интенсивность симптомов достоверно уменьшилась в 89%, из них 67% больных отметили клиническое улучшение (уменьшение выраженности болевого синдрома) на 2–5-й нед. терапии. По результатам исследования сделан вывод, что при периартикулярном введении препарата при гонартрозе достоверное клиническое уменьшение выраженности симптомов получено от 2–5-й инъекции, профиль безопасности Цель Т оценен как «хороший».

В другом клиническом исследовании [31] также была показана эффективность инъекционной формы Цель Т в лечении ОА различной локализации у 523 пациентов.

Препарат вводился внутрисуставно, периартикулярно или внутримышечно. Оценка эффективности проводилась после 6-й инъекции (достоверное улучшение клинических проявлений отмечено в 66%) и 10-й инъекции (94%). Сделан вывод, что внутрисуставное, периартикулярное или внутримышечное введение Цель Т приводит к клинически значимому улучшению состояния больных с ОА – в 66% уже после 6-й инъекции, в 94% после 10-й инъекции.

В одном из клинических наблюдений [3] сообщается, что у больного 39 лет с коксартрозом прием НПВС (диклофенак в дозе 150 мг/сут, парацетамол, ацетилсалициловая кислота) не оказал должного эффекта. От предложенного эндопротезирования больной отказался. В поисках альтернативы пациенту была предложена двухэтапная схема назначения Цель Т: 1-й этап – около-суставные инъекции (2 р/нед по 2 ампулы) в течение 6 нед., 2-й этап – пероральный прием (по 1–2 табл. 3 р/сут) в течение 2 нед. Динамика состояния: через 2 нед. от начала терапии отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома, через 4 нед. – болевой синдром полностью нивелировал, восстановилась ходьба, через 6 нед. Цель Т назначался по 1 табл. 3 р/сут. Ежегодно больному проводились курсы около-суставных инъекций. За период 10-летнего наблюдения за пациентом болевой синдром отмечен не был, что позволило больному заниматься спортом. Сделан вывод о том, что препарат Цель Т может быть рекомендован в качестве альтернативной терапии при осложненном течении ОА.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОРЕГУЛЯЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ С НПВП И КОРТИКОСТЕРОИДАМИ

На основании анализа ряда проведенных сравнительных исследований показана эффективность применения Цель Т и НПВП при лечении гонартроза [1]. В течение 4 нед. оценивали две группы больных, одна из которых получала НПВП (Ортофен, 75 мг/сут), никотиновую кислоту, физиотерапевтическое лечение, вторая – НПВП (Ортофен, 75 мг/сут), никотиновую кислоту, физиотерапевтическое лечение и Цель Т (1 табл. 3 р/сут). Эффективность терапии (уменьшение скованности, выраженности болевого синдрома, увеличение объема движений) в 1-й группе составила 60%, время наступления обострения после курса лечения – 3 мес., тогда как во 2-й группе – 90%, время наступления обострения после курса лечения 6–12 мес. В исследовании продемонстрировано увеличение степени эффективности терапии гонартроза на фоне введения в комплексную терапию препарата Цель Т.

В течение двух лет наблюдали за 281 больным (в возрасте 41–65 лет) с ОА коленных и тазобедренных суставов в стадии обострения (ст. ОА по Kellgren – I, II и III) [32]. Оценивалось качество жизни (КЖ) больных с ОА на фоне монотерапии НПВП (группа 1) в сравнении с комплексным воздействием НПВП и ХП (группы 2, 3, 4 соответственно). В ходе исследования получено статистически

значимое улучшение клинических параметров (ВАШ в покое и при движении, индекс Лейкен, WOMAC, КЖ) в группах с назначением ХП в сочетании с НПВП начиная с 3-го мес. от начала лечения. У большинства исследуемых статически значимое клиническое улучшение параметров получено через 12 и 24 мес. от начала лечения. По результатам исследования авторы сделали вывод, что клинические показатели у больных, находившихся на комплексной терапии НПВП + ХП, имели более выраженные, статистически значимые по срокам изменения, нежели у больных, находившихся на монотерапии НПВП.

В проведенном контролируемом мультицентровом когортном исследовании, в которое вошли 592 больных с ОА коленного сустава I–II ст. [33], 323 больным назначали Цель Т по 3–5 табл/сут, 269 больным – НПВП ингибиторов ЦОГ-2 (Целебрекс 100–200 мг/сут или Виокс по 12,5–25 мг/сут). Длительность исследования составила 6–10 нед. В ходе исследования получены схожие показатели эффективности лечения ОА коленного сустава. Через 4 нед. в обеих группах отмечено статистически значимое улучшение по шкале WOMAC. Переносимость препаратов расценена как отличная в 90,5% случаев при назначении Цель Т и в 74% случаев в группе НПВП. Нежелательных явлений при назначении Цель Т не выявлено в отличие от группы больных, принимавших НПВП.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании TRARO (*The TRAumeel in ROTator cuff syndrome study protocol*) [34] в параллельных группах дана оценка эффективности и безопасности инъекций биорегуляционного препарата Траумель С в сравнении с инъекциями кортикостероидов (КС) и плацебо в лечении синдрома ротаторной манжеты и бурсита. Вошедшие в исследование 360 больных (40–65 лет) были рандомизированы на 3 группы: в 1-й группе (n = 64) назначались инъекции КС (дексаметазон, 8 мг), во 2-й (n = 64) – инъекции Траумель С (2 мл) и 3-й (n = 32) – инъекции плацебо (физиологический раствор). Длительность исследования – 16 нед. В ходе исследования получены статистически значимые изменения сравнения инъекций Траумель С и КС по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 22-й день и шкале Нарушения функции руки, плеча, кисти (*Disability of Arm, Shoulder, Hand* (DASH) score). Авторы заключили, что Траумель С может составить эффективную альтернативу КС с наилучшим профилем безопасности.

КОМБИНИРОВАННЫЕ СХЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ БИОРЕГУЛЯЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Траумель С и Цель Т отличаются механизмом действия от традиционных противовоспалительных препаратов. Так, Траумель С действует путем сложных взаимодействий с сетью цитокинов, регулирующих воспалительные реакции. Компоненты препарата действуют синергически, направляя течение воспалительного процесса по пути физиологического разрешения, тем самым ускоряя процесс выздоровления. Цель Т обладает многоцелевым механизмом действия, включающим защиту хряща и вли-

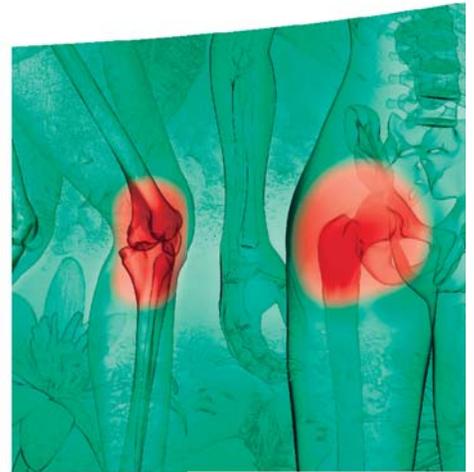
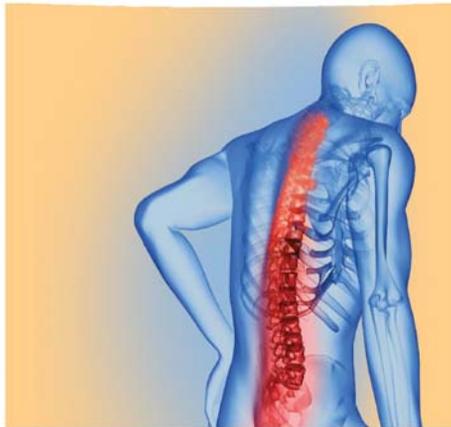
яние на хроническое воспаление. Поэтому рекомендуется использовать комбинированную схему терапии с включением инъекций Цель Т и Траумель С. При этом действие этих препаратов не противопоставляют, а напротив, отмечают, что Траумель С рекомендуется назначить при травмах и остром воспалении, а Цель Т – при дегенеративных изменениях, когда он особенно эффективен.

В исследовании MOZArT (*Management of Osteoarthritis of the Knee with Zeel and Traumeel Injections*) «Комбинированное применение Траумель С и Цель Т для терапии ОА коленного сустава» дана оценка эффективности комбинированного назначения внутрисуставных инъекций при ОА коленного сустава препаратами Цель Т и Траумель С [20, 21, 35, 36]. Исследование проводилось в 24 медицинских центрах США. В двойное слепое мультицентровое плацебо-контролируемое исследование вошли 232 пациента (45–80 лет) с хроническим ОА коленного сустава, которых рандомизировали в две группы: больные основной группы (n = 119) получали внутрисуставно Траумель С и Цель Т, в группе плацебо (n = 113) внутрисуставно вводили физиологический раствор. Инъекции выполняли 3 р/нед в течение 14 нед. (всего 42 инъекции). Оценка динамики состояния проводилась при помощи шкалы WOMAC. По результатам исследования отмечено, что комбинированное применение внутрисуставных инъекций Траумель С и Цель Т обеспечивает статистически и клинически значимое облегчение болевого синдрома на 15–99-й день по сравнению с плацебо. Побочных эффектов от применения исследуемых препаратов отмечено не было. Полученные результаты по эффективности терапии биорегуляционными препаратами Траумель С и Цель Т соответствуют таковым при внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты, кортикостероидов и пероральных НПВС. По качеству соотношение «риск – польза» для Траумель С и Цель Т является благоприятным, особенно в сравнении с пероральными НПВС.

В исследовании на 900 больных препарат Цель Т вводили вместе с препаратом Траумель С в соотношении 1:1 внутрисуставно или околосуставно, полный курс составлял 10 инъекций в течение 2 нед. (по 5 инъекций в неделю) [37]. У больных с начальными проявлениями ОА (1-я стадия) уже после 2–3 инъекций в 80% болевой синдром регрессировал. Продолжительность ремиссии у 73% больных составила 1 год. В 27% случаев в связи с появлением болей через 6 мес. проводилось внутримышечное введение препарата 2 раза в неделю (всего 10 инъекций), достигнут положительный эффект. Сделан вывод, что совместное применение Цель Т и Траумель С внутрисуставно у больных ОА, осложненным синовитом или периаартритом, оказывает противовоспалительный, антиэкссудативный, обезболивающий эффекты без побочных реакций (в отличие от глюкокортикоидов) [1].

Результаты биорегуляционной терапии при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника продемонстрированы [38] у 150 больных разного возраста (23–81 года). В контрольной группе (n = 50) назначали традиционную терапию (инъекции вольтарена, перораль-

Биорегуляционный подход в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата



Траумель® С

- 12 растительных и 2 минеральных компонента, воздействующих на различные аспекты воспаления¹
- Применяется в комплексной терапии при воспалительных процессах различных органов и тканей²
- Эффективность, сопоставимая с НПВП, при лучшем профиле безопасности³
- 4 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии



Дискус композитум

- Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы, остеохондроз позвоночника)⁴
- Доказанное противовоспалительное, обезболивающее и спазмолитическое действие⁵



Цель® Т

- 15 натуральных компонентов, обладающих противовоспалительным и хондропротекторным действием⁶
- Применяется в комплексной терапии артрозов различной этиологии⁷, в том числе с другими препаратами для лечения дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата⁸
- По эффективности сопоставим с селективными ингибиторами ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности⁹
- 3 формы препарата – индивидуальный подбор режима терапии

Список литературы: 1. Cesnulevicius K. The bioregulatory approach to work-related musculoskeletal disorders: using the multicomponent ultra low-dose medication Traumeel® to target the multiple pathophysiological processes of the disease. *Altern Ther Health Med* 2011; 17(2) Suppl:58-S 17. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Траумель® С. Пер. №/дата П N011685/01 от 24.06.2009 таблетки для рассасывания гомеопатические; Пер. №/дата П N011686/03 от 29.05.2009. Капли для приема внутрь; Пер. №/дата П N011686/04 от 16.07.2010 раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический. Пер. №/дата П N011686/02 от 26.05.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая. 3. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B et al. Traumeel® vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicenter, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract* 2013;67(10):979-89. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Дискус композитум. Пер. №/дата П N014019/01 от 02.04.2008. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. 5. R. Gottwald, M. Weiser, Treatment of Rheumatic Diseases with a Homeopathic Preparation, *Biological Therapy* 2000; 2:211-216. 6. Birnesser H, Stolt P, The homeopathic preparation Zeel comp. N: A review of the molecular and clinical data. *Explore (NY)* 2007;3(1):16-22. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Цель® Т. Пер. №/дата П N011685/03 от 27.07.2010. Раствор для внутримышечного введения гомеопатический. Пер. №/дата П N011685/02 от 26.06.2009 мазь для наружного применения гомеопатическая; Пер. №/дата П N011685/01 от 24.06.2009; таблетки для рассасывания гомеопатические. 8. Gottwald R, Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. *Medicina Biológica* 2000;13(4):2 109-113. 9. Jäggi R, Würzler L, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm Res.* 2004 Apr;53(4):150-7.

ООО «Хеель РУС»
115035, Москва,
Космодамианская наб. 52, стр. 3
www.heel-russia.ru

На правах рекламы

-Heel
Healthcare designed by nature

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

но ибупрофен, фонофорез с индометациновой мазью, массаж, лечебную физкультуру). Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы: 1-я получала Траумель С, 2-я – Траумель С и Дискус композитум, 3-я – Траумель С, Дискус композитум и Цель Т; все пациенты получали массаж, ЛФК и подводное циклическое вытяжение. По результатам исследования сделаны следующие выводы: у больных основной группы были отмечены более выраженные и стойкие позитивные результаты лечения по сравнению с контрольной. Наиболее эффективной оказалась схема сочетанного применения Дискус композитум, Траумель С и Цель Т. По результатам исследования сделан вывод, что комбинированная терапия биорегуляционными препаратами, по сравнению с традиционными, позволяет сократить сроки купирования острых клинических проявлений остеохондроза, повысить эффективность восстановления неврологических, сосудистых, мышечно-тонических расстройств, удлинить сроки ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ряде проведенных исследований показана высокая эффективность и безопасность назначения биорегуляционных препаратов (Цель Т, Траумель С, Дискус композитум). Отмечено, что назначение Цель Т [39] при гонартрозе по схеме «2 инъекции в неделю в течение 4–5 нед. внутрисуставно» приводит к уменьшению боли, утренней скованности у 80% пациентов. Пероральное назначение

Цель Т (1 табл. 3 р/сут) сопоставимо с назначением НПВП (диклофенак 75 мг/сут) в течение 10 нед., при этом наблюдается регресс болевого синдрома. Эффективна и двухэтапная схема терапии: 1-й этап – околосуставные инъекции Цель Т (2 р/нед по 2 ампулы) в течение 6 нед., 2-й этап – пероральный прием (по 1–2 табл. 3 р/сут) в течение 2 нед. Для увеличения степени эффективности при лечении гонартроза используется комплексное назначение Цель Т с НПВП (диклофенак 75 мг/сут).

Схема назначения при комбинированной терапии ОА коленных суставов включает в себя внутримышечное и внутрисуставное введение препаратов Траумель С и Цель Т [40]. Как отдельное, так и комбинированное назначение биорегуляционных препаратов Траумель С, Цель Т, Дискус композитум может безопасно применяться в сочетании с другими, традиционными методами терапии. Внутрисуставное комбинированное применение КБП является эффективным средством терапии болевого синдрома у больных с ОА коленного сустава. Комбинированное применение Траумель С и Цель Т особенно рекомендуется для пациентов, у которых ограничено применение или противопоказаны традиционные противовоспалительные препараты.

Высокая терапевтическая эффективность КБП, сопоставимая с НПВП и КС, у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов, наряду с высокой безопасностью, позволяет рекомендовать их лицам пожилого возраста, пациентам с противопоказаниями к НПВП и КС.



Поступила/Received 11.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Багирова Г.Г., Майко О.Ю. Остеоартроз: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. *Монография*. М.: «Арнебия», 2005. 224 с. Доступно по: <http://www.arnebia.ru/cgi-bin/index.cgi?id=18>. Ссылка активна на 10.02.2019. [Bagirova G.G., Maiko O.Yu. Osteoarthritis: epidemiology, clinic, diagnosis, treatment. *Monography*. M.: «Arnebiya», 2005. 224 p.] (In Russ.). Available at: <http://www.arnebia.ru/cgi-bin/index.cgi?id=18> on 10.02.2019.
- Кавалерский Г.М., Силин Л.Л. Применение Цель Т в ортопедии для лечения дегенеративных заболеваний (аналитический обзор). *Биологическая медицина*. 2011;17(2):38-47. Доступно по: <http://www.arnebia.ru/cgi-bin/index.cgi?id=16>. Ссылка активна на 10.02.2019. [Kavalerskii G.M., Silin L.L. Application of Zeel T in orthopedics for the treatment of degenerative diseases (analytical review). *Biological medicine*. 2011;17(2):38-47.] (In Russ.). Available at: <http://www.arnebia.ru/cgi-bin/index.cgi?id=16> on 10.02.2019.
- Энгельберт К. Безопасная альтернатива НПВС. *Биологическая медицина*. 2006;2:62. Доступно по: <http://www.arnebia.ru/cgi-bin/index.cgi?id=16>. Ссылка активна на 10.02.2019. [Engel'bert K. A safe alternative to NSAIDs. *Biological medicine*. 2006;2:62.] (In Russ.). Available at: <http://www.arnebia.ru/cgi-bin/index.cgi?id=16> on 10.02.2019.
- Cimmino M.A., Ferrone C., Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(2):173-183. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.012>.
- Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза. *Современная ревматология*. 2012;6(2):59-64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-729>. [Lygina E.V. Chondroprotectors in the treatment of osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(2):59-64.] (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-729>
- Шавловская О.А. Обзор зарубежной литературы по применению хондроитин сульфата. *РМЖ*. 2012;20(34):1678-1682. Доступно по: <https://www.rmj.ru/>. Ссылка активна на 10.02.2019. [Shavlovskaya O.A. A review of foreign literature on the use of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2012;20(34):1678-1682.] (In Russ.). Available at: <https://www.rmj.ru/> on 10.02.2019.
- Chen L., Ling P.X., Jin Y., Zhang T.M. Hyaluronic acid in combination with chondroitin sulfate and hyaluronic acid improved the degeneration of synovium and cartilage equally in rabbits with osteoarthritis. *Drug Discov Ther*. 2011;5(4):190-194. <https://doi.org/10.5582/ddt.2011.v5.4.190>.
- Omoigui S. The biochemical origin of pain – proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3-a unifying law of pain. *Med Hypotheses*. 2007;69(1):70-82. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.11.028>.
- Терапия болевых синдромов опорно-двигательного аппарата: биорегуляторный подход. Практические аспекты применения комплексных антигомотоксических препаратов. *Biologische Heilmittel Heel GmbH*. 2015;1-48. www.heel.com. [Therapy of locomotor apparatus pain syndromes: the bioregulatory approach. Practical aspects of complex antihomotoxic drugs use. *Biologische Heilmittel Heel GmbH*. 2015;1-48. www.heel.com] (In Russ.)
- Zimmermann G.R., Lehár J., Keith C.T. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. *Drug Discov Today*. 2007;12(1/2):34-42. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.11.008>.
- Haseeb A., Haqqi T.M. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol*. 2013;146(3):185-96. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.12.011>.
- Barabasi A.-L., Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011;12(1):56-68. <https://doi.org/10.1038/nrg2918>.
- Schneider C., Schneider B., Hanisch J., van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: an observational cohort study. *Complement Ther Med*. 2008;16(1):22-27. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2007.04.004>.
- Schneider C. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *International Journal of General Medicine*. 2011;4225-234. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s16709>.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M., Hawker G.A., Henrotin Y., Hunter D.J., Kawaguchi H., Kwoh K., Lohmander S., Rannou F., Roos E.M., Underwood M. OARSI guidelines for the

- non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–388. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>.
16. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T., Benkhalti M., Guyatt G., McGowan J., Towheed T., Welch V., Wells G., Tugwell P. 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*. 2012;64(4):465–474. <https://doi.org/10.1002/acr.21596>.
 17. Jevsevar D.S. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-Based Guideline, 2nd Edition *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2013;21(9):571–576. <https://doi.org/10.5435/jaaos-21-09-571>.
 18. Osteoarthritis: care and management in adults. Clinical guideline CG177. Methods, evidence and recommendations. National Institute for Health and Care Excellence. February 2014. 505 p. full-guideline-pdf-191761311.pdf. www.nice.org.uk/guidance/CG177
 19. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W.J., Dieppe P., et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISt), *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145–1155. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.011742>.
 20. Lozada C.J., del Rio E., Reitberg D.P., Smith R.A., Kahn C.B., Moskowitz R.W. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2017;13:54–63. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2017.07.005>.
 21. Lozada C., del Rio E., Reitberg D., Smith R., Moskowitz R.W. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel (Tr14) and Zeel (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(suppl):S1266. Abstract 2896. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.4268>.
 22. Траумель С: инструкция по применению. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3199.htm. Ссылка активна на 10.02.2019. [Traumeel S. Instructions for medical use of the drug (InRuss.). Available at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3199.htm on 10.02.2019.] (In Russ).
 23. Цель Т: инструкция по применению. Доступно по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3517.htm. Ссылка активна на 10.02.2019. [Zeel T: Instructions for medical use of the drug. (InRuss.). Available at: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3517.htm on 10.02.2019.] (In Russ).
 24. Дискус композитум: инструкция по применению. Доступно по: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7966.htm. Ссылка активна на 10.02.2019. [Discus compositum. Instructions for medical use of the drug (InRuss.). Available at: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7966.htm on 10.02.2019.] (In Russ).
 25. Zeel T. Effective, safe and natural therapy for osteoarthritis and rheumatic joint diseases. *Product Monograph*. 2013. 36p. *Biologische Heilmittel Heel GmbH. Baden-Baden, Germany. First Edition: February. 2013. 079216*.
 26. González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(10):979–89. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12219>.
 27. Van Hecke O., Torrance N., Smith B.H. Chronic pain epidemiology – where do lifestyle factors fit in? *Br J Pain*. 2013;7(4):209–217. <https://doi.org/10.1177/2049463713493264>.
 28. Laurent G.St., Seilheimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y., Ri M., Toma I., Jones D., McCaffrey T.A. Deep sequencing transcriptome analysis of murine wound healing: effects of a multicomponent, multitarget natural product Therapy-Tr14. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2017;4:57. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00057>.
 29. Stancikova M. Hemmung der Leukozytenelastase-Aktivität in vitro mit Zeel T, Zeel comp. und ihren verschiedenen potenzierten Bestandteilen. *Biologische Medizin*. 1999;28(2):83–84.
 30. Gottwald R., Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. *Medicina Biologica*. 2000;13(4):109–113.
 31. Lesiak A., Gottwald R., Weiser M. Skuteczność kuracji preparatem Zeel T w iniekcjach dostawowych okolostawowych i domiesniowych w chorobie zwyrodnieniowej stawow. *Medycyna Biologiczna*. 2001;kwiecień czerwiec zeszyt 2:30–36.
 32. Майко О.Ю., Багирова Г.Г. Влияние курсового лечения с применением хондропротекторов и нестероидных противовоспалительных препаратов на качество жизни больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2009;87(4):47–54. PMID: 19514322.
 33. Birnesser H., Klein P., Weiser M. Modernes Homöopathikum ist COX 2-Hemmern ebenbürtig. *Der Allgemeinarzt*. 2003;25(4):261–264.
 34. Bossche V.L., Vanderstraeten G. A multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial protocol to assess Traumeel injection vs dexamethasone injection in rotator cuff syndrome: the TRAumeel in ROTator cuff syndrome (TRARO) study protocol. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2015;16:8. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0471-z>.
 35. Popovich S. Treatment of knee osteoarthritis with combination of Traumeel S and Zeel T: review MOZArT clinical investigation. *Orthopaedics, traumatology and prosthetics*. 2015;4:81–84. <https://doi.org/10.15674/0030-59872015481-84>.
 36. Попович С.В., Иванушко О.В. Траумель С: биорегуляционный подход к противовоспалительной терапии заболеваний позвоночника и суставов. *Практична медицина*. 2016;3(23):51–56. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.3.23.2016.85007>. [Popovych S.V., Ivanushko O.V. Traumeel S: bioregulatory approach to analgesic therapy of spine and joints diseases. *Practical Medicine*. 2016;3(23):51–56. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.3.23.2016.85007>] (In Russ).
 37. Степанова Л.В. Практический опыт антигомотоксической терапии заболеваний суставов в условиях санатория. *Биологическая медицина*. 2000;1:49–50. [Stepanova L.V. Practical experience of antihomotoxic therapy of illnesses of the joints in the conditions of sanatorium. *Biological medicine*. 2000;1:49–50] (In Russ).
 38. Моцарь С.И., Игнатъев Е.О. Опыт применения антигомотоксических препаратов Traumeel S, Zeel T, Discus compositum в терапии деформирующих артрозов, спондилоартрозов и остеохондроза позвоночника. *Биологическая терапия*. 2000;2:34–42. [Motsar' S.I., Ignat'ev E.O. Experience in the use of antihomotoxic drugs Traumeel S, Zeel T, Discus compositum in the treatment of deforming arthrosis, spondylarthrosis and osteochondrosis of the spine. *Biological therapy*. 2000;2:34–42.] (In Russ).
 39. Цурко В.В., Шавловская О.А. Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе гомеопатический препарат Цель Т. *РМЖ*. 2014;22(27):1989–1993. Доступно по: <https://www.rmj.ru/> Ссылка активна на 10.02.2019. [Tsurko V.V., Shavlovskaya O.A. An integrated approach in the treatment of osteoarthritis: the focus of homeopathic medicine Zeel T. *RMJ*. 2014;22(27):1989–1993.] (In Russ.). Available at: <https://www.rmj.ru/> on 10.02.2019.
 40. Гаркави А., González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., Warden S. Резюме клинических данных Траумель. Доказательная база для Траумель. *Biologische Heilmittel Heel GmbH, Dr. Reckeweg-Strasse 2-4, 76532, Baden-Baden, Germany*. 2015; 1–80. [Garkavi A., González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., Warden S. Summary of Traumeel's clinical data. Evidence base for Traumeel. *Biologische Heilmittel Heel GmbH, Dr. Reckeweg-Strasse 2-4, 76532, Baden-Baden, Germany*. 2015; 1–80.] (In Russ).

Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПОВРЕЖДЕНИЯХ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Г.А. АЙРАПЕТОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Информация об авторе:

Айрапетов Георгий Александрович – к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (962) 446-67-28; e-mail: AirapetovGA@yandex.ru.

РЕЗЮМЕ

Для лечения повреждений и заболеваний крупных суставов предложено много различных консервативных и оперативных методов. Небольшой костно-хрящевой дефект довольно быстро может увеличиться, а без должного лечения – привести к быстрому развитию остеоартрита. Хирургические методы лечения, такие как туннелизация, микрофрактурирование, мозаичная аутохондропластика и другие, можно улучшить, применяя экзогенные факторы роста. Одним из средств, которое содержит факторы, стимулирующие регенерацию, является плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP). Обсуждается положительное воздействие PRP не только на хондрогенез в области дефектов гиалинового хряща, но и на проявления остеоартрита. Необходимо дальнейшее выяснение механизма воздействия плазмы и точной концентрации препарата.

Ключевые слова: костно-хрящевой дефект, регенерация, плазма, PRP, остеоартрит.

Для цитирования: Айрапетов Г.А. Возможности применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, при заболеваниях и повреждениях крупных суставов. *Медицинский совет.* 2019; 1: 84-87. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-84-87>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic potential of platelet-rich plasma IN DISEASES AND INJURIES OF THE LARGE JOINTS

Georgy A. AIRAPETOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 355017, Russia, Stavropol Krai, Stavropol, Mira Str., 310

Author credentials:

Airapetov Georgy Aleksandrovich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair of Traumatology and Orthopedics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (962) 446-67-28; e-mail: AirapetovGA@yandex.ru.

ABSTRACT

Numerous non-surgical and surgical procedures have been proposed to treat injuries and diseases of the large joints. Any small bone and cartilage defect can progress quite quickly and cause osteoarthritis to develop in many joints without proper treatment. Surgical procedures include tunnelization, microfracturing, mosaic autochondroplasty, etc. The joint condition can be improved by using exogenous growth factors. Platelet-rich plasma (PRP) is one of the remedies that contain regeneration-stimulating factors. The article discusses the positive effects of PRP not only on chondrogenesis in the area of hyaline cartilage defects, but also on osteoarthritis. There is a need to further clarify the mechanism of action of plasma and the exact concentration of the preparation.

Keywords: bone and cartilage defects, regeneration, plasma, PRP, osteoarthritis

For citing: Airapetov G.A. Therapeutic potential of platelet-rich plasma in diseases and injuries of the large joints. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 1: 84-87. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-84-87>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Гиалиновый хрящ – это бессосудистая ткань, которая не содержит нервных окончаний и позволяет не только передавать нагрузку, но и выполнять смазывающую функцию за счет содержащихся клеток – хондроцитов. Для регенерации такой ткани, поврежден-

ной в результате травм или заболеваний, недостаточно собственных ресурсов организма. Небольшой дефект довольно быстро может перейти в более крупный, а без должного лечения – привести к быстрому развитию и прогрессированию остеоартрита (ОА).

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Предложены различные методы лечения таких повреждений. Одним из самых простых является метод туннелизации, который в дальнейшем преобразовался в микрофрактурирование. При данной методике выполняют удаление поврежденных остеохондральных фрагментов и просверливание дефекта спицей $d = 1,5-2$ мм или тонким сверлом $d = 2,5-3,5$ мм до появления кровоизлияний [1]. Другим популярным методом является мозаичная аутохондропластика, при которой выполняется трансплантация остеохондральных блоков в форме цилиндра диаметром 4,5 мм, получаемых из ненагружаемой поверхности мыщелков бедра [2]. Более современными являются методики трансплантации аутологичных хондроцитов (ACI) [3, 4], индуцированный матрицей аутогенный хондрогенез (AMIC) [5, 6] и использование мезенхимальных стволовых клеток (MSC) [7, 8].

Хирургические методы лечения можно усилить, добавляя экзогенные факторы роста или хондроциты в специальных биоматериалах, таких как коллаген 1, 2 типа или альгинат [9, 10]. Дифференциацию хондроцитов в лабораторных условиях можно стимулировать, добавляя рекомбинантные факторы роста, такие как инсулиноподобный фактор роста β , фактор роста фибробластов-2 и фактор тромбоцитарного роста ВВ [11]. Некоторые авторы добиваются стимуляции, применяя очищенный кислород или механическую нагрузку [21]. Доказано, что гипоксическое состояние культуры хондроцитов усиливает редифференцировку, ингибируя гипертрофические маркеры [13]. Недостатки использования экзогенных факторов роста связаны с их высокой стоимостью и технической сложностью расчета концентрации. Альтернативой применению таких средств могут являться производные плазмы, в которых содержатся факторы роста. К положительным свойствам такого средства можно отнести низкую стоимость и высокое содержание факторов роста. Такими преимуществами обладает плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP).

PRP относится к средствам регенераторной медицины и используется для стимуляции регенерации различных тканей. Для понимания механизма действия плазмы, обогащенной тромбоцитами, необходимо знать основы регенерации. Процесс заживления тканей начинается с воспаления, продолжающегося в течение нескольких дней, затем в течение недели сопровождается пролиферацией с последующим созреванием и формированием новой ткани, оканчивается ремоделированием, которое продолжается в течение года. PRP содержит высокую концентрацию тромбоцитов, которые, активируясь, подвергаются дегрануляции с высвобождением факторов роста [14]. Данный препарат содержит плазму и другие факторы роста, участвующие в заживлении раны, которые дополняются тромбином с его биологическими свойствами агрегации [15].

Первые упоминания о PRP появились в 1990-х гг., когда наука активно изучала возможности создания «биологического клея». Первый прообраз плазмы, обо-

гащенной тромбоцитами, использовался в челюстно-лицевой хирургии в качестве сильнодействующего клея в связи с большим содержанием фибрина [16]. Через некоторое время ученые обратили внимание на регенераторный, противовоспалительный и антимикробный эффекты.

Сегодня PRP применяют в различных областях медицины, начиная с косметологии и заканчивая сосудистой хирургией и травматологией, с хорошими клиническими результатами [17]. Изготавливают ее при помощи центрифугирования крови, полученной из периферической вены, с разделением на красные, белые кровяные клетки и плазму, содержащую тромбоциты. Сегодня на рынке присутствуют различные варианты PRP, которые различаются концентрацией тромбоцитов, что значительно влияет на исходные свойства препарата [18]. Авторы сходятся во мнении, что высокая концентрация тромбоцитов часто оказывает негативное влияние, вызывая неоваскуляризацию [19]. Однако не только концентрация тромбоцитов влияет на свойства препарата. В одном из исследований сравнивали влияние плазмы с различной концентрацией лейкоцитов на заживление сухожилий. Выяснилось, что плазма, обедненная лейкоцитами, более предпочтительна для восстановления поврежденного сухожилия [20]. Есть исследования, в которых показан лучший эффект плазмы, обедненной лейкоцитами, на коленный сустав человека при сравнении с плазмой, обогащенной лейкоцитами [21].

По нашему мнению, большое разнообразие вариантов получения PRP с различной концентрацией содержащихся факторов отражается и на клинических результатах.

КОСТНО-ХРЯЩЕВЫЕ ДЕФЕКТЫ

Опубликовано большое количество статей, где оценивается влияние PRP на хондрогенез в области дефектов гиалинового хряща крупных суставов. Milano et al. оценивали результаты применения микрофрактурирования и PRP на регенерацию полнослойных дефектов гиалинового хряща в эксперименте на овцах. Через 6 мес. после эксперимента авторы сделали вывод, что выполнение микрофрактурирования, ассоциированного с введением PRP, позволяет получить лучшие результаты, чем только микрофрактурирование [22]. В других крупных экспериментальных работах показаны лучшие результаты заживления костно-хрящевых дефектов при использовании скаффолдов совместно с введением PRP, чем без введения [23, 24]. В другой экспериментальной работе на 12 кроликах полнослойный дефект хряща коленного сустава замещали методом мозаичной аутохондропластики. Авторы сообщают о лучших результатах мозаичной аутохондропластики, ассоциированной с применением PRP [25].

Необходимо отметить, что ряд авторов высказываются о преувеличении влияния PRP на заживление костно-хрящевых дефектов. Так, Kop et al. в эксперименте на овцах выполняли замещение костно-хрящевых дефектов коленного сустава скаффолдом гидроксипатита-коллагена с дополнительным введением PRP. Авторы сделали

вывод, что введение плазмы никаким образом не влияет на результат лечения [26]. В другой крупной работе Serra исследовал влияние PRP на заживление полнослойного костно-хрящевого дефекта у кроликов. Автор заключил, что через 19 нед. после вмешательства нет ни макро-, ни микроскопической разницы, что говорит о преувеличении воздействия плазмы, обогащенной тромбоцитами, на хондрогенез [27].

ОСТЕОАРТРИТ

Во многих статьях отмечен положительный эффект применения PRP при ОА [28–30]. В одном из исследований изучали 98 пациентов с двусторонним гонартрозом. Выполняли однократное внутрисуставное введение PRP, обедненной лейкоцитами, а повторное введение проводили через 3 нед. Авторы сообщили о значительно лучших результатах по сравнению с результатами контрольной группы через 6 мес. [31]. Campbell et al. провели большую клиническую работу, где сравнивали эффективность внутрисуставного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, с гиалуроновой кислотой и плацебо. По мнению авторов, лучшие результаты наблюдались в группе с внутрисуставным введением PRP уже через 2 мес. после введения (период наблюдения – 12 мес.) [32].

Riboh et al. исследовали влияние PRP с различной концентрацией лейкоцитов на результативность лечения ОА. Авторы заключили, что плазма, обедненная лейкоци-

тами, обладает наиболее выраженным клиническим эффектом [33].

Особого внимания заслуживает исследование Д.А. Маланина и соавт., в которое был включен 81 пациент с гонартрозом 3 степени. В одной из групп авторы троекратно выполняли внутрисуставную инъекцию PRP, а в другой группе применяли таблетированные формы НПВС. Авторы сделали вывод об эффективности внутрисуставного введения PRP, которое позволило уменьшить или полностью устранить болевой синдром, а также улучшить функцию коленного сустава (период наблюдения – 9 нед.) [34].

Стоит отметить, что сегодня имеется ряд работ, где, несмотря на хорошие клинические результаты внутрисуставного введения PRP, авторы отмечают необходимость дальнейшего изучения механизма воздействия плазмы и точной характеристики концентрации препарата [35, 36].

Таким образом, целесообразность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении повреждений и заболеваний крупных суставов доказана в большом количестве исследований. Данная методика позволяет уменьшить болевой синдром, улучшить функцию сустава, она практически не имеет побочных эффектов, а стоимость применения позволяет использовать ее в рутинной практике. С учетом некоторых противоречивых клинических результатов необходимы дальнейшее изучение возможностей применения PRP и определение оптимальных концентраций препарата.



Поступила/Received 20.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шевцов В.И., Макушин В.Д., Ступина Т.А., Степанов М.А. Экспериментальные аспекты изучения репаративной регенерации суставного хряща в условиях туннелирования субхондральной зоны с введением аутологичного костного мозга. *Гений ортопедии*. 2010; 2: 5-10. [Shevtsov V.I., Makushin V.D., Stupina T.A., Stepanov M.A. Experimental aspects of the study of reparative regeneration of articular cartilage under tunnelization of the subchondral zone with injection of autologous bone marrow. *Geniy Ortopedii*. 2010; 2: 5-10.] (In Russ).
- Solheim E., Hegna J., Oyen J., Harlem T., Strand T. Results at 10 to 14 years after osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee. *Knee*. 2013; 20: 287–290.
- Welsch G.H., Mamisch T.C., Zak L., Blanke M., Olk A., Marlovits S., Trattnig S. Evaluation of cartilage repair tissue after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation using a hyaluronic-based or a collagen based scaffold with morphological MOCART scoring and biochemical T2 mapping: preliminary results. *Am J Sports Med.*, 2010; 38(5): 934-942.
- Kim M.K., Choi S.W., Kim S.R., Oh I.S., Won M.H. Autologous chondrocyte implantation the knee using fibrin. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010; 18(4): 528-534.
- Benthien J.P., Behrens P. Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) combining microfracturing and a collagen i/iii matrix for articular cartilage resurfacing. *Cartilage*. 2010; 1: 65-68.
- Dhollander A., Moens K., van der Maas J., Verdonk P., Almqvist K.F., Victor J. Treatment of Patellofemoral Cartilage Defects in the Knee by Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC). *Acta Orthop. Belg.* 2014; 80: 251-259.
- Zhai L.J., Zhao K.Q., Wang Z.Q., Feng Y., Xing S.C. Mesenchymal stem cells display different gene expression profiles compared to hyaline and elastic chondrocytes. *Int J Clin Exp Med*. 2011; 4(1): 81-90.
- Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells as a tool for joint repair in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: 58-62.
- Mesenchymal M. Influence of three-dimensional hyaluronic acid stem cell chondrogenesis. *Gene Expr*. 2009; 15: 243–254. doi:10.1089/ten.tea.2008.0067.
- Pei M., Seidel J., Vunjak-Novakovic G., Freed L.E. Growth factors for sequential cellular de- and re-differentiation in tissue engineering. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 294: 149–154. doi:10.1016/S0006-291X(02)00439-4.
- Brandl A., Angele P., Roll C., Prantl L., Kujat R., Kinner B. Influence of the growth factors PDGF-BB, TGF-beta1 and bFGF on the replicative aging of human articular chondrocytes during in vitro expansion. *J. Orthop. Res*. 2010; 28: 354–360. doi:10.1002/jor.21007.
- Duval E., Leclercq S., Elissalde J.-M., Demoor M., Galéra P., Boumédiène K. Hypoxia-inducible factor 1 α inhibits the fibroblast-like markers type I and type III collagen during hypoxia-induced chondrocyte redifferentiation: hypoxia not only induces type II collagen and aggrecan, but it also inhibits type I and type III collagen in the hypoxia-inducible factor 1 α hypoxia-dependent redifferentiation of chondrocytes. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 3038–3048. doi:10.1002/art.24851.
- Markway B.D., Cho H., Johnstone B. Hypoxia promotes redifferentiation and suppresses markers of hypertrophy and degeneration in both healthy and osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Res. Ther*. 2013; 15: R92. doi:10.1186/ar4272.
- Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden A.T. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 4-15.
- Anitua E., Sanchez M., Nurden A.T., Nurden P., Orive G., Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006; 24: 227-234.
- Bielecki T.M., Gazdzik T.S., Arendt J., Szczepanski T., Krol W., Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: An in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89: 417-420.
- Cervelli V., Gentile P., Grimaldi M. Regenerative surgery: Use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic Plast Surg*. 2009; 33: 340-345.
- Mazzocca A.D., McCarthy M.B.R., Chowaniec D.M., et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: 308–316.
- Giusti I., Rughetti A., D'Ascenzo S. et al. Identification of an optimal concentration of

- platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells. *Transfusion*. 2009; 49: 771–778.
20. McCarrel T.M., Minas T., Fortier L.A. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94: e143.1–e143.8.
 21. Andia I., Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? *Expert Opin Biol Ther*. 2014; 14(5): 635–649.
 22. Milano G., Sanna Passino E., Deriu L. et al. The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18: 971–980.
 23. Qi Y.Y., Chen X., Jiang Y.Z. et al. Local delivery of autologous platelet in collagen matrix simulated in situ articular cartilage repair. *Cell Transplant*. 2009; 18: 1161–1169.
 24. Sun Y., Feng Y., Zhang C.Q. et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop*. 2010; 34: 589–597.
 25. Egemen Altan, Kerem Aydin, Omer Erkocak, Hakan Senaran, Serdar Ugras. The effect of platelet-rich plasma on osteochondral defects treated with mosaicplasty. *International Orthopaedics (SICOT)*. 2014; 38: 1321–1328. doi: 10.1007/s00264-013-2275-9.
 26. Kon E., Filardo G., Delcogliano M. et al. Platelet autologous growth factors decrease the osteochondral regeneration capability of a collagen-hydroxyapatite scaffold in a sheep model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11: 220.
 27. Serra C.I., Soler C., Carrillo J.M. et al. Effect of autologous platelet-rich plasma on the repair of full-thickness articular defects in rabbits. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013; 21: 1730–1736.
 28. Khoshbin A., Leroux T., Wasserstein D. et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2013; 29: 2037–2048.
 29. Chang K.V., Hung C.Y., Aliwarga F. et al. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014; 95: 562–575.
 30. Laudy A.B.M., Bakker E.W.P., Rekers M. et al. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015; 49: 657–672.
 31. Patel S., Dhillon M.S., Aggarwal S., Marwaha N., Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: A prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013; 41(2): 356–364.
 32. Campbell K.A., Saltzman B.M., Mascarenhas R. et al. Does intra-articular platelet-rich plasma injection provide clinically superior outcomes compared with other therapies in the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015; 31: 2213–2221.
 33. Riboh J.C., Saltzman B.M., Yanke A.B. et al. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2015. pii:0363546515580787. [Epub ahead of print].
 34. Маланин Д.А., Новочадов В.В., Демкин С.А. и соавт. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии. *Травматология и ортопедия России*. 2014;3(73):52-59. [Malanin D.A., Novochadov V.V., Demkin S.A. et al. Platelet-rich autologous plasma in the treatment of patients with stage III gonarthrosis. *Травматология и Ортопедия России*. 2014;3(73):52-59] (In Russ).
 35. Filardo G., Kon E., Buda R., Timoncini A. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:528–535. doi: 10.1007/s00167-010-1238-6.
 36. Sanchez M., Anitua E., Orive G., Mujika I., Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med*. 2009;39:345–354.

